INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

NOVEMBRE 2017

AVIS

Pertinence de l'introduction d'un procédé d'inactivation des pathogènes pour les produits sanguins labiles au Québec

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

Québec

Pertinence de l'introduction d'un procédé d'inactivation des pathogènes pour les produits sanguins labiles au Québec

Rédigé par
Simon Bélanger
Catherine Gravel
Mélanie Martin
Julie Nieminen

Avec la collaboration de
Isabelle Ganache
Olivier Demers-Payette
Caroline Chaumont

Coordination scientifique
Yannick Auclair

Sous la direction de
Michel Lebrun
Michèle de Guise

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs
Simon Bélanger, M. Sc, M.B.A.
Catherine Gravel, M. Sc
Mélanie Martin, Ph. D
Julie Nieminen, Ph. D

Collaborateurs
Isabelle Ganache, Ph. D
Olivier Demers-Payette, Ph. D
Caroline Chaumont, M.B.A.

Coordination scientifique
Yannick Auclair, Ph. D

Direction scientifique
Michel Lebrun, M.B.A., Ph. D
Michèle de Guise, M. D., FRCPC, M.M.

Repérage d'information scientifique
Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Soutien documentaire
Flavie Jouandon

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe, M. A.

Avec la collaboration de
Josée De Angelis, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017
Bibliothèque et Archives Canada, 2017
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-80039-2 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Pertinence de l'introduction d'un procédé d'inactivation des pathogènes pour les produits sanguins labiles au Québec. Rapport rédigé par Simon Bélanger, Catherine Gravel, Mélanie Martin et Julie Nieminen. Québec, Qc : INESSS; 2017. 105 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Autres contributions

L'Institut tient à remercier les représentants d'Héma-Québec pour leur coopération et le partage d'informations nécessaires à la préparation de ce rapport.

Déclaration d'intérêts

Les personnes suivantes déclarent pour elles-mêmes, membres de leur famille, proches amis, proches collaborateurs ou organisations auxquelles elles sont rattachées, avoir des intérêts, rôles ou activités professionnelles qui entrent, paraissent entrer ou pourraient entrer en conflit avec le mandat confié par l'INESSS.

Le **D^r^ Benjamin Rioux-Massé** est membre du consortium de la chaire de médecine transfusionnelle Fondation Héma-Québec-Bayer de l'Université de Montréal.

M^me^ Suzanne Deschênes Dion est membre du conseil d'administration de l'Association professionnelle des chargés de sécurité transfusionnelle du Québec (APCSTQ). Cette association organise des journées scientifiques et reçoit des commandites des fabricants de produits sanguins stables. L'APCSTQ s'est dotée d'une politique et de règles de conduite pour une approche éthique avec les fabricants.

M^e^ Michel T. Giroux était membre du Comité de biovigilance du MSSS ainsi que de son sous-comité sur l'inactivation des pathogènes.

M. François Laroche est membre du Comité de biovigilance du MSSS ainsi que de son sous-comité sur l'inactivation des pathogènes.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

COMITÉ D'EXCELLENCE CLINIQUE

Présidence

M. Daniel La Roche
- Directeur de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique, de la planification et des affaires juridiques, CHU de Québec - Université Laval

Membres

M^me^ Danielle Boucher
- Infirmière praticienne spécialisée en néphrologie, CHU de Québec – Université Laval

M. Serge Dumont
- Professeur titulaire, École de service social, Université Laval
- Directeur scientifique de l'Institut universitaire de première ligne en santé et services sociaux du CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r^ Vincent Fradet
- Urologue oncologue, CHU de Québec – Université Laval
- Professeur agrégé, Département de chirurgie, Université Laval

D^re^ Mariel Gonzalez
- Médecin de famille, GMF Jolibour, Médecine préventive, Centre Épic ICM

D^r^ Philippe Jouvet
- Intensiviste pédiatre, CHU Sainte-Justine
- Professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r^ Luigi Lepanto
- Radiologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal
- Adjoint au directeur, responsable de l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, Centre hospitalier de l'Université de Montréal
- Professeur titulaire de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

M^me^ Aude Motulsky
- Pharmacienne, Chercheure, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal
- Professeure-chercheure, École de santé publique de l'Université de Montréal

M^me^ Charo Rodriguez
- Professeure agrégée, Département de médecine de famille, Université McGill

D^r^ Jean-Claude Tardif
- Interniste et cardiologue, Directeur, Centre de recherche de l'Institut de Cardiologie de Montréal
- Professeur titulaire, Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Pierre-Yves Therriault
- Ergothérapeute, Professeur et Directeur, Département d'ergothérapie, Université du Québec à Trois-Rivières

M^me^ Nathalie Thiffault
- Conseillère-cadre en soins infirmiers aux continuums de soins critiques, cardiologie et neurologie, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

D^re^ Chantal Vallée
- Interniste, CISSS de la Montérégie-Centre
- Professeure agrégée, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

M. Bryn Williams-Jones
- Directeur, Programmes de bioéthique, Professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

M. Thomas Poder
- Professeur associé, Département d'économique et Département de médecine de famille et de médecine d'urgence, Université de Sherbrooke.

Membres citoyens

M. Guy Poulin
- Retraité, consultant en gouvernance pour les milieux associatifs, représentant citoyen sur le comité scientifique du SRAP et sur le comité SRAP-INESSS

M^me^ Linda Xiang Wang
- Coordinatrice aux auditeurs immobiliers, Gestion des actifs, FPI Cominar

COMITÉ CONSULTATIF

Membres

M^me^ Catherine Beauchemin
- Pharmaco-économiste
- Associée chez PeriPharm inc.

M^e^ Michel T. Giroux
- Avocat
- Professeur associé au Département de médecine sociale et préventive de l'Université Laval

D^r^ Richard Marchand
- Microbiologiste infectiologue, LSPQ et Institut de cardiologie de Montréal

D^r^ Benjamin Rioux-Massé
- Hématologue-oncologue
- Directeur de la banque de sang de l'Hôpital Saint-Luc

D^r^ George-Étienne Rivard
- Hématologue-oncologue, CHU Sainte-Justine
- Professeur, CHU Sainte-Justine

M^me^ Helen Trottier
- Professeure au Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal
- Chercheure, Centre de recherche CHU Sainte-Justine

COMITÉ DE SUIVI

Membres

M^me^ Suzanne Dion-Deschênes
- Représentante de l'Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec (OPTMQ)

D^r^ Claude Guimond
- Représentant de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ)

M^me^ Luce Hébert
- Représentante du Regroupement provincial des comités des usagers (RPCU)

D^re^ Catherine Latour
- Représentante de l'Association des médecins hématologues et oncologues du Québec (AMHOQ)

M^me^ Caroline Roy
- Représentante de l'Ordre des infirmières et des infirmiers du Québec (OIIQ)

REPRÉSENTANTS D'ASSOCIATIONS DE PATIENTS

Membres

M^me^ Martine Elias
- Représentante de Myélome Canada

M. Claude Francoeur
- Représentant de l'Association canadienne de l'anémie aplasique et des myélodysplasies (ACAAM)

M. François Laroche
- Représentant de la Société canadienne d'hémophilie (SCH)

M^me^ Woodlyn Orvil
- Représentante de l'Association de d'anémie falciforme du Québec (AAFQ)

M^me^ Pascale Rousseau
- Représentante de la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC)

MEMBRES CITOYENS DES STRUCTURES D'ENCADREMENT DE L'INESSS

Membres

M. Vincent Beaucher

M. Jean-François Gagnon

M^{me} Marie-Josée Gibeault

M. Guy Poulin

M^{me} Linda Xiang Wang

M^{me} Marie-Joëlle Carbonneau

M^{me} Stéphanie Augy

M. Michel Venne

M^{me} Suzanne K. Bédard

M^{me} Marie-Élise Lafaille-Magnan

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ I
SUMMARY V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS IX
GLOSSAIRE XI
1 INTRODUCTION 1
1.1 Contexte de la demande 1
1.2 Problématique 1
1.3 Le procédé Intercept[MC] Blood System 2
1.4 Présentation du mandat 2
1.4.1 Aspects exclus 2
1.5 Question décisionnelle 2
1.6 Questions d'évaluation 3
2 MÉTHODOLOGIE 4
2.1 Modèle logique /Cadre d'analyse 4
2.2 Stratégie de recherche d'information 5
2.3 Critères de sélection des études 5
2.4 Sélection des études, extraction des données et évaluation de la qualité 5
2.5 Méthode de contextualisation/Consultations des parties prenantes 6
2.5.1 Informations obtenues des banques de données médico-administratives 6
2.5.2 Informations obtenues auprès des parties prenantes 6
2.6 Méthodes d'analyse économique 7
2.7 Processus d'appréciation de la preuve 7
2.8 Processus de formulation des recommandations 7
3 RÉSULTATS 8
3.1 Situation actuelle et sécurité transfusionnelle 8
3.2 Quel est le portrait de l'utilisation des procédés photochimiques d'inactivation des pathogènes dans le monde? 11
3.2.1 Évaluation des technologies en santé 11
3.3 La technologie Intercept[MC] Blood System est-elle efficace pour inactiver les pathogènes? 15
3.3.1 Intercept[MC] Blood System pour le plasma 15
3.3.2 Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes 16
3.4 L'inactivation des pathogènes entraîne-t-elle une modification des propriétés et de l'efficacité des produits sanguins labiles? 18

3.4.1 Intercept[MC] Blood System pour le plasma 18
3.4.2 Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes 19
3.5 La technologie Intercept[MC] Blood System influence-t-elle l'incidence d'événements indésirables? 21
3.5.1 L'incidence d'évènements indésirables associés à la transfusion de plasma traité par amotosalène 21
3.5.2 L'incidence d'évènements indésirables associés à la transfusion de plaquettes traitées par amotosalène 21
3.6 La technologie Intercept[MC] Blood System entraîne-t-elle des risques à court et à long terme pour les patients? 22
3.6.1 Le plasma traité par amotosalène et les produits résiduels 22
3.6.2 Les plaquettes traitées par amotosalène et les produits résiduels 23
3.6.3 Des risques à long terme (toxicité, oncogénicité, tératogénicité) sont-ils présents? 23
3.6.4 Risques potentiels pour les patients pédiatriques 24
3.7 L'introduction de la technologie Intercept[MC] Blood System permettrait-elle à Héma-Québec d'accepter des donneurs autrement exclus ou d'éliminer des traitements dans la chaîne de production des produits sanguins labiles? 25
3.7.1 Des donneurs autrement exclus seraient-ils admissibles? 25
3.7.2 Des mesures de prévention actuelles pourraient-elles être éliminées? Si oui, lesquelles? 25
3.8 L'inactivation photochimique des pathogènes constitue-t-elle une stratégie efficiente (en termes de coûts par QALY ou autres indicateurs pharmacoéconomiques) comparativement aux mesures actuellement en place pour prévenir les infections post-transfusionnelles? 27
3.9 Quel serait l'impact budgétaire associé à l'implantation du procédé Intercept[MC] Blood System pour le plasma et les plaquettes au Québec? 28
4 RÉSULTATS - DONNÉES CONTEXTUELLES ET EXPÉRIENTIELLES 30
4.1 Enjeux de pratiques cliniques 30
4.2 Enjeux organisationnels 31
4.3 Enjeux éthiques et juridiques 31
Aspect éthique 31
Aspect juridique 32
4.4 Perspective des représentants d'associations de patients 33
4.5 Perspective des membres citoyens des structures d'encadrement de l'INESSS 34
5 DISCUSSION 35
6 CONCLUSION 42
7 RECOMMANDATION 43
ANNEXE A 44
Technologies d'inactivation des pathogènes 44

Le procédé Intercept[MC] 45
InterceptMC Blood System pour les concentrés de globules rouges 46
MirasolMC PRT pour les plaquettes et le plasma 46
Theraflex-UVMC pour les plaquettes 47
ANNEXE B 48
Stratégie de recherche d'information 48
ANNEXE C 50
Critères d'inclusion et d'exclusion 50
ANNEXE D 51
Sélection des études 51
ANNEXE E 52
Liste et caractéristiques des études retenues 52
ANNEXE F 59
Tableaux des résultats 59
ANNEXE G 73
Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études 73
ANNEXE H 78
Mandat des comités 78
ANNEXE I 80
ANNEXE J 81
Historique d'approbation du procédé Intercept[MC] Blood System 81
ANNEXE K 82
Utilisation des procédés d'inactivation des pathogènes dans le monde 82
ANNEXE L 83
Description de la méthodologie et des principaux résultats des études économiques 83
ANNEXE M 88
Données et résultats de l'analyse d'impact budgétaire liés à l'ajout d'Intercept[MC] Blood System aux mesures de préventions actuellement utilisées par Héma-Québec 88
RÉFÉRENCES 94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Description des principaux produits sanguins labiles et leur utilisation au Québec et au Canada pour la période 2015-2016 8
Tableau 2 Incidence combinée d'accidents associés à la transfusion de produits sanguins labiles au Québec, de 2005 à 2013 9
Tableau 3 Risques infectieux associés à la transfusion de produits sanguins labiles au Québec 10
Tableau 4 Principales conclusions des rapports d'évaluation des technologies en santé sur les procédés d'inactivation des pathogènes 13
Tableau 5 Données d'inactivation des pathogènes par le procédé Intercept[MC] Blood System pour le plasma 15
Tableau 6 Données d'inactivation des pathogènes par le procédé Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes 16
Tableau 7 Conclusions générales d'efficacité thérapeutique des études sur les transfusions de plaquettes traitées par Intercept[MC] Blood System 20
Tableau 8 Conclusions générales d'innocuité des études sur les transfusions de plaquettes traitées par Intercept[MC] Blood System 22
Tableau C-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité et de l'efficience des produits sanguins labiles traités par un procédé photochimique d'inactivation des pathogènes 50
Tableau E-1 Études sur les transfusions de plasma traité par amotosalène et UVA (Intercept[MC] Blood System) 52
Tableau E-2 Revues systématiques avec méta-analyse traitant des transfusions de plaquettes traitées par amotosalène et UVA (Intercept[MC]) 53
Tableau E-3 Études sur les transfusions de plaquettes traitées par amotosalène et UVA (Intercept[MC]) 54
Tableau E-4 Rapport d'évaluation des technologies en santé (ÉTS) 57
Tableau F-1 Résumé des données d'inactivation des pathogènes par le procédé Intercept[MC] Blood System pour le plasma 59
Tableau F-2 Résumé des données d'inactivation des pathogènes par le procédé Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes suspendues dans un mélange de PAS-3 et de plasma 60
Tableau F-3 Impact du traitement Intercept[MC] Blood System sur les caractéristiques *in vitro* du plasma 63
Tableau F-4 Effet du traitement Intercept[MC] Blood System sur les caractéristiques *in vitro* des plaquettes 64
Tableau F-5 Paramètres d'efficacité et d'innocuité des études cliniques sur le plasma traité par Intercept[MC] Blood System 68
Tableau F-6 Paramètres d'efficacité et d'innocuité des études cliniques sur les plaquettes traitées par Intercept[MC] Blood System 69
Tableau G-1 Évaluation de la qualité des rapports d'évaluation des technologies en santé (ÉTS) 73
Tableau G-2 Évaluation de la qualité des études cliniques – Plasma 74
Tableau G-3 Évaluation de la qualité des revues systématiques avec méta-analyse – Plaquettes 75
Tableau G-4 Évaluation de la qualité des études cliniques – Plaquettes 76
Tableau J-1 Intégration du procédé Intercept[MC] Blood System parmi les mesures de sécurité transfusionnelle 81
Tableau M-1 Coût de la technologie Intercept[MC] 88
Tableau M-2 Coût des tests effectués chez Héma-Québec dont l'élimination potentielle est soutenue par la documentation scientifique suivant l'ajout d'Intercept[MC] 88
Tableau M-3 Volume de plaquettes prélevées par Héma-Québec en 2015-2016 89

Tableau M-4 Coût d'utilisation d'Intercept[MC] pour le traitement des plaquettes 90
Tableau M-5 Volume de plasma[*] prélevé par Héma-Québec en 2015-2016 91
Tableau M-6 Coût d'utilisation d'Intercept[MC] pour le traitement du plasma 91
Tableau M-7 Coûts liés à la détection bactérienne 92
Tableau M-8 Coûts liés à l'irradiation gamma 92
Tableau M-9 Coûts liés à la sérologie du cytomégalovirus effectuée sur 20 % de l'inventaire 92
Tableau M-10 Coûts liés à l'inactivation d'un pathogène émergent basé sur l'expérience du virus du Nil occidental 92
Tableau M-11 Analyse d'impact net pour les plaquettes 93
Tableau M-12 Analyse d'impact net pour le plasma 93
Tableau M-13 Analyse d'impact net pour les plaquettes et le plasma 93

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Cadre d'analyse de l'introduction du procédé Intercept[MC] Blood System dans la chaîne de production des produits sanguins labiles au Québec.....4
Figure A-1 Résumé du mode d'action des procédés d'inactivation des pathogènes ayant recours à l'illumination [Mundt *et al.*, 2014] 44
Figure A-2 Le procédé Intercept[MC] Blood System pour le traitement des plaquettes et du plasma.....45
Figure D-1 Diagramme de flux 51

RÉSUMÉ

Introduction

L'inactivation des pathogènes dans les produits sanguins réfère à des processus qui visent à inactiver certaines bactéries, virus et parasites par l'utilisation d'agents chimiques ou physiques. Contrairement aux produits sanguins stables, les produits sanguins labiles (culots globulaires, plasma et plaquettes) disponibles au Québec ne sont actuellement pas soumis à un processus d'inactivation des pathogènes. Différentes mesures préventives sont toutefois utilisées pour réduire les risques de contamination.

Au cours des dernières années, différentes méthodes photochimiques d'inactivation des pathogènes pour les produits sanguins labiles ont été développées, dont le procédé Intercept^{MC} Blood System (Cerus Corporation) qui a récemment été approuvé par Santé Canada. Cette technologie présente le bénéfice théorique de protéger contre de possibles pathogènes émergents, en plus de réduire le risque d'infection de pathogènes déjà connus. Le MSSS a confié à l'INESSS le mandat de produire un avis sur la pertinence d'introduire ce procédé photochimique d'inactivation des pathogènes dans la production de ses produits sanguins labiles dans le contexte québécois.

Méthodes

Les bases de données MEDLINE (Pubmed), Embase, Evidence Based Medicine Reviews (EBM) et la base de données de l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment ont été interrogées. La sélection des études pertinentes a été effectuée selon des critères PICOTs prédéfinis. Une sélection de la littérature grise a également été effectuée. Notamment, les lignes directrices, les rapports d'hémovigilance et les rapports d'évaluation des technologies de la santé (ÉTS) au niveau québécois, canadien et international ont été consultés.

Les outils CASP ont été utilisés pour l'évaluation de la qualité des études cliniques. Pour les revues systématiques avec ou sans méta-analyse et les rapports d'ÉTS, les outils R-AMSTAR et la Grille INAHTA ont été utilisés, respectivement.

Une analyse d'impact budgétaire a également été effectuée sur un horizon temporel de 10 ans selon les perspectives du MSSS.

Un comité consultatif et un comité de suivi ont été formés. Les membres ont été invités, à différentes étapes, à critiquer les questions de recherche et commenter l'information recueillie. Les citoyens du Conseil scientifique, des Comités d'excellence clinique et des Comités scientifiques permanents de l'INESSS ainsi que les représentants d'associations de patients ont été consultés afin d'obtenir leur perception des risques, des bénéfices attendus et des coûts associés aux procédés d'inactivation des pathogènes.

Résultats

Situation actuelle au Québec

Héma-Québec est responsable de l'approvisionnement provincial en produits sanguins et distribue plus de 485 000 produits sanguins labiles annuellement. Ceux-ci comprennent notamment les culots globulaires, les plaquettes et le plasma. Comme les technologies photochimiques d'inactivation des pathogènes pour les globules rouges et le sang total sont

actuellement en développement clinique, seuls les plaquettes et le plasma, qui représentent 25 % des besoins transfusionnels, pourraient être traités à court terme.

Les risques associés aux transfusions de produits sanguins labiles peuvent être d'origine infectieuse ou non infectieuse. Au Québec, grâce aux mesures préventives en place pour contrer les risques infectieux, les complications les plus fréquentes sont de type non infectieux, incluant notamment les erreurs humaines menant à la transfusion d'un mauvais produit.

Utilisation du procédé Intercept[MC] Blood System dans le monde

En mars 2015, le procédé Intercept[MC] était utilisé dans 22 pays pour le traitement des plaquettes et 13 pays l'utilisaient pour le traitement du plasma. À titre d'exemple, la Suisse traite l'ensemble des concentrés plaquettaires et la Belgique traite plus de 90 % des concentrés plaquettaires par amotosalène et UVA. D'autres juridictions comparables au Québec, telles le Royaume-Uni et l'Australie/Nouvelle-Zélande, ont décidé de ne pas introduire de procédés photochimiques d'inactivation des pathogènes. Leurs rationnels de décision reposent entre autres sur l'inefficience (coût-efficacité) et la faiblesse de la preuve quant à la supériorité de ces procédés en termes d'efficacité face aux méthodes déjà en place.

Inactivation des pathogènes

Le procédé Intercept[MC] Blood System a démontré son efficacité sur une large gamme de virus, bactéries et protozoaires lors de tests effectués en laboratoire. Son efficacité est limitée pour certains virus non enveloppés tels le parvovirus B19, le virus de l'hépatite A (VHA) et de l'hépatite E (VHE) et le poliovirus. Par ailleurs, le procédé Intercept[MC] Blood System s'est avéré peu efficace ou inefficace pour l'inactivation de la bactérie à Gram négatif *Pseudomonas aeruginosa* et la forme sporulante de la bactérie à Gram négatif *Bacillus cereus*. Le procédé est inefficace contre les prions.

Propriétés et efficacité des produits sanguins labiles traités par le procédé Intercept[MC] Blood System

Les études en laboratoire et les études cliniques, liées en majorité à la compagnie Cerus, démontrent que le procédé Intercept[MC] Blood System n'a pas d'impact négatif sur les propriétés de coagulation et l'efficacité thérapeutique du plasma.

Selon les analyses *in vitro*, le traitement des plaquettes entraîne une diminution de leur nombre, de leur pH et de leur réponse au choc hypotonique. Dans les études cliniques, ceci se traduit par une légère diminution de la récupération plaquettaire post-transfusionnelle et de l'intervalle entre les transfusions.

Incidence d'évènements indésirables

Selon trois études d'hémovigilance post-commercialisation rétrospectives, totalisant plus de 58 000 transfusions de plasma traité par Intercept[MC], aucune différence significative d'effets indésirables n'a été observée entre les groupes ayant reçu du plasma traité par amotosalène et les groupes ayant reçu du plasma conventionnel.

L'utilisation de plaquettes traitées par amotosalène entraînerait une augmentation du nombre de patients réfractaires. Toutefois, ce résultat serait associé à la récupération plaquettaire post-transfusionnelle inférieure observée chez les patients recevant des plaquettes traitées par UVA et amotosalène. La majorité des études retenues suggèrent que le procédé Intercept[MC] Blood System ne modifie pas l'incidence d'évènements indésirables.

Toxicité à long terme

À la suite du traitement par le procédé Intercept[MC], de l'amotosalène résiduel ainsi que des photoproduits libres et liés de façon covalente sont présents dans les produits sanguins labiles. Aucune étude traitant des risques potentiels de l'exposition à long terme des patients à ces produits n'a été repérée. L'absence de données cliniques ne permet pas d'écarter des risques toxicologiques, oncologiques ou tératogéniques à long terme chez l'humain.

Modifications des pratiques actuelles

Le procédé Intercept[MC] pour les plaquettes pourrait remplacer l'irradiation gamma, la sérologie du CMV et la détection bactérienne. Toutefois, la modification de ces mesures nécessiterait l'approbation de Santé Canada. La réduction leucocytaire, la culture bactérienne ainsi que le dépistage font également l'objet de normes prescrivant leur utilisation dans la production des produits sanguins labiles.

Efficience

Les ratios coût-efficacité issus des études appréciées varient de 269 045 $/QALY à 43 648 879 $/QALY. Ils sont largement supérieurs aux seuils d'acceptabilité d'une technologie en santé établis par plusieurs pays.

Impact budgétaire

L'ajout d'Intercept[MC] aux mesures de prévention actuellement en place chez Héma-Québec pour le traitement des plaquettes et du plasma pourrait générer des coûts supplémentaires récurrents variant de 9,5 M$ à 12,3 M$ par année. Au total, cela représente des coûts supplémentaires estimés à 107 M$ pour un horizon temporel projeté sur 10 ans.

Données contextuelles et expérientielles

Selon les experts consultés, les données scientifiques actuelles ne permettent pas de conclure à la supériorité du procédé Intercept[MC] Blood System face aux méthodes de prévention déjà en place au Québec. Les données concernant l'efficience du procédé, la faiblesse de la preuve en ce qui concerne les risques toxicologiques à long terme et l'impossibilité de traiter l'ensemble des produits sanguins labiles constituent des préoccupations pour l'ensemble des parties prenantes consultées. Les membres citoyens ainsi que les représentants d'associations de patients ont clairement manifesté leurs préoccupations relatives à la sécurité des produits sanguins, toutefois celles-ci ne se limitent pas aux risques infectieux, mais touchent l'ensemble du système de sang. Il est jugé que des investissements dans d'autres mesures permettant de répondre à des besoins plus fréquents et plus urgents du système du sang du Québec seraient à privilégier.

Conclusion

Le procédé d'inactivation des pathogènes Intercept[MC] Blood System présente le bénéfice théorique de réduire les risques potentiels associés à un agent pathogène qui échappe aux tests de détection actuels et aux produits sanguins prélevés au cours de la période muette d'une infection chez un donneur asymptomatique. Toutefois, certains pathogènes, comme les virus non enveloppés et les prions, sont résistants au traitement. De plus, certains enjeux demeurent, tels les composés résiduels potentiellement nuisibles, l'absence de procédé permettant de traiter les globules rouges qui représentent 75 % des besoins transfusionnels au Québec, ainsi que les rapports coût-efficacité qui sont supérieurs aux seuils généralement admis.

Recommandation

L'INESSS considère que la pertinence de l'introduction du procédé d'inactivation des pathogènes Intercept[MC] Blood System est présentement limitée au Québec compte tenu des constats suivants:

- Les risques d'infections post-transfusionnelles sont actuellement très faibles au Québec en raison des mesures de prévention en place.
- En l'absence de systèmes d'inactivation des pathogènes pour les globules rouges ou le sang total, approximativement 75 % des produits sanguins labiles ne peuvent être traités.
- Certains types de pathogènes étant résistants à l'inactivation photochimique, on ne peut garantir l'efficacité du procédé contre un pathogène émergent.
- Aucune donnée clinique ne permet d'exclure une toxicité ou une oncogénicité à long terme associée à l'amotosalène résiduel, ce qui constitue une préoccupation particulière en pédiatrie.
- Peu de mesures de sécurité actuellement en place pourraient être retirées, en raison notamment de l'absence de procédés pouvant traiter les globules rouges ou le sang total.
- Le ratio coût-utilité (QALY) de l'intervention est largement supérieur aux seuils d'acceptabilité généralement admis.

Pour ces raisons, l'INESSS émet la recommandation suivante :

Recommandation de l'INESSS
Actuellement, le procédé Intercept[MC] Blood System ne devrait pas être introduit dans la chaîne de production des produits sanguins labiles au Québec.

SUMMARY

Relevance of introducing a pathogen inactivation process for labile blood products in Quebec

Introduction

Pathogen inactivation in blood products refers to processes aimed at inactivating certain bacteria, viruses and parasites through the use of chemical or physical agents. Unlike stable blood products, the labile blood products (packed red blood cells, plasma and platelets) available in Quebec are not currently subjected to a pathogen inactivation process. Different preventive measures are, however, used to reduce the risk of contamination.

Different photochemical pathogen inactivation methods for labile blood products have been developed in the past few years, such as the Intercept™ Blood System process (Cerus Corporation), which was recently approved by Health Canada. This technology offers the theoretical advantage of protecting against possible emerging pathogens, in addition to reducing the risk of infection by currently known pathogens. The MSSS asked INESSS to produce a report on the relevance of introducing this photochemical pathogen inactivation process into the production of its labile blood products in the Quebec context.

Methods

The MEDLINE (PubMed), EMBASE and Evidence-Based Medicine Reviews (EBMR) databases and the database of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) were queried. Relevant studies were selected using predefined PICOT criteria. The grey literature was searched as well. Among other things, guidelines, hemovigilance reports and health technology assessment (HTA) reports from Quebec, Canadian and international sources were consulted.

CASP tools were used to assess the quality of clinical studies. For systematic reviews with or without meta-analysis and for HTA reports, R-AMSTAR tools and the INAHTA checklist were used, respectively.

As well, a budget impact analysis was performed over a 10-year time horizon using MSSS forecasts.

An advisory committee and a follow-up committee were formed. The members were invited, at different stages, to critique the research questions and comment on the data that had been gathered. The citizen members of INESSS's Conseil scientifique, clinical excellence committees and standing scientific committees, as well as representatives of patient associations, were consulted for their perceptions of the risks, the anticipated benefits and the costs associated with pathogen inactivation processes.

Results

Current situation in Quebec

Héma-Québec is responsible for the province's blood supply. It distributes more than 485,000 units of labile blood products annually. These products include packed red blood cells, platelets and plasma. Since photochemical pathogen inactivation technologies for red blood cells and whole blood are still under clinical development, only platelets and plasma, which account for 25% of the transfusion needs, could be treated in the short term.

The risks associated with transfusing labile blood products can be infectious or noninfectious in nature. In Quebec, thanks to the preventive measures in place to counter infectious risks, the most common complications are of the noninfectious type. These include human errors that lead to the transfusion of the wrong product.

Use of the Intercept™ Blood System process worldwide

In March 2015, the Intercept™ process was being used in 22 countries to treat platelets, and 13 countries to treat plasma. For instance, Switzerland treats all platelet concentrates, and Belgium treats more than 90% of them with amotosalen and UVA. Other jurisdictions comparable to Quebec, such as the United Kingdom and Australia/New Zealand, have decided not to introduce photochemical pathogen inactivation processes. The rationale behind their decisions is based, among other things, on their inefficiency (cost-effectiveness) and on the weakness of the evidence regarding the superiority, in terms of efficacy, of these processes over those currently in place.

Pathogen inactivation

The Intercept™ Blood System process has been shown effective against a broad range of viruses, bacteria and protozoa during laboratory testing. It has limited efficacy against certain nonenveloped viruses, such as parvovirus B19, the hepatitis A virus (HAV), the hepatitis E virus (HEV) and the poliovirus. Furthermore, the Intercept™ Blood System process has been shown to be of limited effectiveness or ineffective in inactivating the Gram-negative bacterium *Pseudomonas aeruginosa* and the sporulating form of the Gram-negative bacterium *Bacillus cereus*. And it is ineffective against prions.

Properties and efficacy of labile blood products treated with the Intercept™ Blood System process

Laboratory and clinical studies, most of which are linked to the Cerus Corporation, show that the Intercept™ Blood System process does not have a negative impact on the coagulation properties or therapeutic efficacy of plasma.

In vitro analyses have shown that treating platelets results in a reduction in their number, pH and response to hypotonic shock. In clinical studies, this translates into a slight decrease in post-transfusion platelet count incrementand in the transfusion interval.

Incidence of adverse events

In three retrospective, postmarketing hemovigilance studies involving more than 58,000 transfusions of Intercept™-treated plasma, no significant difference in adverse effects was observed between the groups that received amotosalen-treated plasma and those that received conventional plasma.

The use of amotosalen-treated platelets appears to cause an increase in the number of refractory patients. However, this result is associated with the lower post-transfusion platelet count increment in patients receiving amotosalen/UVA-treated platelets. Most of the studies selected suggest that the Intercept™ Blood System process does not change the incidence of adverse events.

Long-term toxicity

Residual amotosalen and free and covalently bound photoproducts are present in labile blood products that have been treated with the Intercept™ Blood System process. No study

concerning the potential risks of patients long-term exposure to such blood products was found. Because of the absence of clinical data, long-term toxicological, oncological and teratogenic risks in humans cannot be ruled out.

Changes to current practices

The Intercept™ process for platelets could replace gamma irradiation, CMV serology testing and bacterial detection. However, modifying these measures would require Health Canada approval. Also, leukocyte reduction, bacterial cultures and screening are the subject of standards that prescribe their use in the production of labile blood products.

Efficiency

The cost-effectiveness ratios from the studies examined range from $269,045/QALY to $43,648,879/QALY. They are largely above the acceptability thresholds for a health technology set by many countries.

Budget impact

Adding Intercept™ to the preventive measures currently used by Héma-Québec to treat platelets and plasma could generate additional recurrent costs ranging from $9.5 million to $12.3 million per year. In all, this represents estimated additional costs of $107 million for a 10-year time horizon.

Contextual and experiential data

According to the experts consulted, the current scientific data do not permit the conclusion that the Intercept™ Blood System process is superior to the preventive methods currently used in Quebec. The data on the process's efficiency, the weakness of the evidence regarding the long-term toxicological risks, and the inability to treat all labile blood products are concerns for all the stakeholders consulted. The citizen members and the representatives of patient associations clearly expressed their concerns about blood product safety. However, these concerns are not limited to infectious risks, but extend to the entire blood system. It is felt that priority should be given to investing in other measures that would make it possible to meet more frequent and more urgent needs in Quebec's blood system.

Conclusion

The Intercept™ Blood System pathogen inactivation process offers the theoretical advantage of reducing the potential risks associated with a pathogenic agent that evades the current detection tests and with blood products obtained during the latency period of an infection in an asymptomatic donor. However, certain pathogens, such as nonenveloped viruses and prions, withstand this treatment. Furthermore, certain issues remain, such as potentially harmful residual compounds, the absence of a process for treating red blood cells, which account for 75% of Quebec's transfusion needs, and the cost-effectiveness ratios above the generally accepted thresholds.

Recommendations

INESSS believes that the relevance of introducing the Intercept™ Blood System pathogen inactivation process is currently limited in Quebec, given the following:

- The risk of post-transfusion infections is currently very low in Quebec because of the preventive measures in place.

- In the absence of a pathogen inactivation system for red blood cells or whole blood, approximately 75% of labile blood products cannot be treated.
- Since certain types of pathogens withstand photochemical inactivation, the process's efficacy against an emerging pathogen cannot be guaranteed.
- There are no clinical data to rule out long-term toxicity or oncogenicity from residual amotosalen, which is a specific concern in pediatrics.
- Few safety measures currently in place could be removed, mainly because of the absence of a process for treating red blood cells or whole blood.
- The cost-utility ratio (QALY) of the procedure is much higher than the generally recognized acceptability thresholds.

For these reasons, INESSS makes the following recommendation:

INESSS's recommendation
Currently, the Intercept™ Blood System process should not be introduced into the production of labile blood products in Quebec.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AABB	American Association of Blood Banks (Association américaine des banques de sang)
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé
AHTA	Adelaide Health Technology Assessment
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
BM	Bleu de méthylène
CAD	*Compound* a*dsorption device* (dispositif d'adsorption)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé)
CAHTA	Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (Agence catalane pour l'évaluation des technologies en santé et la recherche)
CCNMT	Comité consultatif national de médecine transfusionnelle
CEC	Comité d'excellence clinique
CMV	Cytomégalovirus
EC	Étude clinique
ECR	Étude clinique randomisée
ÉTS	Évaluation des technologies en santé
FDA	Food and Drug Administration (Agence réglementaire américaine pour les médicaments et les produits alimentaires)
HealthPACT	Health Policy Advisory Committee on Technology (Comité consultatif sur les politiques et les technologies en santé)
HTLV-I/II	Virus humain T-lymphotrope de type I/type II
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment (Réseau international des agences pour l'évaluation des technologies en santé)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IP	Inactivation des pathogènes
ML	Millilitres
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
N	Nombre
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAS	Solution additive pour les plaquettes

PFC/A	Plasma frais congelé/aphérèse
PSL	Produits sanguins labiles
QALY	*Quality-adjusted life year* (année de vie gagnée pondérée par la qualité)
RFNH	Réaction fébrile non-hémolytique
R.-U.	Royaume-Uni
SaBTO	Advisory Committee on the Safety of Blood Tissues and Organs (Agence du Royaume-Uni pour la sécurité du sang et des organes)
TAAN	Test d'amplification d'acides nucléiques
TRALI	*Transfusion related acute lung injury* (dommages pulmonaires aiguës liés à la transfusion)
TÜV	Technischer Überwachungsverein (Association d'inspection technique)
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHE	Virus de l'hépatite E
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VNO	Virus du Nil occidental
UI	Unité internationale
UV	Ultraviolet

GLOSSAIRE

Anémie

Diminution de la quantité d'hémoglobine (globule rouge) dans le sang.

Antithrombotiques

Médicaments dont l'objectif est de combattre la thrombose au niveau des vaisseaux sanguins.

Base pyrimidique

Molécule azotée qui entre dans la composition des acides nucléiques (ADN, ARN), des nucléotides et de nombreuses enzymes.

Choc hypotonique

Diminution rapide de la concentration de solutés dans l'environnement cellulaire incitant une entrée d'eau dans la cellule pouvant mener à son éclatement.

Cryoprécipité

Fraction coagulante des protéines plasmatiques restant insoluble lorsqu'on décongèle à 4^{o}C un plasma préalablement congelé.

Culot globulaire

Fraction du sang obtenue suite à la séparation par centrifugation du plasma et des globules rouges. Ces derniers constituent le culot globulaire.

Érythème

Rougeur congestive de la peau qui disparaît sous la pression des doigts.

Exsanguino-transfusion

Remplacement de la plus grande partie du sang ou des globules rouges d'un malade par le sang ou les globules rouges de donneurs.

Granulocytes

Cellules sanguines de type globule blanc.

Hémostase

Ensemble des phénomènes menant à l'arrêt d'une hémorragie.

Homozygote

Qui possède deux allèles identiques du même gène.

Hyperbilirubinémie

Augmentation du taux sanguin de bilirubine, un pigment biliaire de coloration jaune et issu de l'hémoglobine.

Leucoréduction

Étape de production des produits sanguins visant une réduction de la quantité de globules blancs.

Œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel

Complication de la transfusion de produits sanguins caractérisée par une détresse respiratoire aiguë liée à un œdème pulmonaire non cardiogénique.

Produits sanguins labiles

Produits périssables issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit notamment du sang total, du plasma et des cellules sanguines d'origine humaine.

Produits sanguins stables

Composants acellulaires du sang qui répondent aux caractéristiques de conservation des médicaments et qui sont utilisés dans le traitement de certains troubles reliés à un déséquilibre du système sanguin ou de certaines maladies spécifiques.

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Maladie rare qui amplifie le phénomène naturel de coagulation du sang. Cette maladie provoque la formation de petits caillots dans tout le corps.

Réaction du greffon contre l'hôte

Complication majeure qui résulte de l'attaque du receveur par les lymphocytes du donneur.

Réactions hémolytiques

Résultat d'une transfusion de sang incompatible. Les anticorps du receveur se fixent aux antigènes des globules rouges du donneur pouvant causer l'obstruction des vaisseaux sanguins.

Tératogénicité

Capacité d'une substance à provoquer des anomalies ou des déformations fœtales.

Thrombose

Formation d'un caillot de sang dans un vaisseau sanguin.

Oncogénicité

Capacité d'une substance à provoquer le développement de cancers.

Thrombocytopénie

Diminution du nombre de plaquettes sanguines à moins de 150 000 par millimètre cube de sang.

1 INTRODUCTION

1.1 Contexte de la demande

Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) s'interroge sur la pertinence d'introduire un procédé d'inactivation des pathogènes (Intercept[MC] Blood System de Cerus, États-Unis) dans le processus de production de certains produits sanguins labiles. L'efficience de cette technologie est notamment questionnée en raison de la sécurité actuelle des produits sanguins. C'est entre autres pour cette raison que le MSSS a confié à l'INESSS le mandat de produire un avis sur la pertinence d'introduire une technologie d'inactivation des pathogènes au Québec et d'émettre des recommandations en ce sens.

1.2 Problématique

L'inactivation des pathogènes dans les produits sanguins réfère à des processus qui visent à inactiver certaines bactéries, virus et parasites par l'utilisation d'agents chimiques ou physiques. Contrairement aux produits sanguins stables, les produits sanguins labiles (culots globulaires, plasma et plaquettes) disponibles au Québec ne sont actuellement pas soumis à un processus d'inactivation des pathogènes. Toutefois, différentes mesures préventives sont utilisées pour réduire les risques de contamination.

Au cours des dernières années, différentes méthodes photochimiques d'inactivation des pathogènes pour les produits sanguins labiles ont été développées, incluant notamment les procédés Intercept[MC] Blood System (Cerus Corporation, É.-U.)[1], Mirasol[MC] PRT (Terumo BCT, É.-U.)[2] et Theraflex[MC] (Macopharma, France)[3] (Annexe A). Ces technologies présentent le bénéfice théorique de protéger contre de possibles pathogènes émergents, en plus de réduire le risque d'infection de pathogènes déjà connus [Mundt *et al.*, 2014]. Certaines d'entre elles sont déjà implantées dans différentes juridictions.

Ces travaux s'inscrivent dans un contexte où les ressources se font rares et que des investissements supplémentaires pourraient être faits dans d'autres mesures visant à améliorer la sécurité de l'utilisation des produits sanguins (p. ex. : identification sécuritaire des patients, stratégies pour réduire le recours à des transfusions, prévention de l'œdème aigu pulmonaire post-transfusionnel, etc.)[4] ou dans d'autres secteurs du réseau de la santé et des services sociaux.

[1] Cerus Corporation. The INTERCEPT Blood System for Plasma [site Web]. Disponible à : http://www.intercept-canada.com/.
[2] Terumo BCT, Inc. Mirasol – Pathogen Reduction Technology (PRT) System [site Web]. Disponible à : https://www.terumobct.com/mirasol.
[3] Macopharma. Theraflex UV-Platelets [site Web]. Disponible à : http://blood-safety.macopharma.com/category/products/theraflex-uv-platelets-products/.
[4] Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Transfusion sanguine – Des réponses à vos questions. Québec, Qc : MSSS; 2016. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-933-01F.pdf (consulté le 6 juin 2017).

Par ailleurs, aucune mesure connue actuellement ne peut éliminer totalement le risque de transmission de pathogènes associés aux produits sanguins. Par exemple, les prions (agents responsables, entre autres, de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob), ne sont pas éliminés par les procédés photochimiques d'inactivation des pathogènes [AHTA, 2011].

1.3 Le procédé Intercept[MC] Blood System

Le procédé d'inactivation des pathogènes Intercept[MC] Blood System pour le traitement du plasma et des plaquettes utilise l'amotosalène (plus précisément le chlorhydrate d'amotosalène), soit un psoralène synthétique anciennement connu sous le nom de S-59-HCl, ainsi que les rayons ultraviolets (UV) de grande longueur d'onde (UVA de 320 nm à 400 nm). L'amotosalène peut traverser les membranes cellulaires, les parois bactériennes et les enveloppes virales, sans modifications à sa structure chimique et, ainsi, interagir avec les acides nucléiques. L'amotosalène s'intercale dans la structure hélicoïdale de l'ADN ou de l'ARN des cellules et des microorganismes. Lors de l'exposition aux rayons UVA, l'amotosalène forme des liaisons covalentes avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques, bloquant ainsi la réplication, la transcription et les mécanismes de réparation de l'ADN.

Le procédé se déroule en trois étapes, soit le mélange du produit sanguin avec l'amotosalène (concentration finale de 150 µmol/l), l'exposition aux UVA (3 Joules/cm^2 pendant 3 minutes) et l'adsorption d'amotosalène résiduel et de photoproduits libres par le dispositif d'adsorption (de l'anglais, *compound adsorption device* ou CAD) (Annexe A, Figure A-2) [Irsch et Lin, 2011].

1.4 Présentation du mandat

Le mandat confié à l'INESSS consistait à produire un avis avec recommandations sur la pertinence d'introduire, au Québec, un procédé d'inactivation des pathogènes aux mesures préventives déjà en place pour réduire les risques de transmission de maladies infectieuses par la transfusion de produits sanguins labiles.

De plus, une analyse d'impact budgétaire a été réalisée pour l'introduction du procédé Intercept[MC] Blood System appliqué au plasma et aux plaquettes, seul procédé actuellement homologué par Santé Canada.

1.4.1 Aspects exclus

Les technologies d'inactivation des pathogènes pour les globules rouges et le sang total n'ont pas été considérées puisqu'elles sont en développement clinique.

Les technologies Mirasol[MC] PRT (Terumo BCT, É.-U.) et Theraflex[MC] (Macopharma, France) ne sont pas formellement évaluées puisqu'elles ne sont pas homologuées au Canada et qu'aucune demande d'homologation n'a été déposée, à ce jour (mars 2017), pour ces technologies.

1.5 Question décisionnelle

Devrait-on recourir à la technologie photochimique d'inactivation des pathogènes Intercept[MC] Blood System dans la chaîne de production des produits sanguins labiles au Québec et, si oui, selon quelles modalités?

1.6 Questions d'évaluation

Question 1

Quel est le portrait de l'utilisation du procédé Intercept[MC] Blood System dans le monde?

Question 2

La technologie Intercept[MC] Blood System est-elle efficace pour inactiver les pathogènes?

Question 3

La technologie Intercept[MC] Blood System entraîne-t-elle une modification des propriétés et de l'efficacité pour les produits sanguins labiles?

Question 4

La technologie Intercept[MC] Blood System influence-t-elle l'incidence d'événements indésirables?

Question 5

La technologie Intercept[MC] Blood System entraîne-t-elle des risques à court et à long terme pour les patients?

Question 6

L'introduction de la technologie Intercept[MC] Blood System permettrait-elle à Héma-Québec d'accepter des donneurs autrement exclus ou d'éliminer des traitements dans la chaîne de production des produits sanguins labiles?

Question 7

La technologie Intercept[MC] Blood System constitue-t-elle une stratégie efficiente (en termes de coûts par QALY ou autres indicateurs pharmacoéconomiques) comparativement aux mesures actuellement en place pour prévenir les infections post-transfusionnelles?

Question 8

Quel serait l'impact budgétaire associé à l'implantation du procédé Intercept[MC] Blood System pour le plasma et les plaquettes au Québec?

2 MÉTHODOLOGIE

Une revue structurée et exhaustive de la littérature scientifique a été réalisée afin de répondre notamment aux questions en rapport à l'efficacité et l'innocuité de même qu'à l'efficience. La mise à jour d'une revue systématique récente et de bonne qualité a été privilégiée lorsque possible. Une revue narrative de la littérature grise a permis de compléter l'information pour certaines questions clés de recherche (p. ex. donneurs exclus, procédure à éliminer) afin de contextualiser les prises de position d'autres juridictions.

2.1 Modèle logique /Cadre d'analyse

Le modèle logique et le cadre d'analyse présentés à la figure 1 illustrent l'ensemble des éléments pertinents qui seront considérés dans le contexte de ce projet. On y retrouve aussi les questions clés de recherche auxquelles répond la présente revue.

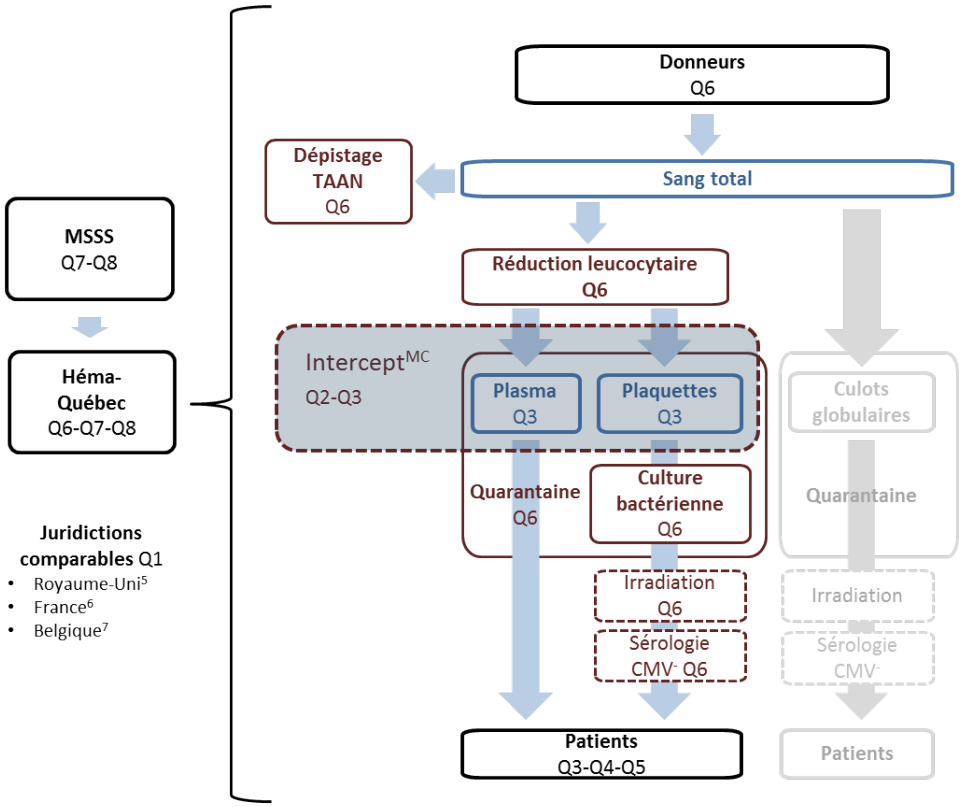


Figure 1 Cadre d'analyse de l'introduction du procédé Intercept^MC Blood System dans la chaîne de production des produits sanguins labiles au Québec.

Description des différentes parties prenantes (noir) touchées par des modifications aux procédés (rouge) de production des produits sanguins labiles (bleu). Les procédés représentés par une ligne pointillée ne sont pas effectués systématiquement sur toutes les unités. Les questions de recherche évaluées sont identifiées par leur numéro d'identification tel que décrit à la section 1.6.

[5] National Health Service Blood and Transplant, disponible à: https://www.blood.co.uk/.
[6] Établissement français du sang, disponible à : https://dondesang.efs.sante.fr/.
[7] Croix-Rouge de Belgique, disponible à : https://www.transfusion.be/fr/.

2.2 Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche de l'information (Annexe B) a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique. Cette recherche a été complétée par la consultation de sites Internet d'organismes gouvernementaux et des principales agences d'évaluation des technologies de la santé. Seules les études publiées en français ou en anglais ont été considérées. La période couverte par la recherche inclut les années 2000 à mars 2017.

Les bases de données suivantes ont été consultées : MEDLINE (Pubmed), Embase, Evidence Based Medicine Reviews (EBM) (incluant Cochrane Library) et la base de données de l'International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) gérée par le Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de l'Université de York (R.-U.). Une recherche manuelle a été effectuée à partir des listes de références des études de synthèse et des rapports d'évaluation des technologies de la santé.

2.3 Critères de sélection des études

La sélection des études traitant de l'efficacité et de l'innocuité, ainsi que de l'efficience du procédé Intercept[MC] Blood System, a été effectuée selon les critères PICOTs présentés à l'annexe C. Précisons qu'afin de répondre aux questions concernant les pathogènes inactivés et non inactivés, la production de résidus nuisibles, ainsi que l'effet sur les propriétés et les caractéristiques des plaquettes et du plasma traités, des études effectuées *in vitro* ont également été sélectionnées.

En plus de la littérature scientifique, une sélection de la littérature grise a été effectuée. La réglementation, les rapports d'hémovigilance et les lignes directrices au niveau québécois, canadien et international ont été consultés. De plus, les rapports d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé ont été identifiés afin d'effectuer une analyse comparée des politiques des différentes juridictions ayant choisi d'implanter ou non le procédé Intercept[MC] Blood System.

2.4 Sélection des études, extraction des données et évaluation de la qualité

La sélection des études a été assurée par deux professionnelles pour les volets traitant de l'efficacité et de l'innocuité du procédé Intercept[MC] Blood System et est présentée à l'annexe D. La sélection des études concernant le volet économique et comportant des données sur l'efficience a également été assurée par deux professionnels. Les raisons de l'exclusion des études ont été documentées.

L'extraction des données a été réalisée par les mêmes professionnels ayant assuré la sélection des études. Les données extraites ont été validées par au moins un professionnel associé au projet. Les caractéristiques des études retenues sont exposées à l'annexe E. L'annexe F présente en détail les résultats.

L'évaluation de la qualité des études scientifiques traitant de l'efficacité, de l'innocuité et de l'efficience des produits sanguins labiles traités par un procédé photochimique d'inactivation des pathogènes a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs. Aucune divergence d'opinions n'a nécessité la présence d'un troisième examinateur pour trancher. Les différents biais de chacune des études ont été analysés et annotés (p. ex. conflits d'intérêts potentiels).

Les outils CASP ont été utilisés pour l'évaluation des études cliniques. Seuls les devis d'étude avec groupes témoins ont été considérés pour l'analyse critique de la qualité. Pour les revues systématiques avec ou sans méta-analyse et les rapports d'ÉTS, les outils R-AMSTAR et la Grille INAHTA ont été respectivement utilisés. Les documents ont été traités en tenant compte des limites de l'étude (Annexe G).

2.5 Méthode de contextualisation/Consultations des parties prenantes

2.5.1 Informations obtenues des banques de données médico-administratives

Les banques de données médico-administratives disponibles et pertinentes au projet ont été interrogées. Notamment, les données de biovigilance et les statistiques publiées par Héma-Québec concernant les dons, les transfusions par type de produits (plasma, plaquettes, globules rouges, autres), les risques résiduels d'infection et autres données d'intérêt ont été synthétisées et présentées sous forme de tableau accompagné d'un résumé narratif.

2.5.2 Informations obtenues auprès des parties prenantes

Un comité consultatif et un comité de suivi ont été formés pour ce projet (Annexe H). Ils ont été appelés à critiquer les questions de recherche et commenter les différentes informations recueillies. D'autres informateurs clés ont été contactés pour recueillir et recenser les informations ou les connaissances expérientielles qui pourraient mettre en contexte les données de la revue de littérature.

Les représentants d'associations de patients parmi les plus susceptibles de recevoir des transfusions de produits sanguins labiles ont été sollicités afin de partager la perception de leurs membres concernant les risques transfusionnels actuels et les enjeux associés à leur maladie. Ils ont aussi été invités à se prononcer sur les besoins spécifiques des patients concernant les transfusions, l'amélioration des soins de santé qui leur sont destinés et la pertinence de l'introduction d'un procédé photochimique d'inactivation des pathogènes dans la production des produits sanguins labiles au Québec. Les représentants des associations suivantes ont participé aux discussions :

- Myélome Canada;
- Association canadienne de l'anémie aplasique et des myélodysplasies (ACAAM);
- Association d'anémie falciforme du Québec (AAFQ);
- Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC);
- Société canadienne de l'hémophilie (SCH).

Les membres citoyens des différentes structures d'encadrement scientifiques de l'INESSS ont également été invités à prendre connaissance des données recueillies et à partager leur perception des risques, des bénéfices attendus et des coûts associés aux procédés d'inactivation des pathogènes. Ils ont été invités à se prononcer sur la pertinence de l'introduction d'un procédé photochimique d'inactivation des pathogènes dans les produits sanguins labiles.

Les données d'intérêt et les principales conclusions obtenues auprès des différentes parties prenantes ont été synthétisées et sont présentées sous forme d'un résumé narratif.

2.6 Méthodes d'analyse économique

Une analyse d'impact budgétaire, prenant en considération les coûts liés à l'ajout d'Intercept[MC] Blood System (unique procédé actuellement homologué au Canada) aux mesures de prévention et aux interventions actuellement utilisées par Héma-Québec, a été réalisée sur un horizon temporel de 10 ans selon la perspective du MSSS.

Plusieurs scénarios comportant l'ajout d'Intercept[MC] sont proposés. Ceux-ci sont basés sur les évidences obtenues de la documentation scientifique identifiée lors des travaux préliminaires et pour lesquelles l'utilisation d'Intercept[MC] est envisagée. Ils tiennent également compte d'informations obtenues auprès d'Héma-Québec.

2.7 Processus d'appréciation de la preuve

Lors de l'élaboration de recommandations, c'est la qualité des données scientifiques qui soutient notre confiance que l'appréciation de l'information est adéquate. La valeur scientifique des données a été évaluée en considérant le type d'études, la qualité des études, l'homogénéité des résultats, le caractère direct des données scientifiques et les risques de biais. La définition des niveaux de preuve de la méthode « Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation » (GRADE) a été retenue (Annexe I).

2.8 Processus de formulation des recommandations

Les recommandations ont été élaborées en collaboration avec le comité consultatif et soumises par un processus itératif aux jugements des autres partenaires (c.-à-d., comité de suivi, membres citoyens, représentants d'association de patients). La recommandation incluse dans l'avis a été sujette à un accord consensuel des parties. Ce consensus implique l'approbation de la majorité et l'accord de la minorité pour aller de l'avant avec les recommandations.

3 RÉSULTATS

3.1 Situation actuelle et sécurité transfusionnelle

Au Québec, Héma-Québec est responsable de l'approvisionnement en produits sanguins et de la distribution de ces produits dans les centres hospitaliers possédant une banque de sang. Il reçoit quotidiennement près de 200 commandes de produits sanguins labiles des centres hospitaliers et, ainsi, fournit plus de 485 000 de ces produits annuellement[8]. Ceux-ci comprennent notamment les culots globulaires, les globules rouges déglycérolés, les globules rouges lavés, les poches pédiatriques pour culot, les plaquettes, les granulocytes, le plasma-aphérèse frais congelé, le cryoprécipité et le surnageant de cryoprécipité. Le tableau 1 présente les principales indications, les effets thérapeutiques ainsi que le nombre d'unités distribuées au Québec et au Canada des principaux produits sanguins labiles. Précisons qu'au Québec, 75 % des produits sanguins labiles transfusés sont des globules rouges et, qu'actuellement, ce type de produit ne peut être traité par les procédés photochimiques d'inactivation des pathogènes.

Tableau 1 Description des principaux produits sanguins labiles et leur utilisation au Québec et au Canada pour la période 2015-2016

PRODUIT SANGUIN LABILE	PRINCIPALES INDICATIONS	EFFET THÉRAPEUTIQUE	UNITÉS DISTRIBUÉES, N (%)	
			QUÉBEC	CANADA
Culot globulaire (globules rouges)	Anémie symptomatique	Rétablissement de la capacité de transport de l'oxygène	219 315 (75 %)	758 322 (69 %)
Plaquettes (pool de plaquettes et plaquettes aphérèses)	Hémorragie causée par une thrombocytopénie ou une anomalie de la fonction plaquettaire ou prévention d'une hémorragie.	Amélioration de l'hémostase	39 485 (13 %)	116 259 (11 %)
Plasma (plasma congelé et plasma aphérèse)	Déficit en facteurs labiles et stables de coagulation.	Source de facteurs labiles et stables de coagulation	35 198 (12 %)	217 832† (20 %)

Source : Québec : Héma-Québec, 2016; Canada : Société canadienne du sang, 2016.

†Comprend le plasma provenant de sang total (n = 154 939), le plasma provenant des États-Unis (n = 47 157), le surnageant de cryoprécipité (n = 9 601) et le plasma aphérèse (n = 6 135).

Les risques associés aux transfusions de produits sanguins labiles se regroupent en plusieurs catégories, notamment : les réactions fébriles, les réactions allergiques, la surcharge circulatoire, les réactions hémolytiques, les dommages pulmonaires aigus liés à la transfusion (ou TRALI, de l'anglais *transfusion related acute lung injury*) et les maladies infectieuses. Au Québec, les complications les plus fréquentes sont de type non infectieux (Tableau 2) [Nawej et Lambert, 2016].

[8] Héma-Québec. Produits sanguins [site Web]. Disponible à : http://www.hema-quebec.qc.ca/sang/professionnels-sante/produits-sanguins-labiles/index.fr.html.

Tableau 2 Incidence combinée d'accidents associés à la transfusion de produits sanguins labiles au Québec, de 2005 à 2013

ACCIDENT TRANSFUSIONNEL	INCIDENCE (NOMBRE D'INCIDENTS)			
	GLOBULES ROUGES (N = 1 969 467)	**PLAQUETTES D'APHÉRÈSE** (N = 207 559)	**PLAQUETTES DÉRIVÉES DE SANG TOTAL** (N = 55 439)	**PLASMA** (N = 431 211)
Toutes les réactions	1/985 (2 000)	1/161 (1 287)	1/125 (444)	1/418 (1 032)
Réactions allergiques majeures	1/26 260 (75)	1/3 992 (52)	1/2 053 (27)	1/7 187 (60)
Surcharge volémique	1/2 798 (704)	1/5 610 (37)	1/3 080 (18)	1/4 587 (94)
Réactions fébriles non-hémolytiques	1/413 (4 773)	1/360 (576)	1/247 (224)	1/1 418 (304)
Réactions hémolytiques immédiates	1/26 979 (73)	1/51 890 (4)	0	0
TRALI	1/109 415 (18)	1/103 780 (2)	1/13 860 (4)	1/47 912 (9)
Erreurs à l'origine de la transfusion d'un mauvais produit*	1/8 105 (243)	1/6 486 (32)	1/5 040 (11)	1/20 534 (21)
Infection bactérienne post-transfusion	1/492 367 (4)	1/207 559 (1)	1/55 439 (1)	0

Source : Nawej et Lambert, 2016.

Abréviations : TRALI : dommages pulmonaires aigus liés à la transfusion (de l'anglais t*ransfusion related acute lung injury*).
*Accompagnées ou non d'une réaction.

Par ailleurs, les risques associés aux maladies infectieuses varient selon le type d'agent pathogène et les mesures préventives mises en place par Héma-Québec. Ces dernières incluent la sélection rigoureuse des donneurs, de nouvelles méthodes de désinfection de la peau, l'implantation de la pochette de dérivation sur les dispositifs de prélèvement, la leucoréduction partielle, la culture bactérienne des plaquettes et la recherche de pathogènes par sérologie et par détection d'acides nucléiques [Héma-Québec, 2015; Héma-Québec, 2013]. Ces mesures ont contribué à réduire les risques de contamination des produits sanguins labiles par des agents pathogènes transmissibles par transfusion (Tableau 3).

Tableau 3 Risques infectieux associés à la transfusion de produits sanguins labiles au Québec

AGENT PATHOGÈNE	MESURES PRÉVENTIVES	RISQUE RÉSIDUEL*
Tests et traitements systématiques		
Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et 2	Détection des anticorps anti-VIH 1/2	1/29 867 748
Virus de l'hépatite B	Détection des anticorps anti-HBc Dépistage des antigènes du VHB TAAN du VHB	1/941 327
Virus de l'hépatite C	Détection des anticorps anti-VHC TAAN du VHC	1/35 678 983
Virus humain T-lymphotrope de type I et II	Détection des anticorps anti-HTLV-I/II	< 1/5 382 150
Treponema pallidum	Détection des anticorps anti-*Treponema pallidum*	n. r.
Cytomégalovirus	Leucoréduction partielle	1/13 500 000†
Tests et traitements effectués sur une partie de l'inventaire		
Cytomégalovirus	Détection des anticorps anti-CMV	n. r.
Virus du Nil occidental	TAAN du VNO	Variable selon les années
Parvovirus B19	TAAN du parvovirus B19	n. r.
Trypanosoma cruzi	Détection des anticorps anti-*Trypanosoma cruzi*	n. r.
Bactéries	Culture bactérienne (effectuée pour les plaquettes seulement)	1/1 000 000

Sources : Héma-Québec, 2015; Héma-Québec, 2013.

Abréviations : TRALI : dommages pulmonaires aigus liés à la transfusion, de l'anglais t*ransfusion related acute lung injury*; CMV : Cytomégalovirus; HTLV-I/II : Virus humain T-lymphotrope de type I et II; n. r. : donnée non rapportée; TAAN : Test d'amplification d'acides nucléiques; VHB : Virus de l'hépatite B; VHC : Virus de l'hépatite C; VIH 1/2 : Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et 2; VNO : Virus du Nil occidental.

*Ces risques résiduels ont été calculés d'après les cas d'incidents survenus au Québec au cours de la période du 1er août 2006 au 31 juillet 2011, sauf si autrement indiqué.

† Selon la Société canadienne du sang [Prokopchuk-Gauk et Solh, 2017].

Selon les données du Système d'hémovigilance du Québec, 6 cas d'infection bactérienne post-transfusionnelle ont été rapportés pour les années 2005 à 2013, soit 4 cas à la suite de transfusion de culots globulaires et 2 cas à la suite de transfusion de plaquettes (Tableau 3) [Nawej et Lambert, 2016]. Un cas entraînant un décès a été rapporté en janvier 2013 à la suite d'une transfusion plaquettaire contaminée par un streptocoque du groupe A, et ce, malgré que la culture bactérienne faite au moment du prélèvement ait été négative [Nawej et Lambert, 2016]. Au Québec, un cas de séroconversion pour le VIH et le VHC est survenu au cours de la période du 1er août 2006 au 31 juillet 2011 [Héma-Québec, 2013].

Étant donné que la méthode universellement reconnue pour le calcul des risques résiduels s'appuie sur le recensement des incidents survenus [WHO, 2016], il est impossible de calculer

précisément le risque résiduel pour les receveurs advenant que le procédé Intercept[MC] Blood System soit ajouté aux mesures préventives actuellement utilisées au Québec.

3.2 Quel est le portrait de l'utilisation des procédés photochimiques d'inactivation des pathogènes dans le monde?

La disponibilité des différents procédés photochimiques d'inactivation des pathogènes (Annexe A) diffère selon les juridictions. Le procédé Intercept[MC] Blood System a fait son entrée sur les marchés européens en obtenant la marque de certification CE pour les plaquettes en 2002 et pour le plasma en 2006. Les pays européens ont donc été les premiers à approuver la technologie pour l'inactivation des pathogènes dans les produits sanguins labiles. Un résumé des approbations reçues par la compagnie Cerus est présenté à l'annexe J. Des organisations individuelles provenant de divers pays comptent aussi parmi les utilisateurs du système Intercept[MC] Blood System. Ceux-ci sont présentés à l'annexe K.

En mars 2015, des organismes provenant de 22 pays utilisaient le procédé Intercept[MC] Blood System pour le traitement des plaquettes et ceux de 13 pays l'utilisaient pour le traitement du plasma[9], ce qui en fait un des procédés photochimiques les plus utilisés au niveau international (Annexe K). Intercept[MC] Blood System est principalement utilisé en Europe et au Moyen-Orient. Au Québec, la gestion des produits sanguins labiles est confiée à Héma-Québec, mais c'est la Société canadienne du sang qui joue ce rôle pour le reste du Canada. À ce jour, celle-ci n'a pas intégré de technologie photochimique d'inactivation des pathogènes à son système de production des produits sanguins labiles. Ailleurs dans le monde, l'utilisation des procédés d'inactivation des pathogènes pour les produits sanguins labiles est généralement dépendante des centres de prélèvement de sang et n'est pas adopté de façon universelle par des services nationaux du sang. Cependant, certaines exceptions existent, telles que la Suisse qui traite l'ensemble des concentrés plaquettaires et la Belgique qui traite plus de 90 % des concentrés plaquettaires par amotosalène et UVA [SaBTO, 2014]. Le procédé Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes est notamment utilisé en Belgique depuis 2003 et par l'Établissement français du sang d'Alsace depuis 2006 [Cazenave, 2011; Osselaer *et al.*, 2009].

Le Royaume-Uni a quant à lui pris la décision, en 2014, de ne pas introduire le procédé Intercept[MC] Blood System sur la base de recommandations du SaBTO (Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs). Cette décision est basée sur l'absence d'évidence claire qu'une technologie d'inactivation des pathogènes apporterait un bénéfice clinique global. De plus, le SaBTO a souligné qu'un système d'hémovigilance devrait être en place avant l'introduction d'un procédé d'inactivation des pathogènes pour détecter de rares complications, particulièrement chez les nouveau-nés et les enfants [SaBTO, 2014].

3.2.1 Évaluation des technologies en santé

Depuis leur entrée sur le marché, les procédés d'inactivation des pathogènes, incluant Intercept[MC] Blood System, ont été évalués par plusieurs pays afin de faciliter la prise de décision quant à son intégration dans la pratique transfusionnelle. Plusieurs rapports d'évaluation des technologies en santé (ÉTS) ont été publiés à ce sujet. Les études retenues sont résumées au

[9] American Association of Blood Banks (AABB). Pathogen Reduction Systems – Updates to Information Provided in the TRANSFUSION August 2009 Supplement [site Web]. Disponible à : http://www.aabb.org/tm/eid/Pages/pathogen-reduction-systems.aspx (consulté le 18 octobre 2016).

tableau 4. De plus amples informations sur les caractéristiques de ces rapports et de leurs conclusions sont présentées à l'annexe E-4.

La majorité des rapports d'ÉTS retenus s'entendent pour affirmer que les technologies de réduction des pathogènes telles Intercept[MC] ont une efficacité et une innocuité acceptables qui rencontrent les normes en vigueur pour le traitement des plaquettes et du plasma [Cicchetti *et al.*, 2016; SaBTO, 2014; AHTA, 2011; Murphy, 2011; Ministry of Health Malaysia, 2010; Mujoomdar *et al.*, 2009; Navarro *et al.*, 2009]. Toutefois, plusieurs remarquent le manque de données probantes provenant de sources indépendantes, ce qui limite la portée de leurs conclusions [Cicchetti *et al.*, 2016; SaBTO, 2014; Mujoomdar *et al.*, 2009]. On peut noter que le contexte de sécurité transfusionnelle dans la majorité des pays industrialisés est semblable à celui du Québec et que les méthodes de prévention en place y sont comparables[10]. De plus, comme le mentionne le SaBTO, il semble impossible de déterminer si ces méthodes sont plus ou moins efficaces que les méthodes déjà en place qui sont elles-mêmes très efficaces [SaBTO, 2014]. La majorité des ÉTS consultées se limitent donc à conclure que l'efficacité et l'innocuité des technologies d'inactivation des pathogènes sont adéquates. Le rapport du SaBTO quant à lui fournit une recommandation claire de non adoption d'un procédé d'inactivation des pathogènes pour le traitement des plaquettes sur le territoire du Royaume-Uni. Le SaBTO souligne des réserves concernant l'efficacité comparée des procédés d'inactivation des pathogènes face aux méthodes actuelles et l'impossibilité de suspendre ou de modifier les méthodes de dépistage ou de sélection des donneurs déjà en place. Il mentionne également que les bénéfices possibles sont limités par l'absence d'un système pour le traitement des globules rouges ou du sang total.

Le procédé Intercept[MC] Blood System a été jugé efficace et sécuritaire par la majorité des juridictions, avec des niveaux de preuve considérés comme étant de modérés à élevés. Des doutes demeurent quant à sa valeur ajoutée compte tenu des mesures déjà en place ainsi qu'à son efficience.

[10] Italie, *Centro Nazionale Sangue* : http://www.centronazionalesangue.it;
Royaume-Uni, *National Health Service Blood and Transplant* : https://www.blood.co.uk/;
France, Établissement français du sang : https://dondesang.efs.sante.fr/;
Belgique, Croix-Rouge de Belgique : https://www.transfusion.be/fr/;
Australie, *National Blood Authority* : https://www.blood.gov.au.

Tableau 4 Principales conclusions des rapports d'évaluation des technologies en santé sur les procédés d'inactivation des pathogènes

AUTEURS PAYS	TITRE	TECHNOLOGIES ÉVALUÉES	EFFICACITÉ	INNOCUITÉ	EFFICIENCE
Plasma					
Cicchetti *et al.*, 2016 Italie	*Health technology assessment of pathogen reduction technologies applied to plasma for clinical use.*	Intercept[MC]; Mirasol[MC]; BM; Solvant/détergent.	Peu d'études sont disponibles et le niveau d'évidence qu'elles fournissent est de faible à moyen.	Les méthodes d'IP sont considérées sécuritaires.	Les résultats des études sont contradictoires et ne peuvent être comparés.
Ministry of Health Malaysia, 2010 Malaisie	*Pathogen inactivation in donated blood.*	Intercept[MC]; Mirasol[MC]; Solvant/détergent; BM; Inactine[MC].	Intercept[MC] : Niveau d'évidence modéré. Mirasol[MC] : Niveau d'évidence faible (étude clinique en cours). Solvant/détergent : Niveau d'évidence modéré.	Intercept[MC] : Niveau d'évidence modéré. Solvant/détergent : Les données montrent que le plasma traité a causé certains décès lors d'une transplantation hépatique, une maladie hépatique sévère et chez des patients atteints de coagulopathies connues. BM : Niveau d'évidence faible. Aucune étude à long terme n'a été menée sur la cancérogénicité et la toxicité pour la reproduction.	La transfusion du PFC traité au solvant/détergent était rentable chez les patients de 48 ans et moins et les patients âgés avec un pronostic clinique favorable. La transfusion de plasma inactivé produit peu d'avantages pour la santé à un coût très élevé. Il n'existe aucune preuve sur la rentabilité d'autres technologies d'inactivation des pathogènes utilisés pour le traitement du plasma.
Plaquettes					
SaBTO, 2014 Royaume-Uni	*Pathogen inactivation of platelets.*	Intercept[MC]; Mirasol[MC]; Theraflex-UV.	Acceptable. Il n'est toutefois pas possible de calculer si ces méthodes sont plus ou moins efficaces que les méthodes de dépistage présentement en place, qui sont elles-mêmes très efficaces.	Acceptable.	Les évidences sont insuffisantes. Les bénéfices ne pourront s'avérer que lorsqu'un système d'IP destiné aux globules rouges ou le sang complet sera disponible.
AHTA, 2011 Australie et Nouvelle-Zélande	*Technologies for the inactivation/reduction of pathogens in blood products.*	Intercept[MC]; Mirasol[MC].	Les plaquettes traitées avec Intercept[MC] Blood System ont démontré une légère diminution d'efficacité sans impact clinique.	Niveau d'innocuité semblable pour Intercept[MC] et le contrôle non traité.	Les technologies d'inactivation des pathogènes ne sont pas considérées comme efficientes.

AUTEURS PAYS	TITRE	TECHNOLOGIES ÉVALUÉES	EFFICACITÉ	INNOCUITÉ	EFFICIENCE
Ministry of Health Malaysia, 2010 Malaisie	*Pathogen inactivation in donated blood.*	Intercept[MC]; Mirasol[MC]; Inactine[MC]; Thionine/UV	Niveau d'évidence modéré pour les technologies Intercept[MC] et Mirasol[MC]. Niveau de preuve faible pour la Thionine et les UV.	Niveau de preuve élevé pour les technologies Intercept[MC] et Mirasol[MC]. Ces technologies n'ont pas affecté la qualité des concentrés de plaquettes. Bonne tolérance des patients pour les plaquettes traitées à l'amotosalène.	Preuves suffisantes que l'utilisation de plaquettes traitées par amotosalène est rentable par rapport aux plaquettes non traitées utilisées pour les transfusions.
Plasma et plaquettes					
Mujoomdar *et al.*, 2009 Canada (CADTH)	*Pathogen reduction technologies for blood products: A review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines.*	Intercept[MC]; Mirasol[MC].	Absence de littérature sur le risque d'infection suivant une transfusion de produits sanguins traités par un procédé d'IP. Le procédé Intercept[MC] n'affecte pas de façon négative l'utilité clinique des plaquettes et du plasma. Les produits sanguins traités à l'aide du procédé Intercept[MC] ont permis d'améliorer l'hémostase de toutes les études évaluées.	Le profil des évènements indésirables était comparable aux composants plasmatiques et plaquettaires préparés de façon conventionnelle.	Les technologies de réduction des agents pathogènes sont rentables. Aucune de ces études n'a été menée au Canada; par conséquent, la généralisation au système de santé canadien peut être limitée.

Abréviations : BM : Bleu de méthylène; CADTH : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; AHTA : Adelaide Health Technology Assessment; IP : inactivation des pathogènes; PFC : plasma frais congelé; SaBTO *:* Advisory Committee on Safety of Blood, Tissues and Organs.

3.3 La technologie Intercept[MC] Blood System est-elle efficace pour inactiver les pathogènes?

3.3.1 Intercept[MC] Blood System pour le plasma

Plusieurs études ont évalué la performance d'inactivation des pathogènes du procédé Intercept[MC] Blood System pour le plasma [Cerus, 2016b; Aubry *et al.*, 2016; Musso *et al.*, 2014; Grellier *et al.*, 2008; Singh *et al.*, 2006; Van Voorhis *et al.*, 2003]. Le tableau 5 résume les données d'inactivation des pathogènes pour certains virus, bactéries et parasites associés à un risque de transmission lors d'une transfusion. Les résultats originaux de réduction (log_{10}) pour ces pathogènes sont présentés à l'annexe F-1.

Tableau 5 Données d'inactivation des pathogènes par le procédé Intercept[MC] Blood System pour le plasma

PATHOGÈNE TESTÉ	CLASSIFICATION	ACTION DU TRAITEMENT
Virus		
Virus de l'immunodéficience humaine 1, associé aux cellules	Virus enveloppés	Efficace
Virus de l'immunodéficience humaine 1, surnageant		
Virus humain T-lymphotrope de type I		
Virus humain T-lymphotrope de type II		
Virus de l'hépatite B		
Virus de la diarrhée virale bovine (modèle du virus de l'hépatite C)		
Virus de l'hépatite C		
Virus du Nil occidental		
Syndrome respiratoire aigu sévère lié au coronavirus		
Virus du Chikungunya		
Virus de l'Influenza A H_5N_1		
Virus de la Dengue de type I		
Virus Zika		
Adénovirus humain 5	Virus non enveloppés	Efficace
Virus de la fièvre catarrhale ovine		
Parvovirus B19	Virus non enveloppés	Inefficace
Poliovirus		
Virus de l'hépatite A		
Virus de l'hépatite E		
Bactérie		
Anaplasma phagocytophilum	Gram-négatif	Efficace
Klebsiella pneumoniae		
Yersinia enterocolitica		
Staphylococcus epidermidis	Gram-positif	Efficace
Treponema pallidum	Spirochètes	Efficace
Borrelia burgdorferi		
Protozoaire		
Babesia microti	Protozoaires	Efficace
Trypanosoma cruzi		
Plasmodium falciparum		

Le procédé Intercept[MC] Blood System a démontré son efficacité sur une large gamme de virus, bactéries et protozoaires lors de tests effectués en laboratoire. Toutefois, son efficacité est

limitée pour certains virus non enveloppés tels que le parvovirus B19. D'autres virus non-enveloppés, tels que le virus de l'hépatite A (VHA), le virus de l'hépatite E (VHE) et le poliovirus, ainsi que les spores de *Bacillus cereus* ont démontré une résistance aux procédés d'inactivation des pathogènes[11]. Deux cas de transmission du VHE par transfusion provenant de deux unités de plasma traités par Intercept[MC] provenant d'un même donneur infecté ont notamment été rapportés en France en 2012 et 2013 [Hauser *et al.*, 2014].

3.3.2 Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes

L'efficacité du processus d'inactivation des pathogènes Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes a été validée par plusieurs études [Cerus, 2016a; Schmidt *et al.*, 2015; Kwon *et al.*, 2014; Tan *et al.*, 2013; Tsetsarkin *et al.*, 2013; Irsch et Lin, 2011; Müller *et al.*, 2011; Grellier *et al.*, 2008; Nussbaumer *et al.*, 2007; Sawyer *et al.*, 2007; Roback *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2005b; Eastman *et al.*, 2005; Pinna *et al.*, 2005; Van Voorhis *et al.*, 2003]. Le tableau 6 résume les données d'inactivation des pathogènes pour certains virus, bactéries et parasites associés à un risque de transmission lors d'une transfusion. Les résultats originaux de réduction (log_{10}) de ces pathogènes sont présentés à l'annexe F-2.

Tableau 6 Données d'inactivation des pathogènes par le procédé Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes

PATHOGÈNE TESTÉ	CLASSIFICATION	ACTION DU TRAITEMENT
Virus		
Virus de l'immunodéficience humaine 1	Virus enveloppés	Efficace
Virus de de l'hépatite B		
Virus de de l'hépatite C†		
Virus humain T-lymphotrope de type I et type II		
Cytomégalovirus		
Coronavirus humain lié au syndrome respiratoire aigu sévère		
Virus de l'Influenza A		
Virus du Nil occidental†		
Virus du Chikungunya†		
Virus de la Dengue†		
Virus de la fièvre catarrhale ovine	Virus non enveloppés	Efficace
Adénovirus 5		
Virus Vaccinia		
Virus de l'hépatite A	Virus non enveloppés	Inefficace
Virus de l'hépatite E		
Parvovirus		
Calicivirus		
Adénovirus simien 15		
Poliovirus		
Parvovirus B19		
Bactérie		
Klebsiella pneumoniae	Gram-négatif	Efficace
Escherichia coli		
Serratia marcescens		

[11] Food and Drug Administration (FDA). Package Insert – INTERCEPT Blood System for Plasma. Disponible à : http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/PremarketApprovalsPMAs/ucm427204.htm (consulté le 12 septembre 2016).

PATHOGÈNE TESTÉ	CLASSIFICATION	ACTION DU TRAITEMENT
Salmonella choleraesuis		
Enterobacter cloacae		
Yersinia enterocolitica		
Pseudomonas aeruginosa	Gram-négatif	Peu efficace
Staphylococcus epidermidis	Gram-positif	Efficace
Staphylococcus aureus		
Listeria monocytogenes		
Corynebacterium minutissimum		
Streptococcus pyogenes		
Streptococcus agalactiae		
Bacillus subtilis		
Bacillus cereus (forme végétative)		
Bacillus cereus (formant des spores)	Gram-positif	Peu efficace
Bifidobacterium adolescentis	Gram-positif, anaérobie et spirochètes	Efficace
Propionibacterium acnes		
Clostridium perfringens (forme végétative)		
Lactobacillus species		
Treponema pallidum		
Borrelia burgdorferi		
Protozoaire		
Plasmodium falciparum	Protozoaires	Efficace
Babesia microti		
Trypanosoma cruzi		
Leishmania mexicana (stade promastigote métacyclique)		

† Efficacité testée dans milieu PAS-3 (Solution additive pour les plaquettes 3). Efficacité réduite avec 100 % plasma.

Dans le cas des plaquettes, pour lesquelles la contamination par des agents pathogènes est un problème plus fréquent que chez les autres produits sanguins labiles, l'efficacité du procédé Intercept^{MC} Blood System a été évaluée pour un plus grand nombre de pathogènes. Son efficacité a été démontrée pour la majorité des virus enveloppés et des bactéries.

Le procédé Intercept^{MC} Blood System s'est toutefois avéré inefficace à réduire de façon suffisante la charge virale de certains virus non-enveloppés testés, tels le parvovirus B19 [Sawyer *et al.*, 2007], le calicivirus [Irsch et Lin, 2011; Lin *et al.*, 2005b], le virus simien 15 [Lin *et al.*, 2005b] et le poliovirus [Cerus, 2016a]. Selon un rapport publié par la Haute Autorité de Santé (HAS), sur la base des études de validation *in vitro*, Intercept^{MC} Blood System serait considéré comme étant dépourvu d'efficacité sur l'ensemble des virus nus et notamment ceux potentiellement présents dans les plaquettes, le plasma résiduel ou les leucocytes résiduels comme le virus de l'hépatite A, le virus de l'hépatite E et le parvovirus B19 [HAS, 2015].

Par ailleurs, le procédé Intercept^{MC} Blood System s'est avéré peu efficace ou inefficace pour l'inactivation de la bactérie gram-négative *Pseudomonas aeruginosa* [HAS, 2015] et la forme sporulante de la bactérie gram-négative *Bacillus cereus* [Schmidt et al., 2015; Irsch et Lin, 2011]. De plus, dans l'étude de Schmidt et ses collaborateurs [2015], le procédé Intercept^{MC} Blood System n'a pas réussi à complétement inactiver une concentration de *Klebsiella pneumoniae* de 100 UFC/unité de plaquettes pour un des quatre essais.

Un cas de transmission du parvovirus par transfusion de concentrés de plaquettes traitées par Intercept^{MC} Blood System a notamment été rapporté en Suisse en 2015. Le contenu viral de ce don était de 4,87 x 10^{10} UI/ml. Le virus et une réponse immunitaire contre celui-ci ont été détectés chez ce patient. Un second cas de transmission de parvovirus par transfusion de

concentrés plaquettaires traités par Intercept[MC] Blood System a été soupçonné dans le cas d'un don avec un contenu viral de 1,46 x 10^8 UI/ml. Toutefois, le virus et une réponse immunitaire contre celui-ci n'ont pas été détectés chez ce second patient [Gowland *et al.*, 2016].

Précisons que les prions ne sont pas inactivés par le procédé Intercept[MC] Blood System car ce sont des protéines infectieuses dépourvues d'acides nucléiques [AHTA, 2011].

La société Cerus a démontré, par le biais de plusieurs études in vitro, que le procédé Intercept[MC] Blood System permet d'inactiver la majorité des pathogènes associés à un risque de transmission à l'exception de certains virus non enveloppés et de certaines bactéries formant des spores.

Les prions ne sont pas inactivés car ce sont des protéines infectieuses dépourvues d'acides nucléiques.

3.4 L'inactivation des pathogènes entraîne-t-elle une modification des propriétés et de l'efficacité des produits sanguins labiles?

3.4.1 Intercept[MC] Blood System pour le plasma

3.4.1.1 Les caractéristiques *in vitro* du plasma ayant subi un traitement photochimique par amotosalène

De nombreuses études *in vitro* [Ohlmann *et al.*, 2016; Cid *et al.*, 2013; Hacquard *et al.*, 2012; Irsch *et al.*, 2010; De Valensart *et al.*, 2009; Cid *et al.*, 2008; Schlenke *et al.*, 2008; Singh *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2005a] ont évalué les propriétés de coagulation et l'activité des protéines du plasma traité par amotosalène. Considérant la variabilité naturelle des propriétés du plasma prélevé chez des donneurs sains, certaines études ont comparé les valeurs obtenues pour les différentes protéines de coagulation aux valeurs physiologiques de référence, ainsi qu'aux normes en vigueur en Europe (Annexe F-3).

Selon Cid et ses collaborateurs, le traitement photochimique du plasma par amotosalène et UVA a entraîné une réduction de 5 % à 20 % des niveaux des facteurs de coagulation plasmatiques. Une réduction statistiquement significative a notamment été observée pour le facteur II dans le plasma traité par amotosalène comparativement au plasma non traité [Cid *et al.*, 2008]. Selon Cerus, une réduction substantielle de l'activité du C3a a été observée pour le plasma traité par amotosalène comparativement au plasma non traité [Cerus, 2016b]. Une réduction statistiquement significative de la quantité de fibrinogène et de l'activité du facteur IX et du facteur XI comparativement au plasma témoin a également été observée par Ohlmann et ses collaborateurs [2016]. La majorité des facteurs de coagulation et des facteurs antithrombotiques testés a conservé une activité supérieure à 78 % comparativement aux valeurs prétraitement. Toutefois, une diminution plus importante a été observée pour le facteur VII (67,3 %) et le facteur VIII (70,5 %) qui, selon les auteurs, demeurent tout de même à l'intérieur des valeurs de référence. De plus, la capacité de production de la thrombine mesurée à l'aide du temps de coagulation et d'un thrombogramme calibré et automatisé a été maintenue après le traitement photochimique du plasma par amotosalène [Ohlmann *et al.*, 2016].

Pour la majorité des protéines évaluées, les variations observées, même lorsque statistiquement significatives, s'éloignaient rarement des valeurs de références ou des normes en vigueur (Annexe F-3).

3.4.1.2 L'efficacité thérapeutique du plasma traité par Intercept[MC] Blood System

L'efficacité thérapeutique et l'innocuité du plasma traité par Intercept[MC] s'appuient principalement sur deux études cliniques de phase III, contrôlées et randomisées, menées auprès de patients atteints de trouble de coagulation associé à une maladie hépatique (n = 132) [Mintz *et al.*, 2006a] et de purpura thrombotique thrombocytopénique (n = 37) [Mintz *et al.*, 2006b]. Une troisième étude de cohorte rétrospective menée auprès de patients atteints de déficit congénital en facteur de coagulation (n = 34) évalue l'efficacité thérapeutique et l'innocuité du plasma traité par Intercept[MC] [De Alarcon *et al.*, 2005]. Ces trois études cliniques, effectuées par des équipes de recherche entretenant des liens avec la compagnie Cerus, n'ont démontré aucune différence significative entre les valeurs d'efficacité mesurées incluant le temps de prothrombine, la concentration de facteur VII, le nombre de transfusions de globules rouges requises ainsi que le rétablissement des patients [Mintz *et al.*, 2006a; 2006b]. Les résultats sont résumés à l'annexe F-5. Le niveau de preuve a été jugé modéré.

> *Les études en laboratoire et les études cliniques, liées en majorité à la compagnie Cerus, démontrent que le procédé Intercept[MC] Blood System n'a pas d'impact négatif sur les propriétés de coagulation et l'efficacité thérapeutique du plasma.*

3.4.2 Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes

3.4.2.1 Caractéristiques *in vitro* des plaquettes traitées par amotosalène

Les résultats des études fonctionnelles et biochimiques ont révélé que le procédé Intercept[MC] a un effet sur la fonction des plaquettes [Abonnenc *et al.*, 2015a; Abonnenc *et al.*, 2015b; Hamzeh-Cognasse *et al.*, 2015; Osman *et al.*, 2015a; Osman *et al.*, 2015b; Sandgren et Diedrich, 2015; Kaiser-Guignard *et al.*, 2014; Hechler *et al.*, 2013; Johnson *et al.*, 2013; Thiele *et al.*, 2012; Picker *et al.*, 2010; Picker *et al.*, 2009a; Picker *et al.*, 2009b; Wagner *et al.*, 2009; Tynngard *et al.*, 2008; Lozano *et al.*, 2007; Carvalho *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2005a; Bruchmüller *et al.*, 2005; Janetzko *et al.*, 2004; Jansen *et al.*, 2004; Picker *et al.*, 2004; Knutson *et al.*, 2000]. Les résultats des études individuelles peuvent être consultés à l'annexe F-4.

En effet, une légère augmentation du marqueur d'activation P-sélectine et de la molécule d'adhésion annexine V a été observée chez les plaquettes traitées par amotosalène ainsi qu'une diminution de la numération plaquettaire, du pH et de la réponse au choc hypotonique. Également, des différences dans le profil protéique et le profil de certains acides nucléiques (ADN mitochondrial, micro ARN, ARN messager) ont été observées, supportant l'hypothèse que le traitement par amotosalène puisse causer une activation des plaquettes [Osman *et al.*, 2015a; Osman *et al.*, 2015b; Bruchmüller *et al.*, 2005]. De plus, la respiration oxydative liée aux mitochondries semble légèrement perturbée suite au traitement Intercept[MC], ce qui pourrait avoir un impact négatif sur la viabilité à long terme des plaquettes. Toutefois, plusieurs de ces études ont rapporté des résultats discordants, ce qui pourrait être le reflet des difficultés

techniques associées à l'évaluation des fonctions plaquettaires *in vitro*.

3.4.2.2 L'efficacité thérapeutique des plaquettes traitées par Intercept[MC]

Plusieurs études cliniques et d'hémovigilance, ainsi qu'une revue systématique avec méta-analyse ont évalué l'impact du traitement photochimique avec amotosalène sur l'efficacité thérapeutique des plaquettes. Les études retenues incluent une méta-analyse publiée en 2013 [Butler *et al.*, 2013] regroupant les résultats de sept études cliniques randomisées [Lozano *et al.*, 2011; Kerkhoffs *et al.*, 2010; Simonsen *et al.*, 2006; Slichter *et al.*, 2006; Janetzko *et al.*, 2005; McCullough *et al.*, 2004; Van Rhenen *et al.*, 2003], une étude clinique randomisée n'ayant pas été traitée dans la méta-analyse [Rebulla *et al.*, 2017], quatre études cliniques non randomisées [Nussbaumer *et al.*, 2017; Sigle *et al.*, 2013; Infanti *et al.*, 2011; Schlenke *et al.*, 2011], ainsi que quatre études d'hémovigilance [Amato *et al.*, 2017; Knutson *et al.*, 2015; Cazenave *et al.*, 2011; Osselaer *et al.*, 2008a]. Le tableau 7 présente les conclusions générales de ces études pour les principaux résultats d'intérêt pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

De plus amples renseignements sur les publications retenues sont présentés en annexe. Notamment, les caractéristiques de la revue systématique avec méta-analyses et des études originales sont exposées aux annexes E-2 et E-3. L'annexe F-6 détaille un peu plus les résultats de la revue systématique avec méta-analyses et des études originales retenues. Les limites des études retenues et exclues sont présentées aux annexes G-3 et G-4. Le niveau de preuve a été jugé de modéré à élevé.

Tableau 7 Conclusions générales d'efficacité thérapeutique des études sur les transfusions de plaquettes traitées par Intercept[MC] Blood System

ÉTUDE	DEVIS	EFFET D'INTERCEPT[MC]	CONCLUSION GÉNÉRALE
Saignements			
Butler *et al.*, 2013	Méta-analyse	=	Aucun impact du traitement
Rebulla *et al.*, 2017	ECR	=	
Récupération plaquettaire			
Butler *et al.*, 2013	Méta-analyse	↓	Légère diminution
Rebulla *et al.*, 2017	ECR	↓	
Sigle *et al.*, 2013	ECNR	=	
Infanti *et al.*, 2011	ECNR	=	
Schlenke *et al.*, 2011	ECNR	=	
Intervalle de transfusion			
Butler *et al.*, 2013	Méta-analyse	↓	Légère diminution
Sigle *et al.*, 2013	ECNR	=	
Nombre de transfusions de plaquettes/patient			
Butler *et al.*, 2013	Méta-analyse	=	Malgré les variations observées, l'impact est jugé négligeable
Rebulla *et al.*, 2017	ECR	↑	
Nussbaumer *et al.*, 2017	ECNR	=	
Sigle *et al.*, 2013	ECNR	=	
Amato *et al.*, 2017	Hémovigilance	=	
Cazenave *et al.*, 2011	Hémovigilance	↑	
Osselaer *et al.*, 2008b	Hémovigilance	=	
Nombre de transfusions de globules rouges			
Butler *et al.*, 2013	Méta-analyse	=	Malgré les variations observées, l'impact est
Rebulla *et al.*, 2017	ECR	↑	

ÉTUDE	DEVIS	EFFET D'INTERCEPT[MC]	CONCLUSION GÉNÉRALE
Nussbaumer *et al.*, 2017	ECNR	=	jugé négligeable
Sigle *et al.*, 2013	ECNR	=	
Amato *et al.*, 2017	Hémovigilance	=	
Cazenave *et al.*, 2010	Hémovigilance	=	
Osselaer *et al.*, 2008b	Hémovigilance	=	

Signes et abréviations : ↑ : augmentation; ↓ : diminution; = : aucun changement; ECNR: étude clinique non randomisée; ECR : étude clinique randomisée.

Bien que certaines études aient rapporté des résultats contradictoires pour certaines des caractéristiques mesurées, les différences observées demeuraient généralement mineures. Les caractéristiques pour lesquelles le traitement photochimique avec amotosalène a eu le plus grand impact concernent la récupération plaquettaire post-transfusionnelle et l'intervalle de transfusion. En effet, la plupart des études ont observé une diminution du nombre de plaquettes par unité suite au traitement Intercept[MC], un résultat également observé lors de l'évaluation *in vitro* des caractéristiques fonctionnelles des plaquettes. Une légère diminution de l'intervalle entre les transfusions a également été observée chez les patients ayant reçu des plaquettes traitées par Intercept[MC], suggérant une baisse d'efficacité du produit traité.

> *Le procédé Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes entraîne une légère diminution de la récupération plaquettaire post-transfusionnelle et de l'intervalle entre les transfusions.*

3.5 La technologie Intercept[MC] Blood System influence-t-elle l'incidence d'événements indésirables?

3.5.1 L'incidence d'évènements indésirables associés à la transfusion de plasma traité par amotosalène

Trois études d'hémovigilance post-commercialisation rétrospectives, totalisant plus de 58 000 transfusions de plasma traité par Intercept[MC] ont été retenues [Bost *et al.*, 2015; Bost *et al.*, 2013; Cazenave *et al.*, 2010]. Aucune différence significative entre les groupes ayant reçu du plasma traité par amotosalène et les groupes contrôles en ce qui a trait aux effets indésirables n'a été observée. Les résultats sont résumés à l'annexe F-5. Le niveau de preuve a été jugé modéré.

3.5.2 L'incidence d'évènements indésirables associés à la transfusion de plaquettes traitées par amotosalène

Certaines des études citées dans la section précédente ont évalué l'incidence d'évènements indésirables post-transfusionnels associés à la transfusion de plaquettes traitées par amotosalène et UVA par rapport aux plaquettes conventionnelles. La majorité de ces études n'a démontré aucune influence significative pour les caractéristiques d'innocuité, notamment, le nombre de patients réfractaires, les effets indésirables, la mortalité et les infections bactériennes transmises par transfusion (Tableau 8). Seule l'étude rétrospective française a démontré que la

fréquence des réactions transfusionnelles aiguës était réduite suivant l'introduction du traitement photochimique des plaquettes par amotosalène et UVA [Cazenave *et al.*, 2011]. Les résultats sont résumés à l'annexe F-6. Le niveau de preuve a été jugé de modéré à élevé.

Tableau 8 Conclusions générales d'innocuité des études sur les transfusions de plaquettes traitées par Intercept[MC] Blood System

ÉTUDE	DEVIS	EFFET D'INTERCEPT[MC] SUR LES PLAQUETTES	CONCLUSION GÉNÉRALE
Nombre de patients réfractaires			
Butler *et al.*, 2013	Méta-analyse	↑	Selon les auteurs, ce résultat serait associé à la récupération plaquettaire post-transfusionnelle inférieure observée chez les patients recevant des plaquettes traitées photochimiquement
Rebulla *et al.*, 2017	ECR	↑	
Autres effets indésirables			
Butler *et al.*, 2013	Méta-analyse	=	1 étude sur 7 montre une diminution de la fréquence des réactions transfusionnelles aigües non liées aux globules rouges
Sigle *et al.*, 2013	ECNR	=	
Infanti *et al.*, 2011	ECNR	=	
Schlenke *et al.*, 2011	ECNR	=	
Amato *et al.*, 2017	Hémovigilance	=	
Knutson *et al.*, 2015	Hémovigilance	=	
Cazenave *et al.*, 2011	Hémovigilance	↓	
Mortalité			
Butler *et al.*, 2013	Méta-analyse	=	Aucun impact
Rebulla *et al.*, 2017	ECR	=	
Nussbaumer *et al.*, 2017	ECNR	=	
Sigle *et al.*, 2013	ECNR	=	
Knutson *et al.*, 2015	Hémovigilance	=	
Infection bactérienne transmise par la transfusion			
Butler *et al.*, 2013	Méta-analyse	=	Aucun impact
Schlenke *et al.*, 2011	ECNR	=	
Knutson *et al.*, 2015	Hémovigilance	=	

Signes et abréviations : ↑ : augmentation; ↓ : diminution; = : aucun changement; ECNR : étude clinique non randomisée; ECR : étude clinique randomisée.

La majorité des études retenues suggèrent que le procédé Intercept[MC] Blood System ne modifie pas l'incidence d'événements indésirables

3.6 La technologie Intercept[MC] Blood System entraîne-t-elle des risques à court et à long terme pour les patients?

3.6.1 Le plasma traité par amotosalène et les produits résiduels

Le traitement photochimique du plasma avec amotosalène entraîne la production de photoproduits libres et liés de façon covalente ainsi qu'une quantité résiduelle d'amotosalène.

L'étape d'adsorption réduit la quantité de produits résiduels dans le plasma ayant subi un traitement photochimique par amotosalène. Après cette étape d'adsorption, une unité de plasma de 250 ml contient une quantité résiduelle d'environ 60 μg d'amotosalène et 170 μg de photoproduits libres. Par conséquent, l'exposition clinique à l'amotosalène et aux photoproduits libres pour un individu de 60 kg recevant une transfusion de plasma traité par amotosalène de 1 000 ml serait d'environ 4 μg/kg et de 11 μg/kg, respectivement [Ciaravino *et al.*, 2003].

En France, des contrôles de qualité ont notamment révélé une concentration d'amotosalène résiduel de 0,199 μg/ml (n = 273) dans le plasma frais congelé traité par amotosalène, ce qui est inférieur à la norme autorisée de 0,603 μg/ml [Cazenave, 2011].

3.6.2 Les plaquettes traitées par amotosalène et les produits résiduels

Le traitement des plaquettes par amotosalène entraîne la production d'amotosalène résiduel et de photoproduits libres et liés de façon covalente. Des analyses de chromatographie en phase liquide de haute performance ont révélé qu'il existe six types de photoproduits libres. Après l'étape d'adsorption, une unité de 300 ml de plaquettes traitées contient approximativement 50 μg d'amotosalène résiduel, 2,7 mg de photoproduits libres et 4 mg de photoproduits liés de façon covalente (2 mg liés à des macromolécules plasmatiques et 2 mg aux plaquettes). L'exposition clinique à l'amotosalène et aux photoproduits libres pour un individu de 60 kg recevant une transfusion de 300 ml de plaquettes serait de 1 μg/kg d'amotosalène, 45 μg/kg de photoproduits libres et 70 μg/kg de photoproduits liés de façon covalente séparés également entre les macromolécules du plasma et les plaquettes [Ciaravi *et al.*, 2001].

En France, des contrôles de qualité ont révélé une concentration d'amotosalène résiduel (photoproduits libres) de 0,38 μM (n = 718) pour les plaquettes traitées par amotosalène, ce qui est inférieur à la norme autorisée de 2 μM [Cazenave *et al.*, 2011].

3.6.3 Des risques à long terme (toxicité, oncogénicité, tératogénicité) sont-ils présents?

Aucune étude traitant des risques potentiels de l'exposition à long terme des patients aux produits sanguins traités par amotosalène et UVA n'a été repérée. Toutefois, plusieurs études toxicologiques précliniques *in vitro* et *in vivo* ont été menées afin d'établir le profil d'innocuité de ce procédé. Plusieurs études ont été réalisées pour l'amotosalène (S-59) seul alors que d'autres ont été réalisées pour les composants plaquettaires ou plasmatiques traités et ce, avec et sans l'utilisation du dispositif d'adsorption (de l'anglais compound adsorption device ou CAD). Il s'agissait notamment d'études effectuées chez les animaux pour évaluer la toxicologie aiguë et chronique, mais aussi visant à évaluer la toxicité à long terme comme la génotoxicité, la carcinogénicité, les effets sur la reproduction ainsi que sur le développement néonatal et juvénile des animaux [Irsch et Lin, 2011; Tice *et al.*, 2007; Ciaravi *et al.*, 2001]

La carcinogénicité a notamment été analysée à l'aide d'un modèle de souris transgéniques dans lequel un allèle du gène suppresseur de tumeurs *TP53* était délété (souris hétérozygote). Ces souris, connues pour développer des cancers à un âge précoce, sont couramment utilisées pour les études fondamentales et appliquées sur le cancer. Dans ces études, les souris ont reçu des quantités intraveineuses d'amotosalène 1 000 fois supérieures à l'exposition clinique humaine (basée sur l'administration d'une unité de plaquettes de 300 mL chez un individu de 60 kg). La dose maximale administrée était de 150 μM d'amotosalène. Aucun cancer n'a été détecté chez ces animaux. Aucun effet lié au traitement n'a été observé sur le taux de mortalité, les signes

cliniques, le poids corporel ou l'alimentation des animaux [Irsch et Lin, 2011; Tice *et al.*, 2007].

L'innocuité pharmacologique (système nerveux central, cardiovasculaire et rénal) ainsi que la phototoxicité et l'irradiation veineuse ont été évaluées lors d'études utilisant différents animaux (rats, chiens et primates). L'amotosalène était administré à des multiples élevés des concentrations cliniques actuelles. Des effets sur le système nerveux central et l'électrocardiogramme ont été détectés à des doses 30 000 fois supérieures aux expositions cliniques attendues. Aucune toxicité spécifique des organes étudiés n'a été rapportée. Aucun effet sur la reproduction, sur le développement péri- ou postnatal, et aucun effet tératogène n'a été observé [Ciaravi *et al.*, 2001].

Le programme d'études toxicologiques pour le traitement des produits sanguins traités par amotosalène et UVA a été examiné par la Food and Drug Administration (FDA), ainsi que par certaines autorités européennes dont l'Association d'inspection technique allemande (Technischer Überwachungsverein ou TÜV), le Paul Ehrlich Institute (Allemagne), le Swiss Medics (Suisse) et l'AFSSAPS (France). Aucune déficience du programme de toxicologie n'a été identifiée [Irsch et Lin, 2011].

Bien que les voies d'expositions ne soient pas les mêmes, il est intéressant de noter que la consommation journalière de psoralène aux États-Unis est de l'ordre de 1 300 µg, représentant des niveaux 30 fois supérieurs aux niveaux résiduels en amotosalène (~45 µg) contenu dans une unité de plaquettes traitées photochimiquement. La chimie et la génotoxicité des psoralènes ont d'ailleurs été évaluées de façon intensive puisque ces molécules se retrouvent naturellement dans une variété de fruits (p. ex. figue, pamplemousse) et légumes (p. ex. céleri, persil, navet) et pour leur utilité clinique dans le traitement des maladies de la peau (p. ex. vitiligo, psoriasis) [Tice *et al.*, 2007].

3.6.4 Risques potentiels pour les patients pédiatriques

Selon le SaBTO du Royaume-Uni, bien que les données chez les enfants soient limitées, il n'y a aucune indication que l'utilisation de produits sanguins traités par amotosalène et UVA dans cette population soit contre-indiquée [SaBTO, 2014]. Toutefois, un processus de surveillance est nécessaire suivant l'intégration de ce procédé auprès de la clientèle pédiatrique. Notamment, les patients néonatals qui nécessitent une transfusion de plaquettes pendant la photothérapie pour le traitement de l'hyperbilirubinémie doivent être traités avec des appareils qui n'émettent pas de lumière inférieure à 425 nm, afin d'éviter la potentialisation théorique d'une interaction entre la lumière UVA et le psoralène, ce qui pourrait entraîner un érythème. Le SaBTO recommande également que des systèmes robustes d'hémovigilance soient mis en place avant l'adoption de ce procédé afin de détecter les complications rares, en particulier pour les enfants et les nourrissons [SaBTO, 2014].

Aucune donnée clinique ne permet d'exclure un risque toxicologique ou oncologique à long terme associé à l'amotosalène résiduel retrouvé dans les produits traités à l'aide du procédé Intercept^{MC} Blood System.

3.7 L'introduction de la technologie Intercept[MC] Blood System permettrait-elle à Héma-Québec d'accepter des donneurs autrement exclus ou d'éliminer des traitements dans la chaîne de production des produits sanguins labiles?

3.7.1 Des donneurs autrement exclus seraient-ils admissibles?

Selon Kleinman et ses collaborateurs [2013], avec l'introduction de l'inactivation des pathogènes pour tous les types de produits sanguins labiles, certains tests de dépistage (p. ex. syphilis) pourraient être éliminés, d'autres pourraient être modifiés (pool plus nombreux pour les TAAN) et l'exclusion temporaire d'un donneur en raison d'une exposition à un agent infectieux lors d'un voyage pourrait être modifiée (p. ex. malaria ou virus du Nil occidental). Il est à noter que les travaux de cette publication ont été financés par le fabricant d'Intercept[MC] Blood System, Cerus Corporation. Aucune étude évaluant l'inclusion de donneurs autrement exclus dans le contexte de l'utilisation clinique du procédé Intercept[MC] Blood System n'a été repérée lors de la recherche documentaire.

Selon Héma-Québec, les politiques d'admission des donneurs ne seront pas modifiées par l'introduction du procédé Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes et le plasma.

3.7.2 Des mesures de prévention actuelles pourraient-elles être éliminées? Si oui, lesquelles?

Selon le fabricant, le procédé Intercept[MC] Blood System pourrait remplacer certains tests et procédures qui sont présentement réalisés au Québec. Le procédé pour les plaquettes pourrait remplacer l'irradiation gamma, la sérologie du cytomégalovirus (CMV) et la détection bactérienne. Le procédé pour le plasma pourrait potentiellement remplacer la sérologie du CMV advenant qu'un procédé d'inactivation des pathogènes pour les globules rouges ou le sang total soit développé et approuvé pour utilisation en clinique.

3.7.2.1 L'irradiation gamma

L'irradiation des constituants cellulaires du sang est un procédé établi pour prévenir la réaction du greffon contre l'hôte chez les patients immunosupprimés, les fœtus, les nouveau-nés prématurés et les patients présentant un haplotype HLA pour lequel le donneur est homozygote. Très peu d'études se sont penchées sur la situation et la majorité ont été effectuées chez les animaux. Une seule étude évaluant l'impact du remplacement de l'irradiation gamma par le procédé Intercept[MC] a été répertoriée. Toutefois, la majorité des centres européens qui utilisent le procédé Intercept[MC] pour les plaquettes n'utilisent plus l'irradiation gamma [Mintz et Wehrli, 2009].

Knutson et ses collaborateurs [2015] ont publié une étude observationnelle et prospective d'hémovigilance chez des patients ayant reçu une transfusion de plaquettes traitées par le procédé Intercept[MC] dans l'un des 21 centres de 11 pays, d'octobre 2003 à décembre 2010. La majorité de ces centres (97 %) ont utilisé des plaquettes ayant subi un traitement photochimique par amotosalène sans irradiation gamma, et ce, y compris pour les patients à risque de développer une réaction du greffon contre l'hôte, incluant notamment 478 patients ayant reçu une greffe de cellules souches (3 231 transfusions) et 79 patients ayant subi une transplantation

d'organe solide (192 transfusions). Aucun cas de réaction du greffon contre l'hôte n'a été rapporté chez les 4 067 patients ayant reçu un total de 19 175 transfusions de plaquettes traitées par amotosalène [Knutson *et al.*, 2015]. De plus, depuis janvier 2016, l'American Association of Blood Banks (AABB) autorise les hôpitaux et les centres de transfusion à utiliser le procédé Intercept[MC] en remplacement de l'irradiation gamma. Cette autorisation devrait être officialisée lors de la prochaine révision des lignes directrices de l'AABB (29[e] édition)[12].

3.7.2.2 La sérologie du cytomégalovirus

Selon le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle (CCNMT), l'utilisation de produits sanguins cellulaires CMV séronégatifs devrait être limitée aux transfusions de granulocytes à un receveur CMV séronégatif (ou de statut CMV inconnu), aux transfusions chez les femmes enceintes avant le début du travail, aux exsanguino-transfusions chez les nouveau-nés et aux transfusions intra-utérines. Aussi, toujours selon le CCNMT, les produits leucoréduits seraient sécuritaires pour les patients immunosupprimés. Pour les patients particulièrement à risque de morbidité en raison de la transmission potentielle du CMV lors d'une transfusion [Roback *et al.*, 2006], Cerus Corporation affirme que les résultats d'inactivation du CMV sont suffisamment convaincants pour appuyer l'utilisation du procédé Intercept[MC] pour les plaquettes en remplacement de la sérologie du CMV [Irsch et Lin, 2011]. Toutefois, aucune étude indépendante à ce sujet n'a été identifiée.

3.7.2.3 La détection bactérienne

Les unités de plaquettes sont actuellement les seuls produits sanguins labiles faisant l'objet d'une culture bactérienne avant d'être administrés aux patients étant donné le risque plus élevé de transmission avec ce produit. En 2015, Héma-Québec a modifié la période de conservation des plaquettes en la faisant passer de 5 à 7 jours. L'augmentation de la période de conservation a été rendue possible grâce à la mise en place de différentes périodes d'incubation totalisant 60 heures de quarantaine et permettant d'assurer la qualité microbiologique des produits.

Aucune modification des politiques d'Héma-Québec concernant l'admission des donneurs n'est prévue suivant l'introduction du procédé Intercept[MC] Blood System.

À la suite de l'introduction du procédé Intercept[MC] dans la production du plasma et des plaquettes, l'irradiation gamma, la sérologie du CMV et la culture bactérienne pourraient potentiellement être retirées.

[12] Cerus Corporation. AABB authorizes use of the INTERCEPT Blood System for platelets to reduce the risk of transfusion-associated graft versus host disease [communiqué de presse, 14 janvier 2016]. Disponible à : http://www.cerus.com/Investors/Press-Releases/Press-Release-Details/2016/AABB-Authorizes-Use-of-the-INTERCEPT-Blood-System-for-Platelets-to-Reduce-the-Risk-of-Transfusion-Associated-Graft-Versus-Host-Disease/default.aspx.

3.8 L'inactivation photochimique des pathogènes constitue-t-elle une stratégie efficiente (en termes de coûts par QALY ou autres indicateurs pharmacoéconomiques) comparativement aux mesures actuellement en place pour prévenir les infections post-transfusionnelles?

Quatre études ont été retenues afin d'apprécier la valeur économique de l'implantation d'Intercept[MC] Blood System pour les produits sanguins labiles. Il s'agit de trois analyses coût-utilité [Moeremans *et al.*, 2006; Staginnus et Corash, 2004; Bell *et al.*, 2003] et d'une analyse coût-efficacité [Postma *et al.*, 2005] qui portaient spécifiquement sur l'utilisation d'Intercept[MC] Blood System dans le traitement des plaquettes. Aucune des études économiques retenues n'a évalué l'impact économique d'Intercept[MC] pour le traitement du plasma. Les modèles économiques de chacune des études simulaient des cohortes de patients similaires qui représentaient la majorité des patients recevant des transfusions de plaquettes. Des scénarios comparant le traitement des plaquettes avec et sans l'usage d'Intercept[MC] et incluant notamment divers niveaux de risques de transmission de pathogènes, connus et émergents, ont été modélisés. Un sommaire des différents résultats de chacune des études retenues est présenté dans le tableau 9 ci-dessous. Une description plus exhaustive de la méthodologie de chacune de ces études et des principaux résultats des différents scénarios est détaillée à l'annexe L (Tableaux L-1 à L-4).

En somme, les ratios coût-utilité et coût-efficacité liés à l'implantation d'Intercept[MC] pour le traitement des plaquettes sont largement supérieurs aux seuils d'acceptabilité d'une technologie en santé qui varie de 20 000 $/QALY gagné à 100 000 $/QALY gagné au Canada [Laupacis *et al.*, 1992]. Dans cette optique, une intervention dont le ratio est supérieur à 100 000 $/QALY gagné devrait être considérée comme non favorable et ne devrait pas être implantée. Une analyse critique détaillée est présentée à la section 5.

Tableau 9 Sommaire des principaux résultats des scénarios de base des études économiques évaluées

ÉTUDE/PAYS	DEVIS	RÉSULTATS
Bell *et al.*, 2003 États-Unis	ACU	MCP + Intercept[MC] : 869 604 $/QALY à 3 451 269 $/QALY CPA + Intercept[MC] : 2 487 327 $/QALY à 8 459 987 $/QALY* CPA + Intercept[MC] : 9 044 842 $/QALY à 43 648 879 $/QALY†
Staginnus et Corash, 2004 États-Unis		1 467 828 $/QALY à 15 953 368 $/QALY
Moeremans *et al.*, 2006 Belgique		Sans pathogène émergent : 5 638 762 $/QALY à 318 458 $/QALY Avec pathogène émergent‡ : 5 469 409 $/QALY à 269 045 $/QALY
Postma *et al.*, 2005 Pays-Bas	ACE	1 130 715 $/année de vie gagnée

Abréviations : ACE : analyse coût-efficacité; ACU : analyse coût-utilité; CPA : concentrés plaquettaires d'aphérèse; MCP : mélange de concentrés plaquettaires; QALY : année de vie gagnée pondérée par la qualité.

* Sans la détection bactérienne.

† Avec la détection bactérienne.

‡ Avec un risque d'émergence d'un pathogène de 1/100 000. À un risque de 1/10 000 : 4 228 614 $/QALY (valeur maximale) et à un risque de 1/1 000 : 363 923 $/QALY (valeur maximale).

Note : Les coûts (résultats) ont été convertis en dollars canadiens en fonction du taux de change au 1er janvier de chaque année à laquelle les coûts étaient rapportés dans chacune des études. Considérant que l'historique des taux de change de la Banque du Canada n'est accessible qu'à partir de 2007, les données du site Web XE (www.xe.com/fr) ont été utilisées. Bien que l'année à laquelle se rapportent les coûts de l'étude de Moeremans ne soit pas connue, l'année de publication a été utilisée comme année de référence. Par la suite, les coûts ont été ajustés selon l'index des prix à la consommation pour refléter des coûts de mai 2017.

3.9 Quel serait l'impact budgétaire associé à l'implantation du procédé Intercept[MC] Blood System pour le plasma et les plaquettes au Québec?

L'analyse d'impact budgétaire déterministe prend en considération les coûts liés à l'ajout d'Intercept[MC] Blood System aux mesures de prévention et aux interventions actuellement utilisées par Héma-Québec pour détecter les pathogènes potentiellement présents dans le plasma et les plaquettes. Les données utilisées pour cette analyse proviennent en majeure partie d'Héma-Québec et sont présentées à l'annexe M (Tableaux M-1 à M-10). Les coûts présentés sont projetés sur un horizon temporel de 10 ans selon la perspective du MSSS.

Plusieurs scénarios comportant l'ajout d'Intercept[MC] sont proposés. Ceux-ci sont basés sur les évidences obtenues de la documentation scientifique et pour lesquelles l'utilisation d'Intercept[MC] est envisagée.

Pour le traitement des plaquettes :

Scénario 1 : Ajout sans élimination d'aucun test

Scénario 2 : Ajout avec élimination des analyses de détection bactériennes dès l'an 1

Scénario 3 : Scénario 2 + élimination de l'irradiation gamma dès l'an 1

Scénario 4 : Scénario 3 + élimination de la sérologie du CMV dès l'an 1

Pour le traitement du plasma :

Scénario 1 : Ajout sans élimination d'aucun test

Les principales hypothèses émises pour les fins de l'analyse des différents scénarios sont les suivantes :

- L'impact économique de l'usage du procédé Intercept[MC] sur les critères de sélection des patients est jugé mineur par Héma-Québec et n'a pas été considéré.
- L'impact économique de l'ajout d'Intercept[MC] sur l'incidence des réactions transfusionnelles et leur prise en charge n'a pas été considéré.
- Aucun gain n'a été considéré quant à la prolongation de la durée de vie des plaquettes de 5 à 7 jours compte tenu que les procédures en place chez Héma-Québec permettent actuellement de conserver les plaquettes pendant 7 jours.
- Aucun avantage n'a été considéré à propos d'une utilisation plus rapide des plaquettes traitées par Intercept[MC].
- Selon Héma-Québec, l'impact des mesures mises en place pour contrer la diminution du volume de plaquettes (10 % à 15 %) occasionné par Intercept[MC] est considéré comme négligeable sur les coûts.
- L'ensemble des coûts présentés sont indexés de 2 % par année.
- Basée sur l'expérience du virus du Nil occidental, l'émergence d'un nouveau pathogène est prévue une fois aux 10 ans et sa survenue est prévue à l'an 5.

En tenant compte de l'ensemble des hypothèses émises et des considérations énumérées ci-haut, l'ajout d'Intercept[MC] aux mesures de prévention et aux interventions actuellement en place chez Héma-Québec pour le traitement des plaquettes et du plasma (scénario 1) pourrait générer des coûts supplémentaires récurrents variant de 9,5 M$ à 12,3 M$ par année. Au total, cela représente des coûts supplémentaires estimés à 107 M$ pour un horizon temporel projeté sur 10 ans. Plus de détails sont disponibles aux tableaux M-11 à M-13.

En considérant que l'ajout d'Intercept[MC] permettrait l'élimination de certains tests actuellement réalisés chez Héma-Québec pour la préparation des plaquettes (scénarios 2, 3 et 4), cela pourrait générer des coûts supplémentaires variant de 8,4 M$ à 10,9 M$ par année. Plus de détails sont disponibles aux tableaux M-11 à M-13.

4 RÉSULTATS - DONNÉES CONTEXTUELLES ET EXPÉRIENTIELLES

4.1 Enjeux de pratiques cliniques

Selon les experts consultés, la situation actuelle de sécurité transfusionnelle au Québec est très enviable. Le Québec peut en effet compter sur un processus de production des produits sanguins labiles comprenant de nombreuses méthodes de prévention rigoureuses qui limitent les risques infectieux à des niveaux très faibles. Selon eux, bien que les données disponibles fassent foi de l'efficacité du procédé Intercept[MC] Blood System, elles ne permettent pas de conclure à la supériorité de cette technologie face aux méthodes déjà en place.

Les experts ont toutefois soulevé un avantage potentiel à cette technologie pour les patients immunosupprimés qui sont plus vulnérables à certaines infections non mitigées par les méthodes actuelles (p. ex. les infections par des virus de la famille des *herpesviridae* ou par le virus Epstein Barr). Ils ont cependant souligné que puisque la technologie Intercept[MC] Blood System n'est présentement disponible que pour le traitement des unités de plasma et de plaquettes, son introduction ne permettrait pas de réduire les risques d'infection pour cette catégorie de patients qui reçoivent habituellement une combinaison de plaquettes, de plasma et de culots globulaires.

Les experts consultés soulèvent également la faiblesse de la preuve en ce qui concerne les risques toxicologiques à long terme potentiellement associés à la transfusion de produits sanguins labiles traités par cette technologie. Puisque le mode d'action du procédé Intercept[MC] Blood System utilise une molécule intercalante de l'ADN, soit l'amotosalène de la famille des psoralènes, et que des niveaux résiduels persistent dans le produit labile traité, ceux-ci suggèrent la prudence quant aux effets à long terme de la transfusion de ces produits, principalement chez les patients pédiatriques. Selon les experts consultés, des études rétrospectives chez des patients ayant reçu des transfusions de produits sanguins labiles traités par le procédé Intercept[MC] Blood System et couvrant une période supérieure à 20 ans sont nécessaires pour évaluer les risques à long terme des cancérigènes potentiels.

Selon les experts consultés, les données pharmacoéconomiques disponibles pour le procédé Intercept[MC] Blood System présentent des ratios de coût-utilité et de coût-efficacité beaucoup trop élevés et en font une technologie actuellement non efficiente.

Par ailleurs, il a été mentionné qu'en Ontario, le pourcentage de culots globulaires transfusés hors indication était de 22 % [Spradbrow *et al.*, 2016]. Bien que ces données ne soient pas disponibles pour le Québec, il y a lieu de penser que les pratiques sont similaires. Ainsi, pour favoriser la réduction des effets indésirables liés aux transfusions, il est donc probable que la réduction de l'utilisation des produits sanguins pour des indications erronées soit plus efficace que l'ajout d'une technologie actuellement non applicable aux culots globulaires, dont l'innocuité n'est pas encore suffisamment évaluée et qui pourrait s'avérer inefficace contre ce qu'elle est destinée à prévenir : les pathogènes émergents.

4.2 Enjeux organisationnels

En l'absence d'un procédé permettant de traiter les globules rouges ou le sang total, peu de mesures préventives actuellement utilisées par Héma-Québec pour garantir la sécurité des produits labiles pourraient être retirées. De plus, les experts consultés précisent que les méthodes de gestion des risques infectieux au Canada privilégient une élimination du risque à la source plutôt que des mesures correctives. Selon eux, il serait peu probable que des mesures présentement en place soient retirées suite à une introduction du procédé Intercept[MC] Blood System dans le processus de production des produits sanguins labiles du Québec. Aussi, le retrait d'une mesure préventive nécessite un processus règlementaire et une approbation de Santé Canada.

4.3 Enjeux éthiques et juridiques[13]

Aspect éthique

Protection de la population contre les risques de transmission de maladies infectieuses par la transfusion de produits contaminés

L'utilisation de produits sanguins vise à procurer un bénéfice thérapeutique aux patients. Ce bénéfice doit être pondéré avec les risques et inconvénients associés à son utilisation chez ces derniers, en tenant compte des données sur la sécurité des produits issus des procédés utilisés. Le rapport de la Commission d'enquête sur l'approvisionnement en sang au Canada affirme que la sécurité doit être la considération supérieure dans la gestion du système du sang :

« *Le but du système d'approvisionnement en sang doit être de fournir des traitements sûrs aux personnes qui en ont besoin. Le principe de la sécurité doit primer sur les autres principes et politiques*[14]. »

Par ailleurs, les décisions prises doivent apporter plus de bénéfices que d'inconvénients ou de préjudices. Ces décisions doivent privilégier la sécurité des patients. Enfin, une approche prudente dans la gestion des produits sanguins doit être mise en œuvre, selon l'Alliance of Blood Operators :

« *Decisions will do more good than harm. Decision making is focused on the safety of patients and donors. A cautious approach is taken to the management of the blood supply*[15]. »

Une approche prudente dans la gestion des produits sanguins privilégie la sécurité des donneurs et des receveurs, plutôt qu'un autre élément de la situation.

Éviter d'introduire de nouveaux risques

Traditionnellement, l'exigence de ne pas nuire (principe de non-malfaisance) est au cœur de l'éthique médicale et fait partie du Serment d'Hippocrate[16]. En ce sens, éviter de générer toute forme de mal ou de tort, qu'il provienne de l'ignorance inavouée, d'une intention ou d'une négligence, constitue une visée d'importance dans les soins et services de santé, de même que

[13] Argumentaires principalement tirés ou inspirés du Cadre de référence aux délibérations du Comité concernant la sécurité transfusionnelle et l'évaluation des risques [Giroux, 2009].
[14] Krever H. Commission d'enquête sur l'approvisionnement en sang au Canada, rapport final. 1997 ; p. 1192. Disponible à : http://publications.gc.ca/site/fra/9.642028/publication.html.
[15] Alliance of Blood Operators. Risk-based decision-making framework for blood safety, v1.1. 2015 ; p. 15. Disponible à : https://allianceofbloodoperators.org/media/115522/rbdm-framework-2-april-2015-v11-for-website.pdf.
[16] Serment traditionnellement prêté par les médecins avant de commencer à exercer, disponible sur le site du Collège des médecins du Québec à : http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-1999-12-01-fr-serment-hippocrate.pdf.

dans la gestion des produits sanguins. À ce titre, un fournisseur de produits sanguins doit s'assurer d'abord de ne pas nuire aux receveurs ni aux donneurs.

En l'absence de données cliniques sur les risques toxicologiques et oncologiques à long terme, possiblement attribuables à l'amotosalène résiduel, et considérant la sécurité transfusionnelle actuelle au Québec, l'utilisation systématique de produits sanguins traités par Intercept[MC] pourrait aller à l'encontre du principe de non-malfaisance. Dans le présent dossier, l'absence de données sur les risques toxicologiques et oncologiques à long terme est particulièrement préoccupante dans les cas pédiatriques nécessitant des transfusions fréquentes et chez les personnes qui doivent recevoir un produit sanguin à long terme.

Souci d'efficience et d'utilisation judicieuse des ressources

L'utilisation judicieuse des ressources fait notamment appel à la notion de justice distributive [Cookson et Dolan, 2000], qui aménage la distribution des ressources, incluant les ressources financières. Le caractère limité de ces dernières impose de procéder à leur allocation en fonction des priorités qui sont déterminées selon le principe de justice distributive retenu, qu'il s'agisse de fonder la répartition des ressources de manière à répondre le mieux aux besoins des personnes concernées, dans une visée de maximisation de la santé pour obtenir les meilleurs résultats pour une quantité de ressource donnée, ou en vue de réduire les inégalités observées entre les individus et les populations.

En médecine transfusionnelle, une répartition des ressources visant d'abord à répondre aux besoins relatifs à la protection des receveurs de produits sanguins s'attaquera en premier lieu aux risques les plus graves et les plus fréquents. Si ces risques se trouvent au niveau de la fourniture des produits sanguins, une amélioration de la sécurité des produits transfusés devrait être visée et les ressources adéquates confiées au fournisseur. Lorsque l'évolution des connaissances scientifiques et des procédés de production rend les produits sanguins beaucoup plus sécuritaires, ce qui est le cas au Québec, les responsables du système du sang doivent se demander si les risques les plus graves et les plus fréquents se trouvent toujours chez le fournisseur. À titre d'exemple, l'amélioration des pratiques de gestion des produits sanguins en milieu hospitalier pourrait notamment permettre de réduire les risques non infectieux attribuables aux erreurs menant à la transfusion d'un produit inapproprié à un patient.

Les dépenses en santé sont des coûts d'opportunité « qui représentent l'ensemble des ressources consommées par un programme de santé et qui, du fait de leur immobilisation, ne sont plus disponibles pour une autre utilisation » [Giroux, 2009]. Une répartition des ressources visant une maximisation des résultats de santé cherchera à mettre en place des mesures qui permettent d'obtenir les meilleurs résultats pour une même quantité de ressources.

L'adoption de la mesure proposée n'aurait pas pour effet de réduire les mesures déjà en place, qui seraient toutes maintenues à moyen terme. Cette approche signifierait une augmentation considérable des coûts.

Aspect juridique

L'aspect juridique considère essentiellement la norme de diligence appropriée, à laquelle est soumis le fournisseur de produits sanguins. Suivant un arrêt de la Cour suprême du Canada, le fournisseur de produits sanguins doit se comporter dans le respect de son obligation de diligence appropriée[17]. Dans cette affaire, la Cour suprême a établi que la Croix-Rouge canadienne se serait conformée à cette obligation si elle avait adopté une conduite semblable à celle de la Croix-Rouge américaine. La question de savoir si un fournisseur canadien se conforme à l'obligation de diligence appropriée est examinée d'après une comparaison entre la conduite du

[17] Jugements de la Cour Suprême du Canada. Walker, Succession c. York Finch General Hospital, [2001] 1 R.C.S. 647. Disponible à : https://scc-csc.lexum.com/scc-csc/scc-csc/fr/item/1859/index.do.

fournisseur canadien et celle d'organismes ayant la même fonction au Canada ou dans d'autres pays. Au terme de cet examen, le tribunal peut conclure que le fournisseur canadien s'est conformé à son obligation. Le tribunal pourrait aussi conclure que la conduite de tel fournisseur, qui opère dans un autre pays que le Canada, représente la conduite que le fournisseur canadien aurait dû adopter, et que celui-ci n'a pas respecté son obligation.

Cette obligation de diligence appropriée signifie-t-elle qu'un fournisseur canadien est tenu d'adopter une mesure de protection lorsque cette mesure est appliquée par un autre fournisseur, canadien ou étranger? Répondre positivement à cette question poserait deux difficultés. La première concerne les ressources financières illimitées qu'il faudrait consacrer à la sécurité du sang. Deuxièmement, il se peut qu'une organisation décide de se procurer une mesure de protection dont l'efficacité et la sécurité sont insuffisamment démontrées. En conséquence, l'obligation que crée la norme de diligence appropriée doit être conçue en tenant compte de l'ensemble des circonstances présentes : les contextes scientifique, technologique et financier[18].

4.4 Perspective des représentants d'associations de patients

En raison notamment du scandale du sang contaminé des années 1980 et 1990, la sécurité des produits sanguins constitue un enjeu important et les personnes consultées reconnaissent le travail considérable réalisé depuis par Héma-Québec. L'importance qu'Héma-Québec maintienne ces standards élevés et demeure à l'affut de toutes nouvelles technologies qui pourraient contribuer à rendre les produits encore plus sécuritaires a également été soulignée.

Toutefois, compte tenu des faibles risques résiduels actuels, la sécurité des produits sanguins sur le plan des risques infectieux ne constitue pas une préoccupation majeure pour la majorité des patients. Selon les représentants de ces associations, les patients ont confiance au système de sang du Québec et du Canada et plusieurs considèrent qu'ils sont en général bien informés des risques infectieux et non infectieux auxquels ils sont exposés. L'exposition aux infections nosocomiales lors des visites en milieu hospitalier, nécessaire pour recevoir les transfusions, constituerait une préoccupation plus importante, notamment pour les patients immunosupprimés.

Selon les personnes consultées, l'introduction d'un procédé photochimique d'inactivation des pathogènes n'aurait pas d'impact tangible sur la qualité de vie des patients et, par conséquent, n'influencerait pas leur décision de recevoir ou non des transfusions. Les principales préoccupations des patients concernent davantage les conséquences physiques et émotionnelles de leur maladie de même que les effets secondaires, la durée et la fréquence des traitements (p. ex. chimiothérapie, radiothérapie). Les risques de surcharges en fer post-transfusionnelles, les réactions allergiques et l'accès à des produits sanguins compatibles constituent des préoccupations plus importantes. Aussi, le traitement de certaines maladies, comme l'hémophilie, est aujourd'hui réalisé par l'injection de produits sanguins stables, dont le processus de production comporte ses propres étapes d'inactivation des pathogènes. L'utilisation de facteurs recombinants, issus du génie génétique et sans composants humains, contribue également à la diminution des risques infectieux. Un des principaux risques auxquels sont exposés ces patients est le développement d'anticorps dirigés contre ces facteurs, ce qui rend le traitement inefficace.

Ainsi, dans le contexte de la présente évaluation, où la balance entre les avantages et les risques potentiels liés à l'utilisation d'Intercept[MC] Blood System n'est pas encore clairement définie en

[18] *Supra*, note 5, p. 10-11.

raison des limites de la preuve scientifique disponible, il est jugé que des investissements dans d'autres mesures permettant d'améliorer la sécurité et le confort des patients seraient à privilégier. D'autant plus qu'en l'absence d'une technologie permettant de traiter les globules rouges ou le sang total, les avantages se trouvent limités pour la majorité des patients. Selon les représentants, le développement de stratégies permettant de réduire l'apport en fer des culots globulaires afin d'éviter les surcharges post-transfusionnelles, les transfusions à domicile afin de diminuer les déplacements et les risques d'infections nosocomiales, ainsi que des campagnes de sensibilisation au don de sang seraient plus utiles aux patients.

4.5 Perspective des membres citoyens des structures d'encadrement de l'INESSS

Selon les citoyens consultés, compte tenu du faible risque infectieux que représentent les produits sanguins au Québec, il y a lieu de se questionner sur la pertinence de viser le risque « zéro » en sécurité transfusionnelle et d'y allouer des ressources additionnelles. Selon eux, il est complexe d'évaluer les ressources qui devraient être investies en ce sens. Cette évaluation des ressources devrait prendre en considération, sur la base de valeurs telles la solidarité et l'équité, la réponse à des besoins plus fréquents et plus urgents du système de sang du Québec et ce, en fonction des besoins exprimés par les patients les plus susceptibles de recevoir des transfusions (p. ex. diminution des risques non infectieux, accès à des produits compatibles, service de transfusions à domicile, etc.).

De plus, l'impossibilité de traiter les globules rouges, qui représentent 75 % des besoins transfusionnels au Québec, limite les bénéfices qu'apporterait l'introduction d'un procédé d'inactivation photochimique des pathogènes en cas d'émergence d'un nouveau pathogène. Les participants ont également souligné que le manque de preuves tangibles sur les risques toxicologiques à long terme constitue une préoccupation. Le principe de précaution a été mentionné à cet égard, tout en étant également utilisé pour soutenir une visée de minimisation des risques infectieux. Une inquiétude quant à la perte potentielle de certains donneurs à la suite de l'augmentant du temps de chaise, et ce afin de contrer la perte de 10 % à 15 % des plaquettes lors du processus d'inactivation des pathogènes, a également été soulevée.

Finalement, les membres citoyens considèrent acceptables les risques infectieux associés aux mesures de prévention en place. Toutefois, ils soulignent l'importance de maintenir le risque infectieux actuel considéré comme faible et de rester à l'affut des développements technologiques. Dans le cas d'une urgence sanitaire, de l'émergence d'un nouveau pathogène ou d'un besoin critique ponctuel et rapide de sang, ils s'attendent à ce que les mesures nécessaires soient déployées afin d'assurer la sécurité des donneurs et des receveurs. Dans de telles situations, l'accès rapide à un procédé d'inactivation des pathogènes, particulièrement s'il permet de traiter tous les produits sanguins labiles, devrait être envisagé.

5 DISCUSSION

Des travaux ont été réalisés dans le but d'informer le MSSS sur la pertinence et les enjeux liés à l'ajout des procédés d'inactivation des pathogènes Intercept[MC] Blood System aux mesures préventives déjà en place pour réduire les risques de contamination des produits sanguins labiles au Québec.

Situation actuelle au Québec

Différentes mesures préventives utilisées par Héma-Québec, telles la sélection rigoureuse des donneurs, de nouvelles méthodes de désinfection de la peau avant le prélèvement, la détection de pathogènes connus, l'implantation de la pochette de dérivation sur les dispositifs de prélèvement en 2003 et la culture bactérienne en 2005, ont contribué à réduire les risques de contamination des produits sanguins labiles par des agents pathogènes transmissibles par transfusion. Grâce à ces mesures, les risques résiduels d'infection sont de l'ordre d'une chance sur un million pour les bactéries et d'une chance sur plusieurs millions pour la majorité des virus. Les données du Système d'hémovigilance du Québec ont démontré que le taux de contaminations bactériennes probables ou certaines par 100 000 unités de plaquettes transfusées a considérablement diminué entre les années 2000 et 2007, pour atteindre des taux variant de 0 à 0,3 pour les années 2007 à 2013 [Nawej et Lambert, 2016]. Seulement 2 cas de contamination bactérienne pour l'ensemble des types de plaquettes transfusées ont été rapportés pour les années 2005 à 2013. Le nombre de contaminations bactériennes dans les unités de culots globulaires était quant à lui de 4 pour cette même période. Par ailleurs, les risques résiduels de transmission du VIH, du VHB, du VHC et du HTLV par transfusion au Québec pour la période de 2006 à 2011 [Héma-Québec, 2013] étaient notamment inférieurs ou comparables à ceux rapportés pour les transfusions plaquettaires en France, en Allemagne, en Espagne et en Italie [Lozano et Cid, 2013], ainsi qu'à ceux rapportés pour les transfusions en Australie et en Nouvelle-Zélande, à la seule exception d'un risque de transmission du HTLV plus faible en Australie [AHTA, 2011].

Utilisation du procédé Intercept[MC] Blood System dans le monde

En mars 2015, 22 pays utilisaient le procédé Intercept[MC] pour le traitement des plaquettes et 13 pays utilisaient le procédé Intercept[MC] pour le traitement du plasma[19]. Ces deux procédés sont principalement utilisés en Europe et au Moyen-Orient. L'utilisation des procédés d'inactivation des pathogènes pour les produits sanguins labiles est généralement dépendante des centres de prélèvement de sang et n'est pas adoptée de façon universelle par les services nationaux du sang. Cependant certaines exceptions existent, telles que la Suisse qui traite l'ensemble des concentrés plaquettaires et la Belgique qui traite plus de 90 % des concentrés plaquettaires par amotosalène et UVA [SaBTO, 2014]. Le procédé Intercept[MC] pour les plaquettes est notamment utilisé en Belgique depuis 2003 et par l'Établissement français du sang d'Alsace depuis 2006. D'autres juridictions comparables au Québec telles que le Royaume-Uni et l'Australie/Nouvelle-Zélande ont plutôt pris la décision de ne pas introduire de procédés d'inactivation photochimique des pathogènes, jugeant que ceux-ci n'avaient pas fait la

[19] American Association of Blood Banks (AABB). Pathogen Reduction Systems – Updates to Information Provided in the TRANSFUSION August 2009 Supplement [site Web]. Disponible à : http://www.aabb.org/tm/eid/Pages/pathogen-reduction-systems.aspx (consulté le 18 octobre 2016).

démonstration qu'ils étaient supérieurs aux méthodes déjà en place et qu'ils n'étaient pas efficients.

Inactivation des pathogènes

Le procédé Intercept[MC] Blood System permet d'inactiver une vaste gamme de pathogènes de type bactérien, viral ou parasitaire. Toutefois, les procédés photochimiques d'inactivation des pathogènes ne sont pas efficaces contre les prions. De plus, pour le plasma, certains virus non enveloppés (VHA, VHE et poliovirus) et les spores de *Bacillus cereus* ont présenté une résistance au procédé d'inactivation[20]. Deux cas de transmission du VHE par transfusion d'unités de plasma traitées par Intercept[MC] ont notamment été rapportés [Hauser *et al.*, 2014]. Pour les plaquettes, certains virus non enveloppés (VHA, VHE, poliovirus et parvovirus B19) et certaines bactéries, dont *Klebsiella pneumoniae* (souche à croissance rapide) et les spores de *Bacillus cereus*, ont présenté une résistance au procédé d'inactivation des pathogènes [Cerus, 2016b; Schmidt *et al.*, 2015]. Deux cas de transmission du parvovirus par transfusion de concentrés plaquettaires traités par Intercept[MC] ont d'ailleurs été rapportés [Gowland *et al.*, 2016]. Il est à noter que Schmidt et ses collaborateurs [2015] ont observé, dans une étude évaluant l'efficacité du procédé Intercept[MC] pour les plaquettes contre des souches bactériennes transmissibles par transfusion, que la période entre le prélèvement et l'inactivation des pathogènes doit être minimale afin d'assurer l'efficience du procédé.

Selon le SaBTO [2014], un des principaux arguments en faveur de l'implantation d'un procédé d'inactivation des pathogènes repose sur le principe de précaution, notamment sur la protection contre les agents infectieux inconnus ou émergents, tels le virus de la Dengue et les espèces du genre *Babesia* [Stramer *et al.*, 2009]. Les procédés d'inactivation des pathogènes devraient également éliminer les risques potentiels associés à un variant d'un agent pathogène qui échappe aux tests de détection actuels [SaBTO, 2014], ainsi qu'aux produits sanguins prélevés au cours de la période muette d'une infection chez un donneur asymptomatique [AHTA, 2011].

Efficacité et innocuité des produits sanguins labiles traités par les procédés Intercept[MC]

La majorité des études retenues dans cet avis ont été financées par Cerus Corporation, le fabricant d'Intercept[MC] Blood System. Les résultats de ces études pour le plasma et les plaquettes sont brièvement synthétisés dans les paragraphes suivants.

Plasma

Le traitement du plasma par le procédé Intercept[MC] Blood System modifie l'activité des facteurs de coagulation et des protéines antithrombotiques [Ohlmann *et al.*, 2016; Cid *et al.*, 2013; Hacquard *et al.*, 2012; Irsch *et al.*, 2010; De Valensart *et al.*, 2009; Cid *et al.*, 2008; Schlenke *et al.*, 2008; Singh *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2005a] et du fragment C3a [Cerus, 2016b] du plasma. Toutefois, les variations observées demeurent à l'intérieur des valeurs physiologiques et des normes reconnues. En effet, selon un des critères des normes canadiennes du sang et produits sanguins labiles (CSA-Z902-15) [Groupe CSA, 2015], la concentration du facteur VIII du plasma frais congelé prélevé par aphérèse ou par sang total doit être supérieure ou égale à 70 UI/dl dans au moins 75 % des poches analysées, une valeur qui a été atteinte pour la majorité des études répertoriées. Seules les études de Cid et ses collaborateurs [2013] et de De Valensart et ses

[20] Food and Drug Administration (FDA). Package Insert – INTERCEPT Blood System for Plasma. Disponible à : http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/PremarketApprovalsPMAs/ucm427204.htm (consulté le 12 septembre 2016).

collaborateurs [2009] ont répertorié des valeurs inférieures de 50 UI/dl et de 57 UI/dl respectivement.

Les études évaluant la valeur thérapeutique du plasma traité par le procédé Intercept[MC] Blood System ont montré que le plasma frais congelé serait aussi efficace que le plasma frais congelé non traité chez des patients atteints de trouble de coagulopathie acquise associée à une maladie hépatique ou de purpura thrombotique thrombocytopénique [Mintz *et al.*, 2006a; 2006b]. La fréquence et l'incidence globale des effets indésirables étaient similaires entre les deux groupes de traitement. Une étude d'hémovigilance [Cazenave *et al.*, 2010] ainsi que trois études post-commercialisation rétrospectives, totalisant plus de 58 000 transfusions de plasma traité par Intercept[MC], n'ont détecté aucune différence significative quant aux paramètres de coagulation et aux effets indésirables [Bost *et al.*, 2015; Cinqualbre *et al.*, 2015; Bost *et al.*, 2013; Cazenave *et al.*, 2010]. Les niveaux de preuve ont été jugés modérés.

Plaquettes

Le procédé Intercept[MC] Blood System affecte significativement certaines caractéristiques fonctionnelles des plaquettes *in vitro* [Cerus, 2016a] et est associé à une perte de rendement d'approximativement 10 % [Johnson *et al.*, 2013; Wagner *et al.*, 2009]. Cette perte de rendement peut être corrigée par un prélèvement légèrement plus élevé chez le donneur, ce qui demande peu d'ajustements lors du don selon Héma-Québec.

Selon un des critères des normes canadiennes du sang et produits sanguins labiles (CSA-Z902-15) [Groupe CSA, 2015], le pH des plaquettes, après la date de péremption, doit se situer entre 6,4 et 7,8 dans au moins 95 % des poches analysées. Malgré la baisse significative du pH des plaquettes traitées par Intercept[MC] Blood System, les résultats des analyses de pH rencontraient les normes canadiennes [Sandgren et Diedrich, 2015; Johnson *et al.*, 2013; Picker *et al.*, 2009a; Wagner *et al.*, 2009; Picker *et al.*, 2004; Van Rhenen *et al.*, 2000]. Selon ces mêmes normes [Groupe CSA, 2015], le décompte de plaquettes doit être supérieur ou égal à $5,5 \times 10^{10}$/poche et supérieur ou égal à 3×10^{11}/poche, et ce, dans au moins 75 % des poches analysées pour les plaquettes provenant de sang total et celles prélevées par aphérèse, respectivement. Picker et ses collaborateurs [2004] et Sandgren et Diedrich [2015] ont notamment rapporté une diminution significative de la dose des plaquettes traitées par Intercept[MC] Blood System provenant de sang total comparativement aux plaquettes non traitées pour atteindre des valeurs de $2,1 \times 10^{11}$/poche et de $11,43 \times 10^{11}$/L ($\sim 2,3 \times 10^{11}$/poche) respectivement.

La majorité des études a conclu que les plaquettes ayant été traitées par le procédé Intercept[MC] Blood System ont maintenu des caractéristiques *in vitro* adéquates en comparaison aux plaquettes non traitées [Sandgren et Diedrich, 2015; Johnson *et al.*, 2013; Henschler *et al.*, 2011; Picker *et al.*, 2010; Picker *et al.*, 2009a; Picker *et al.*, 2009b; Wagner *et al.*, 2009; Lozano *et al.*, 2007; Picker *et al.*, 2004; Van Rhenen *et al.*, 2000]. De plus, le temps de coagulation et la fonction hémostatique des plaquettes ont été maintenus [Tynngard *et al.*, 2008; Lozano *et al.*, 2007].

Neuf études randomisées et contrôlées ayant évalué le procédé Intercept[MC] Blood System [Lozano *et al.*, 2011; Kerkhoffs *et al.*, 2010; Agliastro *et al.*, 2006; Simonsen *et al.*, 2006; Slichter *et al.*, 2006; Janetzko *et al.*, 2005; De Francisci *et al.*, 2004; McCullough *et al.*, 2004; Van Rhenen *et al.*, 2003] et une ayant évalué le procédé Mirasol[MC] [Mirasol Clinical Evaluation Study Group, 2010] ont été retenues dans la revue systématique de Butler et ses collaborateurs [2013] visant à évaluer l'efficacité des procédés d'inactivation des pathogènes pour prévenir les saignements chez les patients nécessitant une transfusion de plaquettes. Les résultats des méta-analyses

n'ont pas démontré de différence significative pour la mortalité, les saignements cliniquement significatifs ou les saignements sévères, les réactions transfusionnelles et les effets indésirables entre les plaquettes traitées par le procédé Intercept[MC] Blood System et celles non traitées. Toutefois, une diminution de la récupération plaquettaire et de l'intervalle entre les transfusions a été observée. Ces résultats ont été corroborés par l'étude clinique randomisée de Rebulla et ses collaborateurs [2017].

Par ailleurs, la majorité des études observationnelles retenues ont démontré une incidence d'effets indésirables similaire entre les plaquettes traitées par le procédé Intercept[MC] Blood System et les plaquettes non traitées [Nussbaumer *et al.*, 2017; Cazenave *et al.*, 2011; Infanti *et al.*, 2011; Schlenke *et al.*, 2011]. Ces données sont également corroborées par les données d'hémovigilance recueillies en Europe [Knutson *et al.*, 2015]. Les niveaux de preuve ont été jugés de modérés à élevés.

Toxicité à long terme

Très peu d'études faisant état des risques toxicologiques, oncologiques ou tératogéniques à long terme du procédé Intercept[MC] Blood System sont disponibles. Elles se limitent à des analyses chez des modèles cellulaires et animaux. Celles-ci ont déterminé que l'amotosalène ne présentait pas de risque carcinogène chez la souris [Irsch et Lin, 2011; Tice *et al.*, 2007]. De plus, l'innocuité pharmacologique de l'amotosalène a été confirmée chez des modèles de rats, de chiens et de primates [Ciaravi *et al.*, 2001]. Bien que les résultats de ces études soient positifs, l'absence de données cliniques ne permet pas d'écarter des risques toxicologiques, oncologiques ou tératogéniques chez l'humain à long terme.

Modifications des pratiques actuelles

Tel que souligné par le SaBTO [2014] et selon les informations du fabricant, le procédé Intercept[MC] pour les plaquettes pourrait remplacer l'irradiation gamma, la sérologie du CMV et la détection bactérienne. En fait, la majorité des centres européens qui utilisent le procédé Intercept[MC] pour les plaquettes n'utilise plus l'irradiation gamma. Une étude incluant 4 067 patients ayant reçu un total de 19 175 transfusions de plaquettes n'a rapporté aucun cas de réaction du greffon contre l'hôte et aucun cas de transmission d'infection bactérienne chez les patients ayant reçu une transfusion de plaquettes traitées par le procédé Intercept[MC] [Knutson *et al.*, 2015].

Selon le SaBTO [2014], l'inactivation des pathogènes est actuellement considérée comme une nouvelle ligne de défense supplémentaire, bien qu'il n'y ait pas d'évidence suffisante pour permettre la modification ou la cessation universelle des tests chez les donneurs et de l'exclusion de certains d'entre eux. Aucune étude originale évaluant l'inclusion de donneurs autrement exclus dans le contexte de l'utilisation clinique actuelle du procédé Intercept[MC] n'a d'ailleurs été repérée au cours de la recherche documentaire.

Toute modification des mesures de prévention actuellement en place dans le processus de production des produits sanguins labiles au Québec nécessiterait par ailleurs l'approbation de Santé Canada. Selon les normes canadiennes établies en conformité avec le Règlement sur le sang de Santé Canada[21], les antécédents du donneur éventuel doivent être évalués et comprendre une collecte d'information sur les facteurs de risques potentiels qui pourraient

[21] Santé Canada. Règlement sur le sang [site Web]. Disponible à : https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/produits-biologiques-radiopharmaceutiques-therapies-genetiques/information-demandes-presentations/lignes-directrices/reglement-sang.html.

mener à une interdiction de don [Groupe CSA, 2015]. La réduction leucocytaire, la culture bactérienne ainsi que le dépistage (VIH 1 et 2, VHB, VHC, HTLV I et II, syphilis, virus du Nil occidental) font également l'objet de normes prescrivant leur utilisation dans la production des produits sanguins labiles.

Efficience

Selon les plus récentes lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), l'évaluation économique recommandée pour une intervention donnée est l'analyse coût-utilité et l'indicateur économique de choix dans ce type d'analyse est le QALY [CADTH, 2017]. Ce dernier devrait être utilisé pour mesurer la valeur de l'effet d'une intervention donnée. Cette valeur tient compte à la fois de la durée de vie (effet quantitatif) et de la qualité de vie (effet qualitatif). Essentiellement, l'issu de l'analyse économique est un ratio (RCEI ; ratio coût-efficacité incrémental) qui exprime un résultat sous forme différentielle, c'est-à-dire en divisant le différentiel de coût entre les interventions comparées par le différentiel de bénéfices (QALY, année de vie gagnée ou autre indication économique). En somme, les ratios coût-efficacité liés à l'implantation d'Intercept[MC] pour le traitement des plaquettes sont élevés. Cela est principalement causé par de faibles bénéfices supplémentaires liés à son ajout aux mesures de prévention déjà instaurées pour limiter les risques liés aux transfusions au Québec. À la suite d'une introduction potentielle d'Intercept[MC] dans le processus de production des produits sanguins labiles, l'élimination de certaines de ces mesures comme la détection bactérienne, l'irradiation gamma, la sérologie du CMV et autres pourrait être envisagée. Le retrait de ces mesures pourrait améliorer les ratios. Toutefois, l'ampleur de ces changements sur les ratios économiques est difficilement quantifiable. De plus, selon les experts consultés, il serait peu probable que des mesures présentement en place soient retirées suite à une introduction du procédé Intercept[MC] Blood System puisque les méthodes de gestion des risques infectieux au Québec privilégient une élimination du risque à la source plutôt que des mesures correctives.

Il n'en demeure pas moins que les ratios coût-efficacité issus des études appréciées, qui varient de 269 045 $/QALY à 43 648 879 $/QALY, sont largement supérieurs aux seuils d'acceptabilité d'une technologie en santé établis par plusieurs pays. Par exemple, comme le souligne l'étude de Staginnus et Corash [2004], une intervention, dont le ratio coût-efficacité est supérieur à 100 000 $/QALY gagné aux États-Unis est considérée comme non favorable et ne devrait pas être implantée. Au Royaume-Uni, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a établi ce seuil à 30 000 £/QALY gagné [NICE, 2013]. Au Canada, il se situe plutôt dans un intervalle allant de 20 000 $/QALY gagné à 100 000 $/QALY gagné [Laupacis *et al.*, 1992].

De plus, certaines hypothèses émises pour la modélisation économique ont été jugées optimistes par les experts consultés. En effet, pour l'ensemble des évaluations économiques recensées, il a été présumé qu'Intercept[MC] était efficace à 100 % pour prévenir autant la transmission d'agents pathogènes existants qu'émergents. Aussi, elles considéraient que cette technologie n'engendrait pas d'effets indésirables majeurs nécessitant une prise en charge coûteuse. Les ratios coût-efficacité auraient pu être plus élevés si ces hypothèses n'avaient pas été considérées. De plus, parmi les articles détaillés dans cet avis, certains auteurs incluent dans leur modèle économique le bénéfice qu'Intercept[MC] prolonge la durée de vie des plaquettes de 5 à 7 jours. Dans le contexte québécois, cela ne représente pas un réel avantage puisque les plaquettes produites par Héma-Québec possèdent déjà une durée de vie de 7 jours. Comme il est stipulé dans la circulaire HQ-15-029 d'Héma-Québec, cela a été possible grâce à des mesures mises en place au cours des dernières années. En contrepartie, le fait que des pathogènes émergents puissent être inactivés de façon proactive plutôt que réactive par la technologie

d'inactivation des pathogènes, fait en sorte que le développement de tests spécifiques à ces futurs pathogènes devient caduc. Comme cela est rarement pris en compte dans les études économiques détaillées ici, les ratios coûts-efficacité pourraient ainsi être améliorés.

Néanmoins, selon certains auteurs, aucune des interventions récemment approuvées pour assurer la sécurité transfusionnelle n'aurait été implantée parce que leur ratio coût-efficacité est beaucoup plus important que ces barèmes décisionnels préétablis [Jackson *et al.*, 2003; Pillonel *et al.*, 2002]. C'est la raison pour laquelle certains suggèrent de comparer les résultats d'évaluations économiques des nouvelles technologies liées à la sécurité transfusionnelle avec ceux d'autres technologies du même domaine. En effet, en médecine transfusionnelle, et particulièrement dans les pays développés où plusieurs mesures sont mises en place pour assurer la sécurité, les bénéfices additionnels générés par l'introduction d'une nouvelle technologie contre divers pathogènes sont marginaux et sont obtenus à coûts élevés, ce qui crée des ratios coût-efficacité élevés. En France, par exemple, cela a engendré des ratios coût-efficacité allant de 300 000 $/QALY gagné pour l'usage de solvant/détergent pour traiter le plasma à 85 M$/QALY gagné pour l'introduction du TAAN permettant la détection du VHC [Van Hulst *et al.*, 2002].

Par ailleurs, bien que certaines technologies utilisées en médecine transfusionnelle soient associées à des ratios coût-efficacité très élevés, le seuil de propension à payer pour gagner un QALY supplémentaire ne devrait théoriquement pas varier considérablement en fonction du contexte dans lequel une évaluation économique est réalisée. Effectivement, un QALY devrait toujours être égal à un QALY, et ce, peu importe le champ thérapeutique évalué. Ainsi, dans le cas de la technologie d'inactivation des pathogènes Intercept^{MC}, des ratios coût-efficacité supérieurs à 1 M$/QALY supplémentaire ont été estimés. Ces ratios sont largement supérieurs aux seuils de propension à payer généralement établis au Canada. Il s'avère donc très important d'évaluer si les bénéfices apportés par Intercept^{MC} sont justifiés par ses coûts supérieurs aux coûts des mesures de prévention actuellement utilisées au Canada.

Enfin, plusieurs des auteurs des études économiques retenues ici ont été commandités par l'industrie ou possèdent une affiliation avec celle-ci. De plus, aucune des études économiques appréciées n'a évalué l'impact économique d'Intercept^{MC} pour le traitement du plasma. Aussi, aucune de ces études n'a été effectuée au Canada. Il s'avère donc important de faire preuve de prudence dans la généralisation de leurs résultats au système de soins canadien et québécois. Seule une étude canadienne, celle de Custer et ses collaborateurs [2010] a été recensée lors de la recherche documentaire. Celle-ci portait sur l'usage d'une autre technologie d'inactivation des pathogènes, soit Mirasol^{MC} PRT, un procédé photochimique d'inactivation des pathogènes semblable à Intercept^{MC}. Les ratios coût-efficacité liés à l'introduction de cette technologie au Canada étaient aussi élevés. En effet, il était de 1 276 000 $/QALY (IC 95 % : 600 000 $/QALY à 3 313 000 $/QALY) pour le traitement du sang total comparativement aux mesures de prévention et aux interventions actuellement en place. Ce ratio était de 1 423 000 $/QALY (IC 95 % : 834 000 $/QALY-2 818 000 $/QALY) pour le traitement du plasma et des plaquettes.

Impact budgétaire

L'ajout d'Intercept[MC] aux mesures de prévention et aux interventions actuellement en place chez Héma-Québec pour le traitement des plaquettes et du plasma pourrait générer des coûts supplémentaires récurrents variant de 9,5 M$ à 12,3 M$ par année. Au total, cela représente des coûts supplémentaires estimés à 107 M$ pour un horizon temporel projeté sur 10 ans.

Données contextuelles et expérientielles

Des experts en médecine transfusionnelle, infectiologie, hématologie-oncologie, pharmacoéconomie, éthique et droit de la santé, ainsi que des représentants d'associations de patients et les membres citoyens des structures d'encadrement de l'INESSS ont été consultés.

Selon les experts, les données scientifiques actuelles ne permettent pas de conclure à la supériorité du procédé Intercept[MC] Blood System face aux méthodes de prévention déjà en place au Québec. Ils ont toutefois soulevé un avantage potentiel à cette technologie pour les patients immunosupprimés qui sont plus vulnérables à certaines infections non mitigées par les méthodes de prévention actuelles.

Les données concernant l'efficience du procédé, la faiblesse de la preuve en ce qui concerne les risques toxicologiques à long terme et l'impossibilité de traiter l'ensemble des produits sanguins labiles constituent des préoccupations pour l'ensemble des parties prenantes consultées.

Les membres citoyens ainsi que les représentants d'associations de patients ont clairement manifesté leurs préoccupations relatives à la sécurité des produits sanguins, et celles-ci ne se limitent pas uniquement aux risques infectieux, mais touchent l'ensemble du système de sang. La sécurité des produits sanguins sur le plan des risques infectieux ne semble pas constituer une préoccupation majeure pour les patients. Ces derniers ont confiance au système de sang du Québec et l'introduction d'un procédé photochimique d'inactivation des pathogènes n'aurait pas d'impact tangible sur leur qualité de vie et, par conséquent, n'influencerait pas leur décision de recevoir ou non des transfusions. Des investissements dans d'autres mesures permettant de répondre à des besoins plus fréquents et plus urgents du système du sang du Québec seraient à privilégier selon les représentants d'associations de patients consultés et les membres citoyens des structures d'encadrement de l'INESSS.

Finalement, selon les principes éthiques de non-malfaisance et de justice distributive, ainsi que selon une conception tenant compte du contexte scientifique, technologique et financier et de la norme juridique de diligence appropriée, l'introduction d'un procédé photochimique d'inactivation des pathogènes dans la production des produits sanguins labiles au Québec pourrait être considérée non prioritaire dans le contexte actuel.

6 CONCLUSION

Le procédé Intercept[MC] Blood System présente le bénéfice théorique de protéger contre les agents infectieux qui échappent aux mesures de prévention actuelles ainsi qu'aux produits sanguins prélevés au cours de la période muette d'une infection chez un donneur asymptomatique.

Bien que ce type de technologie photochimique d'inactivation des pathogènes ait été implanté dans d'autres juridictions, certaines préoccupations concernant son efficacité, son innocuité et son efficience, comparativement au mesures de prévention actuelles, demeurent. Notamment, certains virus non enveloppés, bactéries sporulantes ainsi que les prions présentent une résistance au traitement. L'absence de données cliniques ne permet pas d'exclure un risque toxicologique ou oncologique à long terme possiblement associé à l'amotosalène et aux photoproduits résiduels, ce qui constitue une préoccupation particulière en pédiatrie. Les rapports coûts-bénéfices de ce procédé sont supérieurs à ceux généralement admis. De plus, l'absence de procédé permettant de traiter les globules rouges, qui représentent actuellement 75 % des besoins transfusionnels au Québec, limite les avantages que procurerait l'introduction d'un tel procédé dans le cas de l'émergence d'un nouveau pathogène.

7 RECOMMANDATION

L'INESSS considère que la pertinence de l'introduction du procédé d'inactivation des pathogènes Intercept[MC] Blood System est présentement limitée au Québec compte tenu des principaux constats suivants :

- Les risques d'infections post-transfusionnelles sont actuellement très faibles au Québec en raison des mesures de prévention en place.
- En l'absence de systèmes d'inactivation des pathogènes pour les globules rouges ou le sang total, approximativement 75 % des produits sanguins labiles ne peuvent être traités.
- Certains types de pathogènes étant résistants à l'inactivation photochimique, on ne peut garantir l'efficacité du procédé contre un pathogène émergent.
- Aucune donnée clinique ne permet d'exclure une toxicité ou une oncogénicité à long terme associée à l'amotosalène résiduel, ce qui constitue une préoccupation particulière en pédiatrie.
- Peu de mesures de sécurité actuellement en place pourraient être retirées, en raison notamment de l'absence de procédés pouvant traiter les globules rouges ou le sang total.
- Le ratio coût-utilité (QALY) de l'intervention est largement supérieur aux seuils d'acceptabilité généralement admis.

Pour ces raisons, l'INESSS émet la recommandation suivante :

RECOMMANDATION DE L'INESSS
Actuellement, le procédé Intercept[MC] Blood System ne devrait pas être introduit dans la chaîne de production des produits sanguins labiles au Québec.

ANNEXE A

Technologies d'inactivation des pathogènes

Plusieurs technologies d'inactivation ou de réduction des pathogènes ont été développées au cours des dernières années dans le but d'améliorer la sécurité transfusionnelle. Plusieurs de ces technologies combinent l'utilisation d'une molécule photosensibilisatrice et un traitement lumineux et ont pour but de modifier la structure de l'ADN afin de prévenir toute réplication. Parmi celles-ci la technologie Intercept[MC] Blood System qui utilise l'amotosalène et une exposition aux UVA (300-400nm), la technologie Mirasol[MC] PRT qui utilise la riboflavine et une exposition aux UVB (280-400nm) et Theraflex MB[MC] qui utilise le bleu de méthylène et une exposition à la lumière visible (590 ou 630nm). De son côté, la technologie Theraflex UVC[MC] procède à l'inactivation en absence de photosensibilisateur et ne requiert qu'une illumination aux UVC. La technologie Octaplas quant à elle utilise l'ajout de solvant-détergent, sans illumination, et n'agit pas sur l'ADN mais s'attaque plutôt aux membranes lipidiques des pathogènes. Chacune de ces technologies présentent ses avantages et ses limites, ceux-ci sont détaillés dans les sections suivantes.

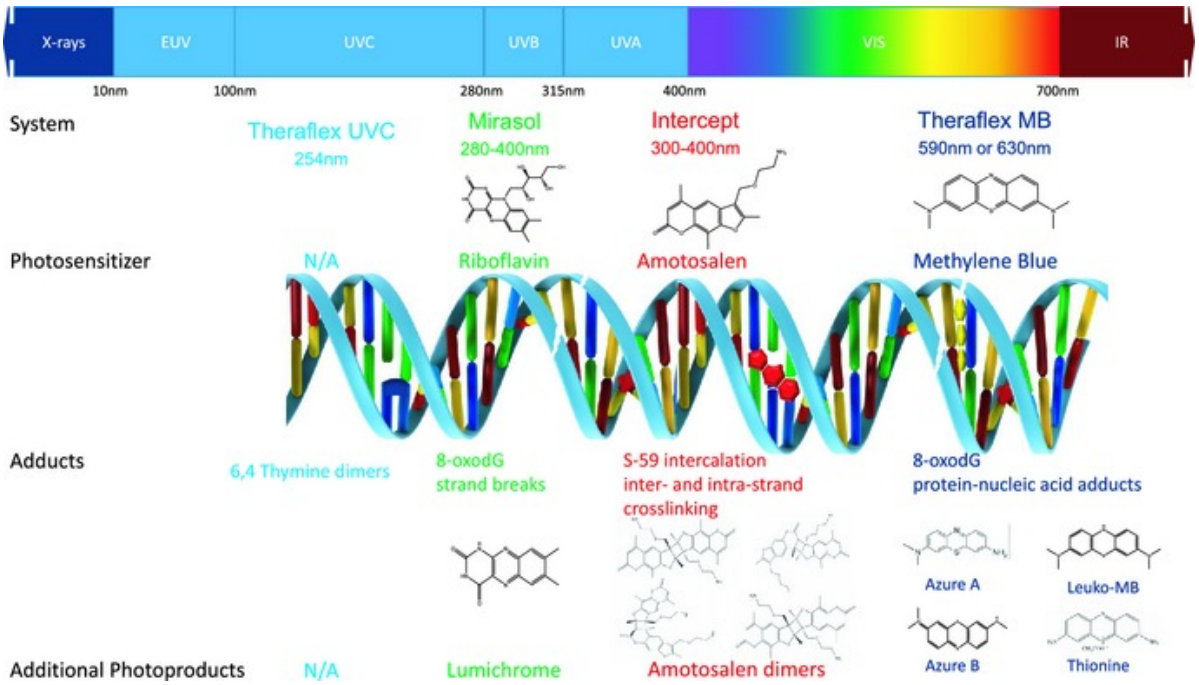


Figure A-1 Résumé du mode d'action des procédés d'inactivation des pathogènes ayant recours à l'illumination [Mundt *et al.*, 2014]

Le procédé Intercept[MC]

Le procédé d'inactivation des pathogènes Intercept[MC] Blood System pour le traitement du plasma et des plaquettes utilise l'amotosalène (plus précisément le chlorhydrate d'amotosalène), soit un psoralène synthétique anciennement connu sous le nom de S-59-HCl, ainsi que les rayons ultraviolets (UV) de grande longueur d'onde (UVA de 320 nm à 400 nm). Le procédé se déroule en trois étapes, soit le mélange du produit sanguin avec l'amotosalène (concentration finale de 150 µmol/l), l'exposition aux UVA (3 Joules/cm^2 pendant 3 minutes) et l'adsorption d'amotosalène résiduel et de photoproduits libres par le dispositif d'adsorption (de l'anglais, *Compound Adsorption Device* ou CAD) (Figure D1) [Irsch et Lin, 2011]. À ce jour, le procédé Intercept[MC] est la seule technologie homologuée au Canada pour le traitement des plaquettes et du plasma.

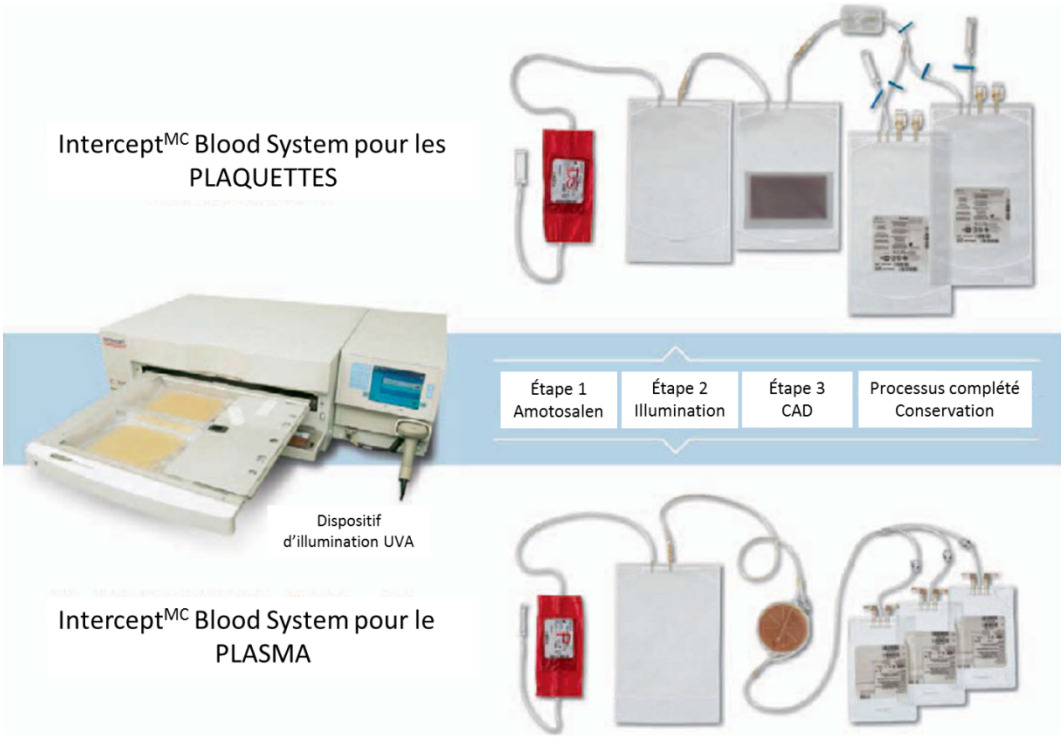


Figure A-2 Le procédé Intercept[MC] Blood System pour le traitement des plaquettes et du plasma. Ce dispositif médical à usage unique comprend une poche contenant la solution d'amotosalène (Étape 1), une poche d'illumination en plastique (Étape 2), un dispositif d'adsorption (Compound Adsorption Device ou CAD) (Étape 3) et des contenants en plastique pour la conservation. Figure adaptée de Irsch et Lin, 2011.

Intercept[MC] Blood System pour les concentrés de globules rouges

Le procédé Intercept[MC] pour les concentrés de globules rouges utilise le S-303 (un agent alkylant dégradable) et le glutathion (un antioxydant naturel). Ce système n'a pas besoin de source d'énergie externe comme le procédé Intercept[MC] pour le plasma et les plaquettes. Le procédé d'inactivation des pathogènes se déroule en trois étapes, soit le mélange du concentré de globules rouges avec les réactifs (0,2 mmol/l de S-303 et 20 mmol/l de glutathion), l'incubation entre 20°C à 25°C de 6 heures à 18 heures et la centrifugation pour enlever la solution de traitement suivie du transfert du concentré de globules rouges dans une solution de conservation [Henschler *et al.*, 2011].

Le S-303 est un composé modulaire constitué de trois parties : une ancre ancridine qui cible les acides nucléiques et s'intercale dans les régions hélicoïdales des acides nucléiques des pathogènes et des cellules, un groupe effecteur qui réagit avec l'ADN et l'ARN pour former une liaison covalente et une jonction carbone contenant un lien ester labile qui permet l'hydrolyse à pH neutre pour libérer le sous-produit non-réactif S-300 [Mufti *et al.*, 2010]. Le S-303 diffuse à travers les membranes et s'équilibre entre les espaces intracellulaire et extracellulaire, tandis que le glutathion demeure dans l'espace extracellulaire permettant ainsi d'inhiber les réactions extracellulaires du S-303, et ce, sans impact significatif sur l'inactivation des pathogènes. En s'intercalant dans les régions hélicoïdales des acides nucléiques, le S-303 prévient ainsi la réplication de l'ADN et de l'ARN [Henschler *et al.*, 2011].

Le développement clinique de la première génération du procédé Intercept[MC] pour les concentrés de globules rouges a été interrompu prématurément lorsque deux patients de l'étude clinique de phase III de transfusion chronique [Conlan *et al.*, 2004] ont développé une réponse immunitaire contre les globules rouges traitées par S-303 [Henschler *et al.*, 2011]. Cette seconde génération contient une concentration plus élevée de glutathion et un pH supérieur pour tenter de prévenir la formation de néoantigène à la surface des globules rouges [Winter *et al.*, 2014]. Les études cliniques de la seconde génération sont présentement en cours. Ce procédé n'est donc pas homologué par Santé Canada.

Mirasol[MC] PRT pour les plaquettes et le plasma

Le procédé Mirasol[MC] PRT utilise la Riboflavine (Rb) ou vitamine B2, un produit d'origine naturel et une composante essentielle de la nutrition humaine. Faisant partie de la famille des « flavines », la riboflavine agit en tant qu'agent d'oxidation. Suite à son activation par la lumière UV, la riboflavine oxyde les résidus guanine de l'ADN et de l'ARN via une réaction de transfert d'électron directe, qui a lieu en absence d'oxygène. Les photoproduits de la riboflavine sont présents dans une vaste gamme de produits naturels et d'aliments. Le système de réduction des pathogènes Mirasol[MC] PRT utilise donc les propriétés de la riboflavine, laquelle est ajouté aux produits sanguins avant illumination par une source de rayons UVB (280-400nm) pour inactiver les pathogène. Le système Mirasol[MC] PRT pour les plaquettes et le plasma est déjà en utilisation dans plusieurs pays (Annexe I) mais n'est pas encore homologué au Canada. Le système Mirasol[MC] PRT est aussi en développement pour le traitement du sang total, selon la même technologie. Les études cliniques sont en cours. Les données d'efficacité et d'innocuité du système Mirasol[MC] PRT sont très semblables à celles du procédé Intercept[MC] Blood System puisque ces technologies ont des modes d'action similaires.

Theraflex-UV^{MC} pour les plaquettes

Le système Theraflex-UV^{MC} pour les plaquettes est la seule technologie photoactive de réduction des pathogènes qui ne requiert pas l'ajout d'un composé photosensibilisateur. Le processus est donc simple du point de vue pharmacologique puisqu'il implique seulement une illumination aux UVC (254nm) pour l'inactivation des pathogènes. Toutefois, étant donné les faibles longueurs d'ondes utilisées, le système est plus efficace dans un milieu relativement transparent. Le système Theraflex^{MC} peut donc seulement être utilisé pour inactiver les plaquettes produites par aphérèse ou couche leucocytaire dans une solution additive. Le procédé Theraflex^{MC} est toujours en cours de développement et n'est pas homologué au Canada.

ANNEXE B

Stratégie de recherche d'information

Bases de données bibliographiques

Date de la recherche : 23 mars 2017
Limites : 2000 - ; anglais et français

PubMed (NLM)

#1	(INTERCEPT AND amotosalen) OR (amotosalen AND UVA)
#2	(Mirasol[tiab] OR (vitamin[tiab] AND B2[tiab] AND UV[tiab] AND light[tiab])) AND (inactivation[tiab] OR pathogen[tiab])
#3	pathogen[tiab] AND inactivat*[tiab] AND blood[tiab] AND product*[tiab]
#4	#1 OR #2 OR #3
#5	pathogen*[ti] AND (inactivat*[ti] OR reducti*[ti]) AND (blood[tiab] OR plasma[tiab] OR platelet*[tiab])
#6	#4 OR #5
#7	efficiency[tiab] OR effectiveness[tiab] OR efficacy[tiab] OR efficient[tiab] OR efficacious[tiab] OR innovative[tiab] OR apprais*[tiab] OR assess*[tiab] OR benefi*[tiab] OR ineffect*[tiab] OR barrier*[tiab] OR safe[tiab] OR safety[tiab] OR risk[tiab] OR outcome*[tiab] OR morbidity[tiab] OR harm*[tiab] OR adverse[tiab] OR side[tiab] OR injurious[tiab] OR undesirable[tiab] OR toxic[tiab] OR toxicity[tiab] OR cancer[tiab]
#8	decision trees[mh] OR ec[sh] OR economics[mh] OR markov chains[mh] OR models, economic[mh] OR monte carlo method[mh] OR afford*[tw] OR budget*[tw] OR charge[tw] OR charges[tw] OR cheap*[tw] OR ((clinical[tw] OR critical[tw] OR patient[tw]) AND (path[tw] OR paths[tw] OR pathway*[tw])) OR copayment*[tw] OR co-payment*[tw] OR cost*[tw] OR (decision[tw] AND (tree*[tw] OR analys*[tw] OR model[tw])) OR discount*[tw] OR economic*[tw] OR (expenditure*[tw] NOT energy[tw]) OR expens*[tw] OR ((federal*[tw] OR state*[tw] OR public*[tw] OR government*[tw]) AND funded) OR fee[tw] OR fees[tw] OR financ*[tw] OR income*[tw] OR ((increas*[tw] OR improv*[tw] OR more[tw]) AND access*[tw]) OR markov*[tw] OR monte carlo[tw] OR payment*[tw] OR pharmacoeconomic*[tw] OR price*[tw] OR pricing*[tw] OR reimburs*[tw] OR (valu*[tw] AND money[tw]) OR willingness to pay[tw]) NOT (animals[mh:noexp] NOT (humans[mh:noexp] AND animals[mh:noexp])) NOT (letter[pt] OR editorial[pt] OR historical article[pt])
#9	(#6 AND #7) OR (#6 AND #8)
#10	(blood transfusion/ethics[majr] OR blood transfusion/legislation and jurisprudence[majr] OR blood Transfusion/psychology[majr]) AND (pathogen OR inactivation OR plasma OR platelet*)
#11	(blood[tiab] AND transfusion[tiab]) AND (ethic[tiab] OR ethics[tiab] OR ethical[tiab] OR legal[tiab]) AND (pathogen OR inactivation OR plasma OR platelet* OR product*)

#12 #10 OR #11

#13 (blood[tiab] AND transfusion[tiab]) AND (perception*[ti] OR acceptance[ti] OR acceptability[ti] OR willing*[ti])

#14 #4 OR #9 OR #12 OR #13

EBM Reviews (OvidSP) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Health Technology Assessment Database; NHS Economic Evaluation Database

#1 ((INTERCEPT AND amotosalen) OR (amotosalen AND UVA)).mp

#2 Mirasol.mp

#3 (pathogen AND inactivat* AND blood).ti,ab

#4 #1 OR #2 OR #3

Embase (OvidSP)

#1 ((INTERCEPT AND amotosalen) OR (amotosalen AND UVA)).mp

#2 Mirasol.ti,ab

#3 (pathogen AND inactivat* AND blood).ti,ab

#4 #1 OR #2 OR #3

ANNEXE C
Critères d'inclusion et d'exclusion

Tableau C-1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études traitant de l'efficacité, de l'innocuité et de l'efficience des produits sanguins labiles traités par un procédé photochimique d'inactivation des pathogènes

INCLUSION	**Population**	Patients nécessitant une transfusion de produits sanguins labiles
	Intervention	Transfusion de produits sanguins traités par le procédé Intercept[MC] Blood System
	Comparateur	Produits sanguins non traités par un procédé d'inactivation des pathogènes
	Résultats d'intérêt (*Outcomes*)	▪ Pathogènes inactivés / résistants au procédé d'IP; ▪ Effets sur les caractéristiques des produits sanguins; ▪ Effet sur les propriétés thérapeutique des produits sanguins; ▪ Produits résiduels présents dans les produits sanguins traités; ▪ Effets indésirables sur les patients; ▪ Risques toxicologiques et oncologiques à long terme; ▪ Autres données d'intérêt concernant l'efficacité et l'innocuité; ▪ Données pharmacoéconomiques
	Type de publication	Études cliniques (ERC, ECNR, cohortes…), séries temporelles, études de biovigilance/hémovigilance post commercialisation, études pharmacoéconomiques, ÉTMIS, guides de pratique, revues systématiques avec ou sans méta-analyses, autres*.
	Période de recherche	2000 à aujourd'hui (23 mars 2017)
EXCLUSION	**Population**	Animaux[ł]
	Intervention	Tous les procédés d'inactivation des pathogènes autres qu'Intercept[MC] Blood System (p. ex. Mirasol[MC] PRT, Theraflex[MC], solvents – détergents)
	Type de publication	Résumés de conférence
	Langue	Langue autre que le français et l'anglais

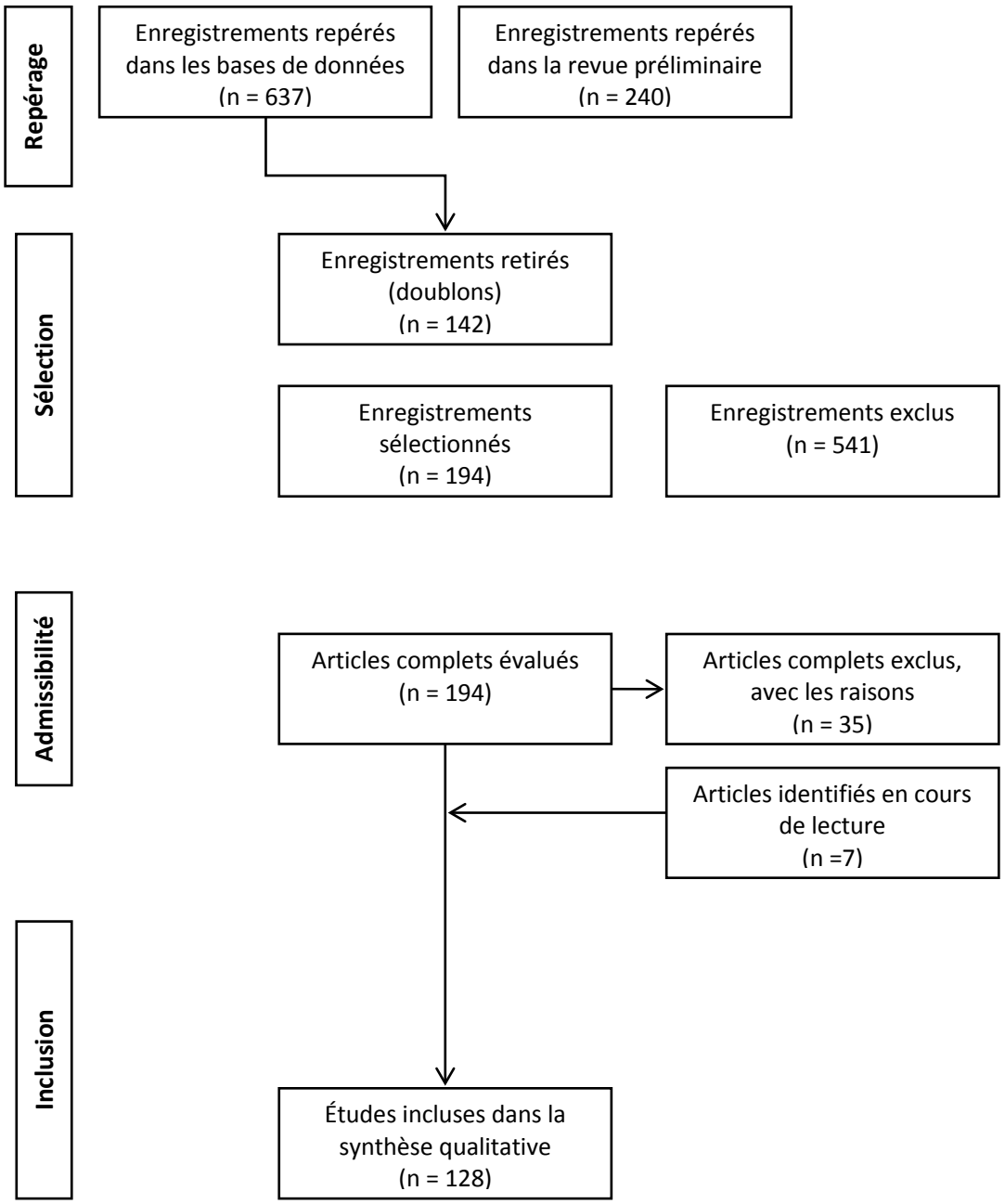
Abréviations : ERC : étude randomisée contrôlée; IP : inactivation des pathogènes; ÉTMIS : rapport d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

* Des études in vitro pourront également être retenues pour couvrir certaines questions non répondues par les études cliniques.

ł Les études effectuées chez les animaux seront retenues uniquement si une question précise ne peut être répondue après analyse des études effectuées chez l'humain (p. ex. études toxicologiques).

ANNEXE D
Sélection des études

Figure D-1 Diagramme de flux



ANNEXE E

Liste et caractéristiques des études retenues

Tableau E-1 Études sur les transfusions de plasma traité par amotosalène et UVA (Intercept[MC] Blood System)

ÉTUDE	PAYS	PHASE	DEVIS	INDICATIONS, N	PLASMA TRAITÉ PAR INTERCEPT[MC], N	PLASMA CONVENTIONNEL, N
Mintz *et al.*, 2006a	États-Unis	III	Contrôlée, randomisée, multicentrique, double-insu	Coagulopathie acquise principalement causée par des maladies hépatiques (n = 132)	60 patients (60 ans ± 15 ans) ont reçu au moins 2 unités de plasma	61 patients (61 ± 12 ans) ont reçu au moins 2 unités de plasma
Mintz *et al.*, 2006b	États-Unis	III	Contrôlée, randomisée, multicentrique, double-insu	Purpura thrombotique thrombocytopénique (n = 37)	17 patients (41,8 ans, 20 à 65 ans ayant reçu en moyenne 11,3 ± 5,6 plasmaphérèses thérapeutiques provenant en moyenne de 165,4 ± 75,5 unités de plasma	18 patients (38,9 ans, 12 à 80 ans) ayant reçu en moyenne 10,3 ± 4,0 plasmaphérèse thérapeutique provenant en moyenne de 150,1 ± 60,3 unités de plasma
De Alarcon *et al.*, 2005	États-Unis et Porto Rico	III	Ouverte et non-contrôlée	Déficit congénital en facteur de coagulation (FI, FII, FV, FVII, FX, FXI ou FXIII) (n= 34)	34 patients (33,4 ans, 3 à 77 ans) ont reçu un total de 107 transfusions	s.o.
Cazenave *et al.*, 2010	Belgique, France	Post-com.	Observationnelle, ouverte, non-contrôlée	Maladies hématologiques (n = 748), chirurgie (n = 1 048) et autres (n = 1 436)	3 232 patients (57,3 ans ± 24,0 ans) ont reçu 7 483 transfusions provenant de 19 069 unités de plasma	s.o.
Cinqualbre *et al.*, 2015	France	Post-com.	Rétrospective	Transplantation du foie (n = 418)	174 patients (médiane de 53 ans)	161 patients (médiane de 51 ans)
Bost *et al.*, 2013	France	Post-com.	Observationnelle	Patients transfusés à partir de plasma préparé par le Centre sanguin de l'Auvergne-Loire entre 2000 et 2011	36 035 transfusions de plasma traité par Intercept[MC]	40 631 transfusions de plasma sécurisé par quarantaine, 19 015 par solvant/détergent et 10 283 par bleu de méthylène
Bost *et al.*, 2015	France	Post-com.	Observationnelle	Patients transfusés à partir de plasma préparé par l'Établissement Français du Sang Auvergne-Loire	15 133 transfusions de plasma traité par Intercept[MC]	5 875 transfusions de plasma sécurisé par quarantaine

Abréviations : Post-com : post-commercialisation; s.o. : sans objet.

Tableau E-2 Revues systématiques avec méta-analyse traitant des transfusions de plaquettes traitées par amotosalène et UVA (Intercept[MC])

ÉTUDES	MÉTHODOLOGIE	CRITÈRES D'INCLUSION	MÉTA-ANALYSE	ÉTUDES RETENUES
Butler *et al.*, 2013	- Période couverte jusqu'au 18 février 2013 - 11 bases de données scientifiques, incluant The Cochrane Library, MEDLINE, Embase, CINAHL et Transfusion Evidence Library; - 3 bases de données des études cliniques en cours; - Recherche manuelle des références; - Contact des auteurs si données manquantes.	- ECR - Comparaison des plaquettes traitées par un procédé d'inactivation des pathogènes aux plaquettes non traitées - Paramètres primaires : saignement, mortalité - Paramètres secondaires : effets indésirables, évaluations de laboratoire, transfusion de plaquettes et de concentrés de globules rouges	- Modèle à effet fixe pour les rapports de cote ou la différence de moyenne (IC 95 %) - Évaluation de l'hétérogénéité par le test statistique Q et I^2 - Modèle à effet aléatoire si $I^2 > 30$ %	Lozano *et al.*, 2011; Kerkhoffs *et al.*, 2010; Mirasol Clinical Evaluation Study Group, 2010; Agliastro *et al.*, 2006; Simonsen *et al.*, 2006; Slichter *et al.*, 2006; Janetzko *et al.*, 2005; De Francisci *et al.*, 2004; McCullough *et al.*, 2004; Van Rhenen *et al.*, 2003

Abréviations : ECR : Étude contrôlée randomisée; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %

Tableau E-3 Études sur les transfusions de plaquettes traitées par amotosalène et UVA (Intercept[MC])

ÉTUDE	PAYS	PHASE	DEVIS	POPULATION	PROCÉDURE DE COLLECTE	PLAQUETTES TRAITÉES PAR INTERCEPT[MC], N	PLAQUETTES CONVENTIONNEL, N
Rebulla *et al.*, 2017	Italie	Post.-com.	Contrôlé, randomisé, multicentrique, double insu	Patients d'hémato-oncologie (n = 227)	Aphérèse ou couche leuco-plaquettaire 30 % plasma + 70 % PAS, leucoréduction et gamma irradiation	112 patients dans le groupe plaquettes traitées par Intercept[MC]	115 patients dans le groupe contrôle
Nussbaumer *et al.*, 2017	Autriche	Post-com.	Rétrospectif, ouvert	Patients ayant reçu une transfusion massive (>1 unité de plaquette et >10 unités de globules rouges en 1 seule journée) (n = 306)	Aphérèse, séparateur Trima ou Amicus Ou Couche leuco-plaquettaire Leucoréduction Solution 35 % plasma et 65 % SPP + PAS Gamma irradiation sur demande	150 patients durant la période d'utilisation des plaquettes traitées avec Intercept[MC]	156 patients durant la période contrôle
Sigle *et al.*, 2013	Belgique	Post-com.	Prospectif, ouvert, unicentrique	Patients hématologiques (n = 131)	Aphérèse, séparateur Amicus, leucoréduction (conventionnelle), dose minimale cible pour la transfusion de $2,4 \times 10^{11}$	44 patients (ITT : 54,3 ans, 20,1 à 69,3 ans) et 19 patients (PP : 50,7 ans, 20,1 à 66,0 ans) ont reçu au moins une transfusion de plaquettes *(conservées dans PAS, InterSol)*	72 patients (57,5 ans, 20,4 à 82,7 ans) ont reçu au moins une transfusion de plaquettes *(conservées dans PAS, InterSol)*
Infanti *et al.*, 2011	Suisse	Post-com.	Prospectif, observationnel,	Patients (54,4 ans, 22 à 80 ans) atteints de	Aphérèse, Séparateur Amicus, Dose minimale	46 patients ont reçu une transfusion de plaquettes	s.o.

ÉTUDE	PAYS	PHASE	DEVIS	POPULATION	PROCÉDURE DE COLLECTE	PLAQUETTES TRAITÉES PAR INTERCEPT^{MC}, N	PLAQUETTES CONVENTIONNEL, N
			ouvert	thrombocytopénie et patients subissant des chirurgies cardiaques avec complications hémorragiques (n = 64)	cible pour la transfusion de 2,4 x 10^{11}	*(conservées dans 32 % à 47 % de plasma et 53 % à 68 % de PAS, InterSol)*	
Schlenke *et al.*, 2011	Allemagne	Post-com.	Prospectif, observationnel, ouvert	Patients atteints de maladies hématologiques (n = 52)	Couche leuco-plaquettaire, Séparateur Optipress, Leucoréduction OU Aphérèse, Séparateur Amicus, Leucoréduction	52 patients (57,3 ans, 22 à 78 ans) ont reçu une transfusion de plaquettes *(conservées dans 32 % à 47 % de plasma et 53 % à 68 % de PAS, InterSol)*	s.o.
Osselaer *et al.*, 2009	Belgique	Post-com.	Rétrospectif	Patients ayant reçu une transfusion de plaquettes en raison de maladies hématologiques, oncologiques, lors d'une chirurgie cardiaque ou autre. (n = 1 483)	Contrôle : 85 % : Séparateur Amicus, Leucoréduction 15 % : Séparateur Spectra, Leucoréduction Intercept^{MC} : Séparateur Amicus, Leucoréduction	795 patients (62,9 ans) ont reçu au moins une transfusion de plaquettes (*conservées dans 35 % plasma et 65 % PAS, InterSol)*	688 patients (60,8 ans) ont reçu au moins une transfusion de plaquettes *(85 % sont conservées dans 35 % plasma et 65 % PAS, T-Sol; 15 % sont conservées dans 100 % plasma)*
Cazenave *et al.*, 2011	France	Post-com.	Rétrospectif	Patients ayant reçu une transfusion de plaquettes en raison de maladies hématologiques, oncologiques, lors d'une chirurgie cardiaque ou	Couche leuco-plaquettaire ou aphérèse, Leucoréduction, Période 1 : Dose cible pour la transfusion de	Période 3 : 2 069 patients ayant reçu au moins une transfusion (*Couche leuco-plaquettaire : conservées dans 35 % plasma et 65 % PAS, T-Sol; Aphérèse : conservées dans 45 %*	Période 1 : 2 050 patients ayant reçu au moins une transfusion (*conservées dans 100 % plasma)* Période 2 : 1 678

ÉTUDE	PAYS	PHASE	DEVIS	POPULATION	PROCÉDURE DE COLLECTE	PLAQUETTES TRAITÉES PAR INTERCEPT^{MC}, N	PLAQUETTES CONVENTIONNEL, N
				autre. (n = 5 797)	3,5 x 10^{11} ou 5,5 x 10^{11}; Période 2 et 3 : Dose cible pour la transfusion de 4,5 x 10^{11}	*plasma et 55 % PAS, T-Sol)*	patients ayant reçu au moins une transfusion (*Couche leuco-plaquettaire : conservées dans 35 % plasma et 65 % PAS, T-Sol; Aphérèse : conservées dans 45 % plasma et 55 % PAS, T-Sol)*
Knutson *et al.*, 2015; Osselaer *et al.*, 2008a; Osselaer *et al.*, 2008b	11 pays européens *	Post-com.	Surveillance internationale	Patients ayant reçu une transfusion de plaquettes (n = 4 067)	s.o.	4 067 patients ont reçu un total de 19 175 transfusions de plaquettes	s.o.
Amato *et al.*, 2017	Autriche	Post-com.	Surveillance	Patients ayant reçus une transfusion de plaquettes à l'hôpital universitaire d'Innsbruck, Autriche (n = 3 491)	Aphérèse, séparateur Trima ou Amicus ou Couche leuco-plaquettaire, Leucoréduction, Solution 35 % plasma et 65 % SPP + PAS Gamma irradiation sur demande	1 694 patients durant la période d'utilisation des plaquettes traitées avec Intercept^{MC}	1 797 patients durant la période contrôle

Abréviations : H-V : Hémovigilance; PAS : Solution additive pour la conservation des plaquettes (de l'anglais, platelets additive solution ou PAS); Post-com : post-commercialisation; s.o. : sans objet

* L'Allemagne, la Belgique, l'Espagne, la France, l'Islande, l'Italie, la Norvège, le Portugal, la Slovénie, la Suède, la République Tchèque.

Tableau E-4 Rapport d'évaluation des technologies en santé (ÉTS)

ÉTUDE, PAYS	MÉTHODOLOGIE	TECHNOLOGIES	PRODUITS SANGUINS	PRINCIPALES CONCLUSIONS
Cicchetti *et al.*, 2016 Italie	Revue de littérature 45 études cliniques, 3 rapports d'évaluation des technologies de la santé	Intercept[MC] Mirasol[MC] Bleu de méthylène Solvent/ détergent	Plasma	Il n'est pas possible de déterminer laquelle des techniques est supérieure en termes d'efficacité, d'innocuité et de rentabilité économique. Efficacité : Peu d'études sont disponibles et le niveau d'évidence qu'elles fournissent est de faible à moyen. Innocuité : Les méthodes d'IP sont considérées sécuritaires. Efficience : Les résultats des études sont contradictoires et ne peuvent être comparés.
SaBTO, 2014 Royaume-Uni	Revue de littérature 1 revue Systématique avec méta-analyse, 2 revues, 9 études en laboratoire, données des services sanguins et de surveillance européens lignes directrices (OMS, ICH, EAEMP)	Intercept[MC] Mirasol[MC] Theraflex[MC]	Plaquettes	Efficacité et Innocuité : Les processus d'IP appliqués aux plaquettes ont une efficacité ainsi qu'une innocuité acceptables et ont d'ailleurs été adoptés par plusieurs pays. Il n'est toutefois pas possible de calculer si ces méthodes sont plus ou moins efficaces que les méthodes de dépistage présentement en place, qui sont elles-mêmes très efficaces. Efficience : Les évidences sont insuffisantes pour permettre d'arrêter ou de modifier les méthodes de dépistage en place ou de sélection des donneurs. Les bénéfices ne pourront s'avérer que lorsqu'un système d'IP destiné aux globules rouges ou le sang complet sera disponible.
AHTA, 2011 Australie et Nouvelle-Zélande	Revue de littérature 5 études cliniques randomnisées, 7 études cliniques	Intercept[MC] Mirasol[MC]	Plaquettes	Efficacité : En termes de fonctions plaquettaire et de succès de la transfusion, les plaquettes traitées avec Intercept[MC] Blood System ont démontré une légère diminution d'efficacité sans impact clinique. Innocuité: la majorité des évidences provenant d'études cliniques rapporte un niveau d'innocuité semblable pour Intercept[MC] et le contrôle non traité. Efficience : Les technologies d'IP sont considérée comme efficace mais représentent des coûts additionnels et ne sont donc pas considérées comme efficientes.

ÉTUDE, PAYS	MÉTHODOLOGIE	TECHNOLOGIES	PRODUITS SANGUINS	PRINCIPALES CONCLUSIONS
Ministry of Health Malaysia, 2010 Malaisie	<u>Revue de littérature</u> 2 rapports d'évaluation des technologies de la santé, Lignes directrices de l'OMS 7 études cliniques randomisées, 2 études en laboratoire, 2 études coût-efficacité, 3 revues et 1 résumé.	Intercept[MC] Mirasol[MC] Inactine[MC]	Plaquettes Plasma GB	Le procédé Intercept[MC] peut être recommandé comme une technologie d'IP pour le plasma. Le procédé Intercept[MC] peut être utilisé pour les concentrés de plaquettes. <u>Efficacité</u> : Niveau d'évidence modéré <u>Innocuité</u> : Niveau d'évidence modéré <u>Efficience</u> : aucune conclusion
Mujoomdar *et al.*, 2009 Canada	<u>Revue de littérature</u> 3 études cliniques et 4 études économiques.	Intercept[MC] Mirasol[MC]	Plaquettes Plasma GB	<u>Efficacité</u> : Le procédé Intercept[MC] n'affecte pas de façon négative l'utilité clinique des plaquettes et du plasma. <u>Innocuité</u> : Les produits sanguins traités à l'aide du procédé Intercept[MC] ont permis d'améliorer l'hémostase de toutes les études évaluées. <u>Efficience</u> : Bien que 3 analyses de coût-utilité et 1 analyse de coût-efficacité aient conclu que les technologies d'IP sont efficientes, la possibilité de généraliser au modèle canadien est limitée.
Navarro *et al.*, 2009 Espagne	<u>Revue de littérature</u> 5 études cliniques, 1 étude en laboratoire et 3 études d'hémovigilance.	Intercept[MC]	Plaquettes Plasma	<u>Efficacité</u> : Le traitement à l'amotosalène et UVA n'altère pas les caractéristiques des produits sanguins <u>Innocuité</u> : Les effets secondaires reliés aux transfusions étaient similaires entre les groupes ayant reçus des produits sanguins traités et les groupes contrôle. <u>Efficience</u> : L'utilisation de la technologie représenterait une augmentation des coûts estimée à 3 359 808€ pour 2009.

Abréviations : EAEMP : European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; ECR : Étude clinique randomisée; GB : globules rouges; ICH : International Conference on Harmonisation; IP : inactivation des pathogènes; OMS : Organisation mondiale de la Santé.

ANNEXE F
Tableaux des résultats

Tableau F-1 Résumé des données d'inactivation des pathogènes par le procédé Intercept[MC] Blood System pour le plasma

AGENTS PATHOGÈNES	RÉDUCTION EN LOG_{10}
Virus enveloppés	
Virus de l'immunodéficience humaine 1, associés aux cellules	> 6,4[¥]
Virus de l'immunodéficience humaine 1, surnageant	≥ 6,1
Virus de l'hépatite B du canard (modèle du virus de l'hépatite B)*	4,4 à 4,5
Virus de la diarrhée virale bovine (modèle du virus de l'hépatite C)*	≥ 4,5
Virus humain T-lymphotrope de type I	≥ 4,0
Virus humain T-lymphotrope de type II	≥ 4,7
Virus de l'hépatite B	> 4,5[¥]
Virus de l'hépatite C	> 4,5[¥]
Virus du Nil occidental	≥ 6,7
Syndrome respiratoire aigu sévère lié au coronavirus	≥ 4,0
Virus du Chikungunya	≥ 7,0
Virus de l'Influenza A H_5N_1	≥ 5,7
Virus de la Dengue de type I	> 5,61[†]
Virus Zika	> 6,57[‡]
Virus non enveloppés	
Parvovirus B19	1,8
Virus de la fièvre catarrhale ovine	≥ 4,0
Adénovirus humain 5	≥ 5,6
Bactéries Gram-négatif	
Klebsiella pneumoniae	≥ 6,7
Yersinia enterocolitica	≥ 6,6
Anaplasma phagocytophilum	≥ 3,6
Bactéries Gram-positif	
Staphylococcus epidermidis	≥ 6,6
Bactéries spirochètes	
Treponema pallidum	≥ 5,4
Borrelia burgdorferi	> 8,8[§]
Protozoaires	
Plasmodium falciparum	≥ 6,9[¥]
Babesia microti	≥ 4,9

AGENTS PATHOGÈNES	RÉDUCTION EN LOG_{10}
Trypanosoma cruzi	> 5,0‖

Source : ‡Aubry *et al.*, 2016; Cerus, 2016b; †Musso *et al.*, 2014; §Grellier *et al.*, 2008; ¥Singh *et al.*, 2006; ‖Van Voorhis *et al.*, 2003.
* L'inactivation de ces pathogènes dans un volume de plasma supérieur à 600 ml peut varier de 0,75 log ou moins.

Tableau F-2 Résumé des données d'inactivation des pathogènes par le procédé Intercept[MC] Blood System pour les plaquettes suspendues dans un mélange de PAS-3 et de plasma

AGENTS PATHOGÈNES	RÉDUCTION (LOG_{10})		STÉRILITÉ
	PAS-3	100 % PLASMA	
Virus enveloppés			
Virus de l'immunodéficience humaine 1 (IIIB), associés aux cellules	≥ 5,4	≥ 4,7	n.d.
Virus de l'immunodéficience humaine 1 (IIIB), surnageant	≥ 5,6	n.d.	n.d.
Virus de l'immunodéficience humaine 1, Z84 (isolat clinique)	≥ 3,3	n.d.	n.d.
Virus de l'immunodéficience humaine 2, CLB-20 (isolat clinique)	≥ 2,4	n.d.	n.d.
Virus de l'immunodéficience humaine, HBX2	n.d.	≥ 4,2	n.d.
Virus de l'hépatite B du canard (modèle du virus de l'hépatite B)	≥ 4,8	≥ 4,3	n.d.
Virus de de l'hépatite B	> 5,5	n.d.	n.d.
Virus de de l'hépatite C	> 4,5	n.d.	n.d.
Virus de la diarrhée virale bovine (modèle du virus de l'hépatite C)	≥ 4,4	> 3,3	n.d.
Virus humain T-lymphotrope de type I	4,7	n.d.	n.d.
Virus humain T-lymphotrope de type II	≥ 5,1	n.d.	n.d.
Virus du Nil occidental	≥ 5,7	> 3,7	n.d.
Cytomégalovirus	≥ 4,9	n.d.	n.d.
Virus de la pseudorage (modèle pour le cytomégalovirus)	n.d.	≥ 4,2	n.d.
Coronavirus humain lié au syndrome respiratoire aigu sévère	> 6,2*	n.d.	n.d.
Coronavirus humain lié au syndrome respiratoire aigu sévère	≥ 5,7	> 6,5	n.d.
Virus du Chikungunya	> 6,4	> 3,7	n.d.
Virus de l'Influenza A	≥ 5,9	n.d.	n.d.
Virus de la Dengue	≥ 4,3	3,6	n.d.
Influenza A H5N1	> 5,9	n.d.	n.d.
Virus non enveloppés			
Parvovirus B19	2,1†	n.d.	n.d.
Parvovirus porcin	0	0,4	n.d.
Calicivirus	1,7-2,4	0,9	n.d.
Virus de de l'hépatite A	n.d.	0,8	n.d.
Virus de la fièvre catarrhale ovine	4,4	n.d.	n.d.
Adénovirus	≥ 4,9	≥ 5,3	n.d.

AGENTS PATHOGÈNES	RÉDUCTION (LOG_{10})		STÉRILITÉ
	PAS-3	100 % PLASMA	
Adénovirus 5	> 5,9	n.d.	n.d.
Adénovirus simien 15	0,7-2,3	n.d.	n.d.
Virus Vaccinia	> 4,7	n.d.	n.d.
Calicivirus félin	0,7-2,3	n.d.	n.d.
Bactéries Gram-négatif			
Klebsiella pneumoniae	5,8	5,9	NON (1/4)
Escherichia coli	≥ 6,3	> 5,9	n.d.
Serratia marcescens	≥ 6,7	> 7,1	n.d.
Pseudomonas aeruginosa	≥ 3,9	≥ 6,8	n.d.
Salmonella choleriaesuis	> 6,2	> 5,9	n.d.
Enterobacter cloacae	5,5	≥ 6,0	n.d.
Yersinia enterocolitica	≥ 5,9	> 6,3	n.d.
Bactéries Gram-positif			
Staphylococcus epidermidis	≥ 6,1	> 6,1	n.d.
Staphylococcus aureus	≥ 5,4	≥ 6,1	OUI
Listeria monocytogenes	≥ 6,3	> 6,6	n.d.
Corynebacterium minutissimum	≥ 5,3	> 6,4	n.d.
Streptococcus pyogenes	≥ 6,8	> 6,1	n.d.
Streptococcus agalactiae	n.d.	n.d.	OUI
Bacillus cereus (forme végétative)	> 6,0	≥ 5,6	n.d.
Bacillus cereus (formant des spores)	3,6	n.d.	NON (1/4)
Bacillus subtilis	n.d.	≥ 7,7	n.d.
Bactéries Gram-positif, anaérobe et spirochètes			
Bifidobacterium adolescentis	≥ 6,0	n.d.	n.d.
Propionibacterium acnes	≥ 6,5	> 6,7	n.d.
Clostriium perfringens (forme végétative)	≥ 6,5	> 6,0	n.d.
Lactobacillus species	≥ 6,4	> 6,1	n.d.
Treponema pallidum	≥ 6,4	n.d.	n.d.
Treponema pallidum	> 6,8-7,0	n.d.	n.d.
Borrelia burgdorferi	≥ 6,8	n.d.	n.d.
Protozoaires			
Plasmodium falciparum	≥ 5,6	n.d.	n.d.
Babesia microti	≥ 4,9	n.d.	n.d.
Trypanosoma cruzi	≥ 5,3	> 5,5	n.d.

AGENTS PATHOGÈNES	RÉDUCTION (LOG_{10})		STÉRILITÉ
	PAS-3	100 % PLASMA	
Leishmania mexicana (stade promastigote métacyclique)	$\geq$ 4,8	n.d.	n.d.

Sources : Cerus, 2016a; Schmidt *et al.*, 2015; Kwon *et al.*, 2014; Tan *et al.*, 2013; Tsetsarkin *et al.*, 2013; Irsch et Lin, 2011; Müller *et al.*, 2011; Grellier *et al.*, 2008; Nussbaumer *et al.*, 2007; Sawyer *et al.*, 2007; Roback *et al.*, 2006; Lin *et al.*, 2005b; Eastman *et al.*, 2005; Pinna *et al.*, 2005; Van Voorhis *et al.*, 2003.

Abréviations : n.d. : non déterminé; PAS-3: Solution additive pour les plaquettes 3 (de l'anglais *platelet solution additive 3*)

Tableau F-3 Impact du traitement Intercept[MC] Blood System sur les caractéristiques *in vitro* du plasma

CARACTÉRISTIQUES TESTÉES (UNITÉ)	RÉFÉRENCE EUROPE*	CID *ET AL.*, 2008	CID *ET AL.*, 2013	DE VALENSART *ET AL.*, 2009	HACQUARD *ET AL.*, 2012	IRSCH *ET AL.*, 2010	OHLMANN *ET AL.*, 2016	SCHLENKE *ET AL.*, 2008	SINGH *ET AL.*, 2006
Fibrinogène (g/L)	1,5-4,5	2,6 ± 0,5	0,8 ± 0,3 ↓	2,12 ± 0,36	2,3 ± 0,3	2,358	2,34 ± 0,08	2,17 ± 0,43	2,09 ± 0,36
Facteur II (UI/dL)	70-130	87,5 ± 6,9	-	85 ± 9	-	92,3	77,8 ± 3,9	93 ± 13	85 ± 11
Facteur V (UI/dL)	65-150	104,7 ± 11,7	-	80 ± 15	-	125,8	82,3 ± 5,0	122 ± 20	119 ± 19
Facteur VII (UI/dL)	70-130	112 ± 17,5	26,9 ± 6 ↓	93 ± 18	-	90,2	62,0 ± 10,5 ↓	90 ± 17	95 ± 20
Facteur VIII (UI/dL)	50-150 CSA ≥ 52	69,6 ± 18,8	50,2 ± 22,2	57 ± 16	72 ± 18	118,0	69,8 ± 3,0	97 ± 29	115 ± 28
Facteur IX (UI/dL)	70-130	-	-	71 ± 10	-	92,5	70,0 ± 2,5	79 ± 11	88 ± 16
Facteur X (UI/dL)	70-140	115,2 ± 18,7	-	84 ± 16	-	87,2	81,3 ± 5,0	96 ± 14	86 ± 11
Facteur XI (UI/dL)	70-130	-	-	75 ± 12	-	92,7	70,5 ± 6,0	84 ± 17	87 ± 18
Facteur XIII (UI/dL)	-	-	-	-	-	105,0	-	110 ± 17	102 ± 10
FvW:Ag (%)	-	99,5 ± 16,8	-	-	-	-	131,3 ± 20,3	-	-
ADAMTS-13	-	795,6 ± 191,9 ng/ml	13,8 ± 2,2 (UI/dL)	12 ± 4 (UI/dL)	110 ± 20 %	-	-	-	-
Temps de prothrombine (sec)	9-14	-	-	11,4 ± 0,4	-	-	-	12,2 ± 0,6	11,6 ± 0,3
Temps de thromboplastine (sec)	20-33	-	-	28,4 ± 1,9	-	-	-	32,1 ± 3,2	29,1 ± 1,7
Protéine C (UI/dL)	70-130	-	-	89 ± 14	-	113,3	76,3 ± 7,2	101 ± 18	102 ± 14
Protéine S (UI/dL)	70-130	-	-	114 ± 19	-	112,0	13,5 ± 8,2 ↓	105 ± 19	107 ± 12
Antithrombine (UI/dL)	70-130	-	-	85 ± 9	-	92,5	85,8 ± 4,4	94 ± 9	91 ± 6
Antiplasmine (UI/dL)	-	-	-	-	-	72,2	-	82 ± 7	75 ± 6

Abréviations : FvW : Facteur von Willebrand; Ag : essai immunologique; RCo : Co-facteur ristocétine

*Valeurs comprises à l'intérieur des limites physiologiques et des normes publiés en 2008 par le Council of Europe [HAS, 2015]

Tableau F-4 Effet du traitement Intercept[MC] Blood System sur les caractéristiques *in vitro* des plaquettes

CARACTÉRISTIQUES TESTÉES	PLAQUETTES CONTRÔLES	PLAQUETTES TRAITÉES PAR INTERCEPT[MC]	EFFET D'INTERCEPT[MC]
Abonnenc *et al.*, 2015a			
Expression CD62P (P-sélectine), jour 7	n.s.		
Aggrégats JC-1, jour 7	n.s.		
Agrégation, jour 7 en réponse à 20 uM d'ADP	12,7 ± 1,6 %	24,4 ± 2,1 %	↑
Expression GPIb, jour 7	95,1 ±0,7 %	93,3 ± 0,5 %	↓
GPIIb-IIIa, jour 7	11 MFI	19 MFI	↑
Réponse au choc hypotonique, jour 7	48,4 ± 1,1 %	40,9 ± 4,9 %	↓
Volume	235 ± 10 mL	279 ± 41 mL	↑
Expression Annexine V, jour 7	n.s.		
Bruchmüller *et al.*, 2005			
ADN mitochondrial plaquettaire	L'ADN mitochondrial des plaquettes est modifié de façon significative par le traitement Intercept[MC].		
Carvalho *et al.*, 2006			
CD62P (P-sélectine)	n.s.		
Phosphatidylsérine	n.s.		
Hamzeh-Cognasse *et al.*, 2015			
sCD40L, jour 7	n.s.		
IL-27, jour 7	n.s.		
Hechler *et al.*, 2013			
Expression CD62P (P-sélectine), jour 6.5	n.s.		
Aggrégats JC-1, jour 6.5	n.s.		
Agrégation, jour 6.5	n.s.		
GPIb, jour 6.5	n.s.		
GPIIb-IIIa, jour 6.5	n.s.		
Volume, jour 6.5	8,60 ± 0,10 fL	9,35 ± 0,18 fL	↑
Morphologie, jour 6.5	n.s.		
pH, jour 6.5	n.s.		
Numération plaquettaire, jour 6.5	n.s.		
Annexine V, jour 6.5	n.s.		
Profil protéique	Changement observé dans le profil protéique des plaquettes traitées: Protéine kinase liée aux Intégrines, Protéine cytoplasmique NCK2, Pleckstrin.		
Janetzko *et al.*, 2004			
CD62P (P-sélectine)	n.s.		
Réponse au choc hypotonique	n.s.		
Volume, jour 7	259,00 ± 21 ml	222,00 ± 21 ml	↓
pH, jour 7	n.s.		
Numération plaquettaire, jour 7	3,07 ± 0,29 x10^{11}	2,65 ± 0,31 x10^{11}	↓
pO2, jour 7	n.s.		
pCO2, jour 7	8,10 ± 2,5 mmHg	6,70 ± 2,6 mmHg	↓
HCO3-, jour 7	3,1 ± 1,1 mM	2,0 ± 0,9 mM	↓
Glucose, jour 7	n.s.		
Lactate, jour 7	13,7 ± 0,7	14,1 ± 0,2	↑
Lactate dehydrogenase, jour 7	n.s.		
Jansen *et al.*, 2004			
CD62P (P-sélectine), jour 7	n.s.		
Agrégation, jour 7	n.s.		
Réponse au choc hypotonique, jour 7	n.s.		

CARACTÉRISTIQUES TESTÉES	PLAQUETTES CONTRÔLES	PLAQUETTES TRAITÉES PAR INTERCEPT^{MC}	EFFET D'INTERCEPT^{MC}
Volume de plasma	132,3 ± 6,6 mL	142,4 ± 9,9 mL	↑
Numération plaquettaire, jour 7	n.s.		
pH, jour 7	7.0 ± 0.02	6.9 ± 0.01	↓
pO2, jour 7	n.s.		
PCO2, jour 7	n.s.		
HCO3, jour 7	7.1 ± 0.4 mmol/L	5.5 ± 0.2 mmol/L	↓
Glucose, jour 7	n.s.		
Lactate, jour 7	n.s.		
Lactate dehydrogenase, jour 7	n.s.		
ATP, jour 7	n.s.		
Annexine V, jour 7	n.s.		
Caspase 3, jour 7	n.s.		
Johnson *et al.*, 2013			
Expression CD62P (P-sélectine), jour 7	39.94 ± 8.70 ng/mL	82.98 ± 17.12 ng/mL	↑
Agrégation, jour 7	70 %	70 %	↓
Réponse au choc hypotonique, jour 7	n.s.		
Expression GPIb, jour 7	n.s.		
Taux de production de lactate par heure, jour 7	0.039	0.058	↑
Taux d'utilisation du glucose par heure, jour 7	0.020	0.028	↑
Concentration ATP, jour 7	4.01 ± 0.21 µmol 10^{11}/PLT	3.29 ± 0.48 µmol 10^{11}/PLT	↓
Concentration pO2, jour 7	n.s.		
Concentration pCO2, jour 7	20.15 ± 1.11 mmHg	17.30 ± 0.89 mmHg	↓
Concentration Annexine 5, jour 7	n.s.		
Expression CD40L, jour 7	n.s.		
Concentration facteur plaquettaire 4, jour 7	n.s.		
Numération plaquettaire, jour 7	n.s.		
Tourbillon plaquettaire, jour 7	n.s.		
Relargage de lactate dehydrogenase, jour 7	3.94 ± 0.39	4.54 ± 0.46	↑
pH, jour 7	7.29 ± 0.03	7.22 ± 0.02	↓
Knutson *et al.*, 2000			
Glycolyse, jour 7	n.s.		
pH, jour 7	n.s.		
HCO3, jour 7	n.s.		
ATP, jour 7	n.s.		
Morphologie, jour 7	n.s.		
Numération plaquettaire, jour 7	n.s.		
Dose de plaquettes, jour 7	n.s.		
Réponse au choc hypotonique, jour 7	n.s.		
Glucose, jour 7	n.s.		
pO2, jour 7	n.s.		
Lin *et al.*, 2005a			
Anticorps contre néoantigènes	Aucun neoantigène détecté, indiquant que la transfusion de plaquettes traitées avec Intercept ne cause aucune réponse immunologique indésirable.		
Lozano *et al.*, 2007			
Adhésion, jour 7	n.s.		
Agrégation, jour 7	n.s.		
Numération plaquettaire, jour 7		-10,2 %	↓
Osman *et al.*, 2015a			
Expression différentielle du génome via	Le procédé Intercept^{MC} cause un dérégulation du transcriptome des		

CARACTÉRISTIQUES TESTÉES	PLAQUETTES CONTRÔLES	PLAQUETTES TRAITÉES PAR INTERCEPT^{MC}	EFFET D'INTERCEPT^{MC}
séquençage de l'ARN (RNA-Seq)	plaquettes (ARNm) et d'une diminution des niveaux des régulateurs des ARNm, les micro ARN,		
Osman *et al.*, 2015b			
Niveaux de microARN et d'ARNm	Le traitement par Intercept^{MC} peut causer l'activation des plaquettes et le relargage de microARNs et d'ARNm, L'implication clinique devrait être investiguée,		
Picker *et al.*, 2009a			
Volume	284,8 ± 4,0 mL	267,8 ± 2,5 mL	↓
Numération plaquettaire	n,s,		
Score du tourbillon plaquettaire, jour 7 (0-1-2-3)	1,9 ± 1,3 (0-1-2-3)	1,0 ± 0,0	↓
Concentration de plaquettes, jour 7	n,s,		
Réponse au choc hypotonique, jour 7	60,1 ± 8,9 %	35,9 ± 13,0 %	↓
Agrégation en réponse au collagène, jour 7	47,9 ± 26,8 %	3,8 ± 0,5 %	↓
Expression CD62P (P-sélectine), jour 7	59,8 ± 6,8 %	72,5 ± 5,7 %	↑
Relargage d'annexine V, jour 7	18,28 ± 4,93 ng/mL	28,12 ± 12,40 ng/mL	↑
Signal JC-1, jour 7	87,0 ± 5,3 %	64,1 ± 11,9 %	↓
pH, jour 7	7,054 ± 0,062	6,772 ± 0,039	↓
pO2, jour 7	44,6 ± 7,8 mmHg	75,1 ± 15,3 mmHg	↑
pCO2, jour 7	8,1 ± 1,2 mmHg	5,8 ± 1,6 mmHg	↓
Contenu en oxygène, jour 7	0,6 ± 0,5	0,0 ± 0,0	↓
Contenu en lactate, jour 7	10,5 ± 0,6 mmol/L	11,7 ± 0,6 mmol/L	↑
Contenu en ATP, jour 7	n,s,		
Picker *et al.*, 2009b			
Relargage annexine V, jour 7	19 ng/mL	28 ng/mL	↑
Volume, jour 7	n,s,		
Signal JC-1, jour 7	89 %	60 %	↓
Réduction de l'activité mito enzymatique, jour 7	0,7	0,4	↓
pH, jour 7	7,04 ± 0,04	6,78 ± 0,03	↓
lactate, jour 7	10,6 ± 0,4 mmol/L	11,9 ± 0,4 mmol/L	↑
glucose, jour 7	n,s,		
pO2, jour 7	44,3 ± 5,1 mmHg	76,7 ± 10,0 mmHg	↑
PCO2, jour 7	7,8 ± 0,8 mmHg	6,1 ± 1,7 mmHg	↓
HCO3, jour 7	2,6 ± 0,4 mmol/L	1,1 ± 0,2 mmol/L	↓
Contenu en ATP, jour 7	n,s,		
Picker *et al.*, 2010			
Numération plaquettaire, jour 7	n,s,		
pH, jour 7	7,02	6,95	↓
Relargage annexine V, jour 7	18 ng/mL	21 ng/mL	↑
Lactate dehydrogenase, jour 7	n,s,		
Réponse au choc hypotonique, jour 7	59 %	39 %	↓
Expression JC-1, jour 7	10 %	39 %	↑
Picker *et al.*, 2004			
Volume	266,3 ± 22,4 mL	219,4 ± 14,7 mL	↓
Dose de plaquettes, jour 7	$2,5x10^{11}$ ± 0,4	$2,1x10^{11}$ ± 0,3	↓
Numération plaquettaire, jour 7	n.s.		
pH, jour 7	7,36 ± 0,12	6,91 ± 0,07	↓
pO_2, jour 7	145,2 ± 23,2 mmHg	172,6 ± 20,7 mmHg	↑
pCO_2, jour 7	n.s.		
HCO_3, jour 7	5,9 ± 1,2 mmol/L	2,5 ± 0,6 mmol/L	↓
Lactate, jour 7	13,1 ± 2,7 mmol/L	17,6 ± 1,0 mmol/L	↑
Glucose, jour 7	76,1 ± 44,0 mm/dL	11,3 ± 8,8 mg/dL	↓

CARACTÉRISTIQUES TESTÉES	PLAQUETTES CONTRÔLES	PLAQUETTES TRAITÉES PAR INTERCEPT^{MC}	EFFET D'INTERCEPT^{MC}
Lactate dehydrogenase, jour 7	n.s.		
Réponse au choc hypotonique, jour 7	n.s.		
Expression CD62P (P-sélectine), jour 7	68,7 ± 9,7 %	83,9 ± 3,6 %	↑
Agrégation maximum, jour 7	75,8 ± 6,0 %	65,4 ± 10,1 %	↓
Sandgren et Diedrich, 2015			
Numération plaquettaire, jour 7	1 205 ± 44 x10^9/L	1143 ± 43 x10^9/L	↓
Volume, jour 7	n,s,		
pH, jour 7	7,342 ± 0,025	7,247 ± 0,046	↓
Glucose, jour 7	2,7 0,3 ± mmol/L	2,2 ± 0,6 mmol/L	↓
Lactate, jour 7	n,s,		
pCO_2, jour 7	1,99 ± 0,2 kPa	1,76 ± 0,1 kPa	↓
pO_2, jour 7	n,s,		
HCO_3, jour 7	4,7 ± 0,7 mmol/L	3,3 ± 0,4 mmol/L	↓
ATP, jour 7	n.s.		
Lactate dehydrogenase, jour 7	n.s.		
Réponse au choc hypotonique, jour 7	n.s.		
Morphologie, jour 7	n.s.		
Expression CD62P (P-sélectine), jour 7	n.s.		
Expression Pecam-1, jour 7	n.s.		
Expression SCD40L, jour 7	n.s.		
Expression GPIb, jour 7	n.s.		
Expression PAC-1, jour 7	n.s.		
JC-1 / potentiel membrane mitochondriale, jour 7	n.s.		
Thiele *et al.*, 2012			
Protéines affectées par le traitement Intercept^{MC}: Facteur d'activation des plaquettes 4 (↑), Quatre et les demi domaines 1 d'un LIM (FHL10;↑), Protéine kinase kinase kinase activée par le mitogène 5 (↑)			
Tynngard *et al.*, 2008			
Temps de coagulation	23 ± 6	20 ± 5	↓
CD62P (P-sélectine)	22 ± 12,0	44 ± 21	↑
Wagner *et al.*, 2009			
pH, jour 7	6,85 ± 0,15	6,51 ± 0,24	↓
Numération plaquettaire, jour 7	1 442 ± 168 x10^6/mL	1 265 ± 177 x10^6/mL	↓
pCO_2, jour 7	35,6 ± 6,0 mmHg	23,5 ± 5,2 mmHg	↓
pO_2, jour 7	n,s,		
HCO_3, jour 7	5,0 ± 1,1 mmol/L	1,7 ± 0,8 mmol/L	↓
Glucose, jour 7	499 ± 25 mg/dL	423 ± 35 mg/dL	↓
Lactate, jour 7	n,s,		
Étendue du changement de forme, jour 7	50,3 ± 7,7 %	35,4 ± 8,3 %	↓
Réponse au choc hypotonique, jour 7	60,5 ± 7,7 %	44,1 ± 10,8 %	↓
Relargage lactate dehydrogenase, jour 7	7,18 ± 1,56 %	8,05 ± 1,54 %	↑
Morphologie, jour 7	50,3 ± 7,7 %	35,4 ± 8,3 %	↓
Expression CD62P (P-sélectine) , jour 7	60,1 ± 7,2 %	79,3 ± 7,9 %	↑
CD63, jour 7	37,8 ± 7,5 %	46,3 ± 7,3 %	↑
sCD40L, jour 7	0,88 ± 0,10 ng/mL/10^8 PLT	0,95 ± 0,10 ng/mL/10^8 PLT	↑

Tableau F-5 Paramètres d'efficacité et d'innocuité des études cliniques sur le plasma traité par Intercept[MC] Blood System

PAYS	PHASE	DEVIS	POPULATION	PARAMÈTRES D'ÉVALUATION	PLASMA TRAITÉ PAR INTERCEPT[MC]	PLASMA NON TRAITÉ	VALEUR P
Cinqualbre *et al.*, 2015*							
France	Post-com.	Étude de cohorte rétrospective	Transplantation du foie (n = 418)	Volume de plasma (ml)	n.s.		
				Transfusions de globules rouges (n)	n.s.		
				Dose totale de plaquettes	n.s.		
				Thrombose de l'artère hépatique	n.s.		
				Mortalité	n.s.		
Bost *et al.*, 2015							
France	Post-com.	Hémovigilance Étude de cohorte rétrospective	Patients transfusés à partir de plasma préparé par l'Établissement Français du Sang, Auvergne-Loire (n = 21 008)	Effets indésirables	n.s.		
Bost *et al.*, 2013							
France	Post-com.	Hémovigilance Étude de cohorte rétrospective	Patients transfusés à partir de plasma préparé par le Centre sanguin de l'Auvergne-Loire (n = 95 681)	Effets indésirables	n.s.		
Cazenave *et al.*, 2010*							
Belgique France	Post-com.	Hémovigilance Étude de cohorte rétrospective	Maladies hématologiques (n = 748), chirurgie (n = 1 048) et autres (n = 1 436)	Réactions transfusionnelles aigues	0,1 % des transfusions (normal)		
Mintz *et al.*, 2006a*							
États-Unis	III	ECR Multicentrique Double-insu	coagulopathie acquise principalement causée par des maladies hépatiques (n = 132)	Taux de rémission	n.s.		
				Temps de rémission (jour)	n.s		
				Taux de rechute	n.s.		
				Temps avant rechute	n.s.		
				Nombre d'échanges de plasma	n.s.		
				Volume total	n.s.		
				Nombre d'unités de plasma	n.s.		
				Activité VWF-CP	n.s.		

Mintz *et al.*, 2006b*					
États-Unis	III	ECR Multicentrique Double-insu	Purpura thrombotique thrombocytopénique (n = 37)	Temps de prothrombine	n.s.
				Facteur VII	n.s.
				# transfusions globules rouges	n.s.
				Effets indésirables	n.s.
De Alarcon *et al.*, 2005*					
États-Unis Puerto Rico	III	Série de cas	Déficit congénital en facteur de coagulation (FI, FII, FV, FVII, FX, FXI ou FXIII) (n = 34)	Rétablissement progressif ajusté pour les différents facteurs entre 1,3 et 1,6 comme attendu. Rétablissement légèrement bas pour FI, FII et FXIII. Effets indésirables comparables au plasma non traité.	

Abréviations : ECR : essai contrôlé randomisé; n.s. : non significatif; Post-com : post-commercialisation

*Conflit d'intérêt Cerus

Tableau F-6 Paramètres d'efficacité et d'innocuité des études cliniques sur les plaquettes traitées par Intercept[MC] Blood System

PAYS	PHASE	DEVIS	POPULATION	PARAMÈTRES D'ÉVALUATION	PLAQUETTES TRAITÉES PAR INTERCEPT[MC]	PLAQUETTES NON TRAITÉES	VALEUR P (RATIO DE RISQUE)
Butler *et al.*, 2013							
Danemark Pays-Bas Italie Espagne Allemagne France Suisse Suède Royaume-Uni États-Unis	s.o.	Méta-analyse modèle effet-fixe pour rapport de côte ou différence de moyenne intervalle de confiance 95 %. Hétérogénéité : statistiques I^2 modèle effet aléatoire quand $I^2 > 30$ %	9 études Intercept[MC] c. contrôle (n = 1 503) Patients: hématologie thrombocytopénique, oncologie, transplantation de foie, groupe pédiatrique de chirurgie cardiaque. Age : 4 à 85 ans	Saignements	n.s.		
				Récupération plaquettaire	↓	-	(-7,06 DM)
				Intervalle de transfusion	↓	-	(-0,14 DM)
				Transfusions de plaquettes/patient	n.s.		
				Patients réfractaires	552	563	(2,74)
				Transfusions de globules rouges	n.s.		
				Autres effets indésirables	n.s.		
				Mortalité	638	658	(0,73)
				Infection bactérienne transmise par la transfusion	0	0	-

Rebulla *et al.*, 2017*							
Italie	Post-com.	ECR Multi-centrique	Patients d'hémato-oncologie (n = 227)	Saignements grade 2	n.s.		
				Saignement grade 3-4	n.s.		
				Récupération plaquettaire	↓	-	<0,05
				Transfusions de plaquettes/patient	+2,07	-	<0,0001
				Patients réfractaires	+8,93	-	0,03
				Transfusions de globules rouges	+0,87	-	0,0014
				Effets indésirables	n.s.		
Nussbaumer *et al.*, 2017*							
Autriche	Post-com.	Étude de cohorte rétrospective	Patients ayant reçu une transfusion massive (>1 unité de plaquettes and >10 de globules rouges en 1 seule journée) (n = 306)	Transfusions de plaquettes/patient	n.s		
				Transfusions de globules rouges	n.s.		
				Effets indésirables	n.s.		
Sigle *et al.*, 2013*							
Suisse	Post-com.	Étude de cohorte prospective	Patients hématologiques (n = 131)	Récupération plaquettaire	n.s.		
				Intervalle de transfusion	n.s.		
				Transfusions de plaquettes/patient	n.s.		
				Transfusions de globules rouges	n.s.		
				Effets indésirables	n.s.		
				Mortalité	n.s.		
Infanti *et al.*, 2011*							
Suisse	Post-com.	Série de cas	Patients (54,4 ans, 22 ans à 80 ans) atteints de thrombocytopénie et patients subissant des chirurgies cardiaques avec complications hémorragiques (n = 64)	Récupération plaquettaire	adéquat	-	-
				Effets indésirables	9 %	-	-

Schlenke *et al.*, 2011*							
Allemagne	Post-com.	Série de cas	Patients atteints de maladies hématologiques (n = 52)	Récupération plaquettaire	adéquat	-	-
				Effets indésirables	9,9 %	-	-
				Infection bactérienne transmise par la transfusion	0	0	-
Amato *et al.*, 2017*							
Autriche	Post-com.	Rétrospectif Hémovigilance	Patients ayant reçus une transfusion de plaquettes à l'hôpital universitaire d'Innsbruck, Autriche. (n = 3491)	Transfusions de plaquettes/patient	n.s		
				Transfusions de globules rouges	n.s.		
				Effets indésirables	n.s.		
Knutson *et al.*, 2015*							
Allemagne, Belgique, Espagne, France, Islande, Italie, Norvège, Portugal, Slovénie, Suède, République Tchèque	Post-com.	Rétrospectif Hémovigilance	Patients ayant reçu une transfusion de plaquettes dans 21 centres de 11 pays européens (N=4067)	Transfusions de plaquettes/patient	4,7	-	-
				Effets indésirables	3,1 %	Comparable (littérature)	-
				Mortalité (n)	0	-	-
				Infection bactérienne transmise par la transfusion	0	0	-
Cazenave *et al.*, 2011*							
France	Post-com.	Hémovigilance Rétrospectif	Patients ayant reçu une transfusion de plaquettes en raison de maladies hématologiques, oncologiques, lors d'une chirurgie cardiaque ou autre. (n = 5 797)	Transfusions de plaquettes/patient	6,4	5,5	0,01
				Transfusions de globules rouges (n)	n.s.		
				Effets indésirables/1 000 plaquettes transfusées	1,4	2,7	0,0214

Osselaer *et al.*, 2009*					
Belgique	Post-com.	Rétrospectif Hémovigilance	Patients ayant reçu une transfusion de plaquettes en raison de maladies hématologiques, oncologiques, lors d'une chirurgie cardiaque ou autre. (n = 1 483)	Transfusions de plaquettes/patient	n.s.
				Transfusions de globules rouges	n.s.

Abréviations : ↑ : augmentation; ↓ : diminution; ECR : essai contrôlé randomisé; n.s. : non significatif; Post-com. : post commercialisation; s.o. : sans objet

*Supportée par Cerus et/ou Baxter Healthcare Corporation

ANNEXE G

Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études

Tableau G-1 Évaluation de la qualité des rapports d'évaluation des technologies en santé (ÉTS)

DÉCISION	LIEN CERUS	DEVIS	LIMITES
Cicchetti *et al.*, 2016, Italie			
Sélection	Non	ÉTS	▪ Aucune mention sur l'évaluation critique des études
SaBTO, 2014, Royaume-Uni			
Sélection	Non	ÉTS	▪ Aucune déclaration sur les conflits d'intérêt ▪ Aucune mention de révision externe ▪ Aucune information sur la stratégie de recherche ou les bases de données consultées ▪ Aucun critère d'inclusion ou d'exclusion ▪ Aucune évaluation critique de la qualité des études ▪ Aucune mention des implications éthiques et sociales
AHTA, 2011, Australie			
Sélection	Non	ÉTS	▪ Aucune déclaration sur les conflits d'intérêt ▪ Aucune mention de révision externe ▪ Aucune mention des implications médico-légale ou sociale
Ministry of Health Malaysia, 2010, Malaisie			
Sélection	Non	ÉTS	▪ Aucune mention des implications médico-légale, éthique ou sociale
Mujoomdar *et al.*, 2009, Canada			
Sélection	Non	ÉTS	▪ Aucune déclaration sur les conflits d'intérêt ▪ Aucune mention de révision externe ▪ Aucune information sur les critères d'inclusion et d'exclusion ▪ Aucune mention sur l'évaluation critique de la qualité des études ▪ Aucune mention des implications médico-légale, éthique ou sociale
Navarro *et al.*, 2009, Espagne			
REJET	Non	ÉTS	▪ Accès à un résumé seulement, aucun accès au texte original complet ▪ La majorité de l'information est manquante
Health Council of the Netherlands, 2003, Pays-Bas			
REJET	Non	ÉTS	▪ Aucune déclaration sur les conflits d'intérêt ▪ Aucune information sur la stratégie de recherche ou les bases de données consultées ▪ Aucune mention des critères d'inclusion ou d'exclusion ▪ Aucune mention de l'évaluation critique de la qualité des études ▪ Aucune mention des implications médico-légale, éthique ou sociale ▪ Publication de plus de 10 ans

Tableau G-2 Évaluation de la qualité des études cliniques – Plasma

DÉCISION	LIEN CERUS	DEVIS	LIMITES
Bost *et al.*, 2015			
Sélection	**Non**	Hémo	▪ Analyse rétrospective de bases de données d'hémovigilance ▪ Effets indésirables très peu caractérisés (mesure subjective) ▪ Aucune description de la population ▪ Peu de prise en considération de l'évolution des procédures avec le temps
Bost *et al.*, 2013			
Sélection	**Non**	Hémo	▪ Analyse rétrospective de bases de données d'hémovigilance ▪ Effets indésirables très peu caractérisés (mesure subjective) ▪ Aucune description de la population ▪ Peu de prise en considération de l'évolution des procédures avec le temps
Cazenave *et al.*, 2010			
Sélection	Oui	Hémo	▪ Étude ouverte et non-contrôlée ▪ aucun comparateur
Mintz *et al.*, 2006a			
Sélection	Oui	ECR	▪ Aucun détail sur les méthodes pour assurer le double insu ▪ I.C. 90 % ▪ Population largement afro-américaine ▪ Paramètres mesurés non compatibles avec autres études (rémission). ▪ Paramètre indirecte d'efficacité (rémission)
Mintz *et al.*, 2006b			
Sélection	Oui	ECR	▪ Méthodologie de type « intention de traiter » ▪ Le nombre de patients recrutés dans cette étude n'est pas suffisant pour démontrer une non-infériorité (manque de puissance). ▪ Deux patients (un dans chaque groupe) ont reçu d'autre plasma frais congelé que celui à l'étude pendant leur traitement. ▪ Discordance entre la déclaration des effets indésirables classés comme affections cardiaques pendant l'étude et la révision à l'aveugle d'un cardiologue indépendant
Cinqualbre *et al.*, 2015			
Sélection	Oui	Cohor. Rétro	▪ Étude rétrospective ▪ Données recueillis dans la base de données d'un centre de transplantation d'un Hôpital universitaire ▪ Utilisation d'un paramètre d'efficacité indirect (volume de plasma transfusé) pour évaluer l'hémostase clinique ▪ Des différences prétransplantation ont été observées entre les deux groupes concernant le délai avant la transplantation, le score MELD, le taux d'hématocrite prétransplantation et le temps de perfusion froide. ▪ Potentiel biais de performance dans la commande de plasma ▪ Potentiel biais de l'observateur dans la déclaration des

DÉCISION	LIEN CERUS	DEVIS	LIMITES
			paramètres d'innocuité ▪ Variations possibles chez la population à l'étude entre les deux périodes d'observation ▪ Changements possibles dans la pratique chirurgicale entre les deux périodes d'observation
De Alarcon *et al.*, 2005			
Sélection	Oui	Cohor. Rétro.	▪ Étude observationnelle et non contrôlée ▪ Méthodologie de type « intention de traiter »

Tableau G-3 Évaluation de la qualité des revues systématiques avec méta-analyse – Plaquettes

DÉCISION (COTE R-AMSTAR)	ÉTUDES INCLUSES	LIEN CERUS	DEVIS	LIMITES
Butler *et al.*, 2013				
Sélection (42/44)	Lozano et Cid, 2013 Kerkhoffs *et al.*, 2010 Aliasto *et al*. 2006 Simonsen *et al.*, 2006 Slichter *et al.*, 2006 Janetzko *et al.*, 2005 De Francisci *et al*. 2004 McCullough *et al.*, 2004 Van Rhenen *et al.*, 2003	Oui Non Oui Oui Oui Oui Oui Oui Oui	ECR ECR ECR ECR ECR ECR ECR ECR ECR	▪ Affiliation Cerus pour la majorité des études incluses; ▪ Hétérogénéité des devis.
Cid *et al.*, 2012				
REJET				▪ Méta-analyse dont les études sont couvertes par Butler *et al.*, 2013; ▪ Aucune précision sur le processus de sélection des études, d'extraction et d'évaluation de la qualité; ▪ Grande variation entre les études retenues (rejet de l'hypothèse d'homogénéité pour 3 des 5 paramètres évalués).
Vamvakas, 2012				
REJET				▪ Méta-analyse dont les études sont couvertes par Butler *et al.*, 2013; ▪ Un seul auteur; ▪ Une seule base de données consultée; ▪ Pas de précision sur le processus de sélection des études, d'extraction et d'évaluation de la qualité.
Vamvakas, 2011				

REJET				▪ Méta-analyse dont les études sont couvertes par Butler *et al.*, 2013 ▪ Un seul auteur ▪ Une seule base de données consultée ▪ Pas de précision sur le processus de sélection des études, d'extraction et d'évaluation de la qualité

Tableau G-4 Évaluation de la qualité des études cliniques – Plaquettes

DÉCISION	LIEN CERUS	DEVIS	LIMITES
Amato *et al.*, 2017			
Sélection	Oui	Hémo	▪ Aucune mention des autres mesures appliquées durant la période ▪ Stadardisation du contenu plaquettaire avant la mesure d'utilisation ▪ Différences démographiques entre les populations à l'étude ▪ Augmentation du pourcentage de plaquettes provenant de couches leucocytaies durant la période test ▪ Plaquette plus vieille dans la période test
Nussbaumer *et al.*, 2017			
Sélection	Oui	Coh. Rétro	▪ Rétrospective ▪ Étude de type avant/après. Aucune mention des autres mesures appliquées durant la période
Rebulla *et al.*, 2017			
Sélection	**Non***	ECR	▪ Fin prématurée de l'étude – restriction budgétaire ▪ Échantillonnage limité
Knutson *et al.*, 2015			
Sélection	Oui	Hémo	▪ Étude observationnelle rétrospective ▪ Mise en place par Cérus ▪ Aucune information sur les centres participants ▪ Pas de comparateur
Sigle *et al.*, 2013			
Sélection	Oui	Coh. Prosp.	▪ Étude ouverte et unicentrique ▪ Répartition des patients selon la disponibilité des lits dans l'unité d'hématologie (biais de sélection) ▪ Grande proportion de transfusion hors protocole (rupture de stock de plaquettes traitées) ▪ Observation non systématique de l'incidence et sévérité des saignements
Cazenave, 2011			
Sélection	Oui	Hémo	▪ Analyse rétrospective ▪ Aucune classification des effets indésirables
Corash *et al.*, 2011			
REJET	Oui	Rétro	▪ Analyse rétrospective des données de 148 patients de l'étude SPRINT [McCullough *et al.*, 2004]
Infanti *et al.*, 2011			
Sélection	Oui	Cohort.	▪ Étude ouverte, observationnelle et unicentrique

DÉCISION	LIEN CERUS	DEVIS	LIMITES
		Prosp.	▪ Pas de comparateur ▪ Échantillon restreint (peu de patients, transfusions multiples)
Lozano *et al.*, 2011			
REJET	Oui	ECR	▪ Couverte par la méta-analyse de Butler *et al.*, 2013
Osselaer *et al.*, 2009			
Sélection	Oui		▪ Étude rétrospective ▪ Pas de comparateur
Murphy *et al.*, 2006			
REJET	Oui	ECR	▪ Couverte par la méta-analyse de Butler *et al.*, 2013
Snyder *et al.*, 2005			
REJET	Oui	Rétro	▪ Analyses post-hoc de l'étude SPRINT [McCullough *et al.*, 2004]
McCullough *et al.*, 2004			
REJET	Oui	ECR	▪ Couverte par la méta-analyse de Butler *et al.*, 2013
Van Rhenen *et al.*, 2003			
REJET	Oui	ECR	▪ Couverte par la méta-analyse de Butler *et al.*, 2013

*Don d'équipement seulement

ANNEXE H
Mandat des comités

Comité de suivi

Composition
Le Comité de suivi regroupe les personnes représentant les organismes qui ont fait la demande à l'origine du projet ou qui sont interpellés par un projet. Il peut s'agir des représentants des principaux ordres professionnels en santé et en services sociaux, d'organismes communautaires, de groupes ou d'associations de patients, d'usagers ou de proches aidants, et de gestionnaires d'établissements ou d'institutions publiques. Les membres sont sélectionnés en fonction de leur pouvoir d'action ou leur influence par rapport à l'adoption, l'implantation et le suivi des recommandations d'un projet.

Mandat
Le mandat principal des membres du Comité de suivi est de fournir de l'information sur le contexte d'implantation des recommandations et de se prononcer sur la pertinence et l'applicabilité de celles-ci. Ils doivent également préparer leurs milieux à l'adoption et à l'implantation de ces recommandations et soutenir l'équipe de projet élargie dans l'élaboration de stratégies et d'outils de transfert des connaissances, de soutien à l'implantation et de suivi des recommandations.

Comité consultatif
Composition
Les membres d'un Comité consultatif sont des personnes ou des représentants d'organisations, selon les besoins du dossier. On peut y retrouver des professionnels de la santé et des services sociaux, des patients ou usagers, des éthiciens, des économistes de la santé, des juristes, des experts en méthodologie ainsi que des citoyens. Les membres sont sélectionnés en fonction de leur expertise, de leurs expériences, de leur influence ou crédibilité par rapport à la problématique étudiée et aux recommandations qui découleront du projet.

Lors de la constitution d'un comité consultatif, l'équipe de projet doit rechercher la diversité et l'équilibre entre :

- les principales professions, médicales ou non, mettant en œuvre les interventions évaluées;
- les disciplines et les biais professionnels potentiels;
- les divers courants d'opinion et écoles de pensées;
- les modes d'exercice (public, universitaire, établissements hospitaliers, médico-sociaux, éducatifs, etc.)
- les lieux d'exercice (répartition géographique);
- le nombre de membres masculins et féminins, lorsque possible.

Mandat
Ce type de comité est généralement formé pour accompagner la préparation d'un avis ou d'un guide de pratique. Il se prononce sur les questions cliniques, de pratique ou d'évaluation à l'initiation du projet afin de contribuer à son orientation, sur les méthodes et processus d'élaboration de l'avis ou du

guide, sur la synthèse des données et sur l'appréciation de la preuve. Il participe activement à la formulation des recommandations.

Les membres du Comité consultatif contribuent à la crédibilité scientifique, à la pertinence clinique et pratique ainsi qu'à l'acceptabilité professionnelle et sociale d'un produit de l'INESSS en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Ils offrent aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet. Le produit définitif témoigne de la participation des membres du Comité consultatif au projet, mais n'engage pas leur responsabilité.

ANNEXE I

Définition des niveaux de preuve

Élevé	Nous avons une confiance élevée dans l'estimation de l'effet : celle-ci doit être très proche du véritable effet.
Modéré	Nous avons une confiance modérée dans l'estimation de l'effet : celle-ci est probablement proche du véritable effet, mais il est possible qu'elle soit nettement différente.
Faible	Nous avons une confiance limitée dans l'estimation de l'effet : celle-ci peut être nettement différente du véritable effet.
Très faible	Nous avons très peu confiance dans l'estimation de l'effet : il est probable que celle-ci soit nettement différente du véritable effet.

Source : Balshem *et al.*, 2011.

ANNEXE J

Historique d'approbation du procédé Intercept[MC] Blood System

Tableau J-1 Intégration du procédé Intercept[MC] Blood System parmi les mesures de sécurité transfusionnelle

ANNÉE	ÉTAPE
2002	▪ Obtention de la marque de certification CE pour le système Intercept[MC] pour plaquettes.
2006	▪ Obtention de la marque de certification CE pour le système Intercept[MC] pour le plasma.
2007	▪ Approbation du système Intercept[MC] pour le plasma par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) pour utilisation en France. ▪ Approbation du système Intercept[MC] pour les plaquettes par le Paul-Ehrlich-Institut (PEI) pour utilisation par l'hôpital universitaire Schleswig-Holstein, Campus Lubeck. ▪ Décret du Haut Conseil de Santé, Belgique rendant obligatoire l'utilisation d'une méthode d'inactivation des pathogène pour le plasma.
2009	▪ Approbation du système Intercept[MC] pour les plaquettes par le PEI pour utilisation par la Croix-Rouge allemande, région de Baden-Württemberg – Hessen. ▪ Intégration du système Intercept[MC] pour les plaquettes par la Croix-Rouge belge, Service Francophone du Sang (SFS). ▪ Décret du Haut Conseil de Santé, Belgique rendant obligatoire l'utilisation d'une méthode d'inactivation pour les plaquettes.
2010	▪ Adoption par la Croix-Rouge suisse du système Intercept[MC] pour les plaquettes.
2011	▪ Intégration du système Intercept[MC] pour les plaquettes et le plasma par l'Agence Fédérale Médicale-Biologique de la Russie.
2012	▪ Adoption par la Croix-Rouge suisse du système Intercept[MC] pour le plasma.
2013	▪ Intégration du système Intercept[MC] pour les plaquettes et le plasma par Blóðbankinn, Islande.
2014	▪ Approbation du système Intercept[MC] pour les plaquettes et le plasma par la FDA, États-Unis.
2015-2016	▪ Intégration du système Intercept[MC] dans plusieurs organismes privés desservant les états américains.
2015	▪ Intégration du système Intercept[MC] pour les plaquettes par la Karolinska University Hospital (KUH), le plus grand distributeur de plaquettes en Suède. ▪ Approbation du système Intercept[MC] pour les plaquettes et le plasma par l'Agência Nacional de Vigilância Sanitària (ANVISA), Brésil. ▪ Intégration du système Intercept[MC] pour les plaquettes et le plasma par le Centre National de Transfusion de la Mongolie.
2016	▪ Approbation par le AABB du système Intercept[MC] pour les plaquettes et le plasma pour réduire le risque de syndrome du greffon contre l'hôte en remplacement de l'irradiation. ▪ Intégration du système Intercept[MC] pour les plaquettes et le plasma par la Croix-Rouge américaine. ▪ Approbation du système Intercept[MC] pour le plasma par Santé Canada.

ANNEXE K

Utilisation des procédés d'inactivation des pathogènes dans le monde

PAYS	INTERCEPT[MC] BLOOD SYSTEM		MIRASOL[MC] PRT	
	PLAQUETTES	PLASMA	PLAQUETTES	PLASMA
Allemagne		X		
Arabie Saoudite	X			
Australie				
Autriche	X		X	
Belgique	X	X	X	
Biélorussie			X	X
Canada				
Chilie	X	X		
Émirats Arabes Unis	X	X		
Égypte			X	
Espagne	X	X	X	X
États-Unis	X	X		
Finlande				
France	X	X		
Grèce	X	X	X	X
Irlande (république d')				
Italie	X	X	X	X
Kazakhstan	X	X	X	X
Koweït	X			
Libye			X	
Lituanie			X	
Luxembourg			X	
Malaisie	X			
Mexique				
Nouvelle-Zélande				
Norvège	X		X	
Pays-Bas				
Pologne			X	X
Portugal	X			
Qatar			X	X
Russie	X	X	X	X
République Tchèque	X		X	X
Royaume-Uni				
Serbie			X	X
Slovénie	X			
Suède	X			
Suisse	X			
Turquie	X	X		
Ukraine	X	X		
Yemen			X	X

Source : AABB. Listing of countries in which pathogen reduction technology systems and products are in use (Updated March 2015). Disponible à : http://www.aabb.org/tm/eid/Documents/prt-systems-in-use-country-listing.pdf (consulté le 12 juin 2017).

ANNEXE L

Description de la méthodologie et des principaux résultats des études économiques

Tableau L-1 Étude de Bell et ses collaborateurs [2003]

AUTEUR/PAYS/FINANCEMENT	DEVIS/HORIZON TEMPOREL/ PERSPECTIVE	POPULATION/ COMPARATEURS	MODÉLISATION/PARAMÈTRES DE COÛT	SCÉNARIOS	RÉSULTATS (RCEI)	CONCLUSION
Bell *et al.*, 2003 États-Unis Baxter Healthcare Corporation	Devis : ACU* Coûts en dollars US par QALY gagné † Horizon temporel : n.d. ‡ Perspective§ : n.d.	Population‖ : Hémato-oncologie (LLA pédiatrique, LNH) Orthopédie (arthroplastie) Chirurgie cardiaque (pontage coronarien) Comparateur : Plaquettes non traitées avec le procédé Intercept^{MC}	Type de modèle : Arbre de décision Description du modèle : Le modèle considère le risque d'infection bactérienne (dans certains scénarios), de VHC, VHB, VIH et HTLV-1 de même que les événements reliés à ces infections. Coûts inclus dans l'analyse¶ : - Concentrés plaquettaires d'aphérèse - Mélange de concentrés plaquettaires - Inactivation des pathogènes - Traitement des séquelles reliées à la transfusion (complications relatives au virus du SIDA, VHC, VHB, HTLV-1 et hospitalisations pour une septicémie)	**Scénario de base :** Intercept^{MC} + MCP c. MCP non traités et Intercept^{MC} + CPA c. CPA non traités (avec et sans détection bactérienne) **Scénarios alternatifs :** **Scénario 2** : Scénario de base + faible taux de mortalité par contamination bactérienne **Scénario 3** : Scénario de base + taux élevé de mortalité par contamination bactérienne **Scénario 4** : Scénario de base + augmentation de l'utilisation des plaquettes de 30 % **Scénario 5** : Scénario de base + bénéfice lié à l'inactivation de virus émergents comme le VHC **Scénario 6** : Scénario de base + taux élevé de mortalité par contamination bactérienne + bénéfices liés à l'élimination de l'irradiation gamma et à l'inactivation de virus émergents comme celui du VHC	**Scénario de base :** MCP+ Intercept^{MC} : 457 586 USD/QALY à 1 816 060 USD/QALY CPA +Intercept^{MC} sans détection bactérienne : 1 308 833 USD/QALY à 4 451 650 USD/QALY CPA +Intercept^{MC} avec détection bactérienne : 4 759 401 USD/QALY à 22 968 066 USD/QALY **Scénarios alternatifs :** **Scénario 2** MCP + intercept^{MC} : 1 013 670 USD/QALY à 5 957 993 USD/QALY CPA + Intercept^{MC} sans détection bactérienne : 4 120 098 USD/QALY à 17 341 912 USD/QALY CPA + Intercept^{MC} avec détection bactérienne : 7 105 810 USD/QALY à 46 905 925 USD/QALY **Scénario 3** MCP + Intercept^{MC} : 172 743 $/QALY à 587 798 USD/QALY CPA + Intercept^{MC} sans détection bactérienne : 917 439 USD/QALY à 3 039 215 USD/QALY CPA + Intercept^{MC} avec détection bactérienne : 3 481 838 USD/QALY à 14 656 642 USD/QALY **Scénario 4** MCP + Intercept^{MC} : 620 693 $/QALY à 2 461 231 USD/QALY CPA + Intercept^{MC} sans détection bactérienne : 1 858 322 USD/QALY à 6 319 736 USD/QALY CPA + Intercept^{MC} avec détection bactérienne : 6 998 621 USD/QALY à 33 768 313 USD/QALY **Scénario 5** MCP + Intercept^{MC} : 34 845 $/QALY à 266 593 $USD/QALY CPA + Intercept^{MC} sans détection bactérienne : 238 901 USD/QALY à 1 527 664 USD/QALY	Les ratios coût-utilité incrémentaux liés à la technologie d'inactivation des pathogènes Intercept^{MC} sont comparables à ceux d'autres systèmes de protection utilisés en médecine transfusionnelle (TAAN, le traitement solvant/détergent, le test de détection de la p24 du VIH). Selon les auteurs, les principaux avantages associés à cette technologie découlent de sa capacité à prévenir la transmission des virus, la contamination bactérienne, l'émergence de pathogènes et à possiblement éliminer la nécessité de développer de futurs tests de dépistage.

					CPA + Intercept[MC] avec détection bactérienne : 234 807 USD/QALY à 1 811 930 USD/QALY **Scénario 6 :** MCP + Intercept[MC] : 22 888 $/QALY à 153 564 USD/QALY CPA + Intercept[MC] sans détection bactérienne : 177 695 USD/QALY à 1 058 127 USD/QALY CPA + Intercept[MC] avec détection bactérienne : 176 572 USD/QALY à 1 330 703 USD/QALY	

Abréviations : ACU : analyse coût-utilité; CPA : concentrés plaquettaires d'aphérèse; LLA : leucémie lymphoïde aigüe; LNH : lymphome non-hodgkinien; MCP : mélange de concentrés plaquettaires; QALY : année de vie gagnée pondérée par la qualité; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; HTLV-1 : virus T-lymphotrope humain.

* Le modèle économique de Bell et de ses collaborateurs a été adapté d'un modèle économique développé antérieurement par Lopez-Plaza et ses collaborateurs, 1999. Ce modèle économique n'inclut pas les bénéfices liés à la prolongation de la durée de vie des plaquettes (5 à 7 jours) lorsque traitées par Intercept[MC] ni les bénéfices financiers indirects liés à l'évitement de la mort prématuré et à l'évitement des règlements de litiges.

† Les années de vie ont été pondérées par la qualité à partir de valeurs d'utilité obtenues de la documentation scientifique antérieure.

‡ L'horizon temporel de l'étude n'était pas précisé, bien que l'inclusion des taux de mortalité associés aux complications reliées à la transfusion indique qu'un horizon temporel portant sur la vie entière des patients ait été adopté.

§ La perspective de l'étude n'était pas précisée, bien que les coûts inclus dans l'analyse indiquent qu'une perspective du système de soins ait été adoptée.

‖ Ces groupes de patients représentent la majorité (76 %) de ceux recevant des transfusions de plaquettes aux États-Unis.

¶ Les coûts étaient exprimés en dollars US 2001. Les coûts futurs et les années de vie gagnées pondérées par la qualité ont été actualisés de 3 % par année. Les coûts indirects non pas été considérés.

Tableau L-2 Étude de Staginnus et Corash [2004]

AUTEUR/ PAYS/FINANCEMENT	DEVIS/HORIZON TEMPOREL/ PERSPECTIVE	POPULATION / COMPARATEURS	MODÉLISATION/PARAMÈTRES DE COÛT	SCÉNARIOS	RÉSULTATS (RCEI)	CONCLUSION
Staginnus et Corash, 2004 États-Unis* Cerus Corporation	Devis : ACU† Coûts en yen par QALY gagné‡ Horizon temporel : à vie Perspective : Système de soins japonais	Population : Même que Bell *et al.*, 2003§ Comparateur : Plaquettes issues d'un seul donneur par aphérèse (CPA) non traitées avec le procédé Intercept[MC]	Type de modèle : Arbre de décision Description du modèle : Même que Bell *et al.*, 2003 Coûts inclus dans l'analyse‖ : - Concentrés plaquettaires d'aphérèse - Inactivation des pathogènes - Traitement des séquelles reliées à la transfusion (complications relatives au virus du SIDA, VHC, VHB, HTLV-1 et hospitalisations pour une septicémie)	**<u>Scénario de base</u>** : Intercept[MC] + CPA c. CPA non traités **<u>Scénarios alternatifs :</u>** **Scénario 2** : Scénario de base + risque élevé de mortalité par contamination bactérienne (1/112 500) **Scénario 3** : Scénario de base + émergence d'un virus (1/100 000) **Scénario 4** : Scénario de base + émergence d'un virus (1/10 000)	**<u>Scénario de base</u>** 99 000 000 ¥/QALY à 1 076 000 000 ¥/QALY **<u>Scénarios alternatifs :</u>** **Scénario 2** 69 000 000 ¥/QALY à 605 000 000 ¥/QALY **Scénario 3** 84 000 000 ¥/QALY à 1 022 000 ¥/QALY **Scénario 4** 35 000 000 ¥/QALY à 702 000 000 ¥/QALY	Lorsque l'on compare le ratio coût-utilité d'Intercept[MC] pour la préparation des plaquettes à celui des interventions actuellement en place au Japon comme ailleurs, Intercept[MC] représente une stratégie autant, sinon plus coût-efficace que ces mesures pour la prévention des maladies transmises par transfusion.

Abréviations : ACU : analyse coût-utilité; CPA : concentrés plaquettaires d'aphérèse; n.d. : non disponible; QALY : année de vie gagnée pondérée par la qualité; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

* Étude étatsunienne réalisée au Japon.

† Le modèle économique de Staginnus et Corash a été adapté d'un modèle économique développé antérieurement par Bell et ses collaborateurs, 2003.

‡ Les années de vie ont été pondérées par la qualité à partir de valeurs d'utilité obtenues de la documentation scientifique antérieure.

§ Représente la majorité des patients recevant des transfusions de plaquettes au Japon.

‖ Les coûts étaient exprimés en yen japonais. L'année à laquelle se rapportent les coûts n'était pas spécifiée par les auteurs. Les coûts futurs et les années de vie gagnées ont été actualisés de 3 % par année. Les coûts indirects non pas été considérés. Au 1er janvier 2004, 1 dollar canadien équivalait à 82,06 yens.

Étude de Moeremans et ses collaborateurs [2006]

AUTEUR/ PAYS/FINANCEMENT	DEVIS/HORIZON TEMPOREL/ PERSPECTIVE	POPULATION/ COMPARATEURS	MODÉLISATION/PARAMÈTRES DE COÛT	SCÉNARIOS	RÉSULTATS (RCEI)	CONCLUSION
Moeremans *et al.*, 2006 Belgique n.d.	Devis : ACU Coûts en euro par QALY gagné* Horizon temporel : à vie Perspective : Sociétale	Population†: Hémato-oncologie (LLA, LMA, LMC, LNH) Cancer du sein (transplantation de cellules souches) Chirurgie cardiaque (pontage coronarien) Comparateur : Plaquettes non traitées avec le procédé Intercept[MC]	Type de modèle : Arbre de décision Description du modèle : Le modèle considère le risque d'infection bactérienne, de VHC, de VHB, de VIH et de virus émergents Coûts inclus dans l'analyse‡ : - Coûts médicaux directs (Transfusion de concentrés plaquettaires d'aphérèse et mélange de concentrés plaquettaires / Inactivation des pathogènes / Traitement des complications relatives aux infections virales) - Coûts indirects (perte de productivité liée aux infections transmises lors de transfusion)	**<u>Scénario de base :</u>** Intercept[MC] + plaquettes c. plaquettes non traités (avec§ et sans pathogène émergent) **<u>Scénarios alternatifs :</u>** **Scénario 2 :** Scénario de base + élimination de la détection bactérienne (BacTAlert[MC]), prolongation de la durée de vie des plaquettes de 5 à 7 jours et élimination du test de la phosphatase alcaline pour les plaquettes provenant d'un seul donneur ainsi que l'irradiation gamma. **Scénario 3 :** Scénario 2 + bénéfices liés à l'élimination des TAAN et des tests de détection de la syphilis pour les plaquettes provenant d'un seul donneur.	**<u>Scénario de base :</u>** Sans pathogène émergent : 3 459 201 €/QALY à 195 364 €/QALY Avec pathogène émergent 1/100 000 : 3 355 308 €/QALY à 165 051 €/QALY Avec pathogène émergent 1/10 000 : 2 594 120 €/QALY (valeur maximale) Avec pathogène émergent 1/1 000 : 223 255 €/QALY (valeur maximale) Dominant à partir d'un risque de virus émergent de 1/1 074 **<u>Scénarios alternatifs :</u>** **Scénario 2 :** <u>Avec pathogène émergent 1/100 000 :</u> 2 143 435 €/QALY à 105 389 €/QALY Dominant à partir d'un risque de virus émergent de 1/1 697 **Scénario 3 :** <u>Avec pathogène émergent 1/100 000 :</u> 2 032 636 €/QALY 99 924 €/QALY Dominant à partir d'un risque de virus émergent de 1/1 791	Compte tenu des seuils de propension à payer actuellement utilisés en médecine transfusionnelle, l'introduction d'Intercept[MC] pourrait représenter une stratégie coût-efficace pour la préparation des plaquettes, et même dominante, en considérant l'émergence d'un nouveau pathogène dans le futur.

Abréviations : ACU : analyse coût-utilité; LLA : leucémie lymphoïde aigüe; LMA : leucémie myéloïde aigüe; LMC : leucémie myéloïde chronique; LNH : lymphome non-hodgkinien; n.d. : non disponible; QALY : année de vie gagnée pondérée par la qualité; RCEI : ratio coût-efficacité incrémental; TAAN : test d'amplification des acides nucléiques; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

*Les années de vie ont été pondérées par la qualité à partir de valeurs d'utilité obtenues de Dusheiko et Roberts, 1995.

† Représente la majorité des patients recevant des transfusions de plaquettes en Belgique.

‡ L'année à laquelle se rapportent les coûts de même que le taux d'actualisation des coûts futurs et des années de vie gagnée pondérée par la qualité de vie n'étaient pas spécifiés par les auteurs.

§ Pour les scénarios sans Intercept[MC], advenant l'émergence d'un nouveau pathogène, de nouveaux tests devraient être développés et déployés pour prévenir ce pathogène. Comme les auteurs ont émis l'hypothèse qu'Intercept[MC] était efficace à 100 % contre les pathogènes actuels et émergents, des bénéfices pourraient être observés dû à la non nécessité de développer ces tests. Par contre, les auteurs n'ont pas pris en compte ces bénéfices dans leur étude.

Étude de Postma et ses collaborateurs [2005]

AUTEUR/ PAYS/ FINANCEMENT	DEVIS/HORIZON TEMPOREL/ PERSPECTIVE	POPULATION/ COMPARATEURS	MODÉLISATION/PARAMÈTRES DE COÛT	SCÉNARIOS	RÉSULTATS (Coût net par année de vie gagnée)	CONCLUSION
Postma *et al.*, 2005 Pays-Bas Baxter Healthcare Corporation	Devis : ACE Coûts en euro par année de vie gagnée Horizon temporel : n.d.* Perspective : Sociétale	Population† : Cardiologie Hématologie Oncologie pédiatrique Comparateur : Plaquettes non traitées avec le procédé Intercept[MC]	Type de modèle : Arbre de décision / Modèle de Markov Description du modèle : L'arbre de décision considère le risque de sepsis, de VHC, de VHB, de VIH. Le modèle de Markov simule la survie après transfusion Coûts inclus dans l'analyse[‡] : - Coûts médicaux directs (Transfusion de concentrés plaquettaires / Inactivation des pathogènes / Traitement des complications relatives aux infections virales et à la sepsis) - Coûts indirects (perte de productivité liée aux infections transmises lors de transfusion)	**<u>Scénario de base :</u>** Intercept[MC] + plaquettes c. plaquettes non traitées Risque de sepsis modéré et une fatalité modérée Transfusion supplémentaire : 15 %, Année de vie gagnée actualisées Élimination de l'irradiation gamma **<u>Scénarios alternatifs :</u>** **Scénario 2 :** Scénario de base avec risque de sepsis plus élevé et fatalité moins élevée **Scénario 3 :** Scénario de base avec risque de sepsis moins élevé et fatalité plus élevée **Scénario 4 :** Scénario de base sans transfusion supplémentaire **Scénario 5 :** Scénario de base avec 30 % de transfusion supplémentaire **Scénario 6 :** Scénario de base sans actualisation des bénéfices	**<u>Scénario de base :</u>** 554 000 €/année de vie gagnée **<u>Scénarios alternatifs :</u>** **Scénario 2 :** 476 000 €/année de vie gagnée **Scénario 3 :** 682 700 €/année de vie gagnée **Scénario 4 :** 393 500 €/année de vie gagnée **Scénario 5 :** 961 500 €/année de vie gagnée **Scénario 6 :** 341 200 €/année de vie gagnée	Les auteurs ont conclu que l'introduction de l'inactivation des pathogènes pour les plaquettes était acceptable en termes de coûts par année de vie gagnée considérant les mesures déjà mises en place aux Pays-Bas pour prévenir les infections en médecine transfusionnelle.

Abréviations : ACE : analyse coût-efficacité; VHB : virus de l'hépatite B; VHC : virus de l'hépatite C; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

* L'horizon temporel de l'étude n'était pas précisé, bien que l'inclusion des taux de mortalité associés aux complications reliées à la transfusion et l'estimation des coûts sur la vie entière indiquent qu'un horizon temporel portant sur la vie entière des patients ait été adopté.

† Représente la majorité des patients recevant des transfusions de plaquettes au Pays-Bas.

‡ Les coûts étaient exprimés en euro 2003. Les coûts futurs et les années de vie gagnées ont été actualisés de 4 % par année. Des coûts supplémentaires de 10 % ont été attribués à la perte de rendement liée à Intercept[MC]. Les bénéfices liés à l'élimination du risque de transmission de pathogènes émergents n'étaient pas pris en compte de même.

ANNEXE M

Données et résultats de l'analyse d'impact budgétaire liés à l'ajout d'Intercept[MC] Blood System aux mesures de préventions actuellement utilisées par Héma-Québec

Tableau M-1 Coût de la technologie Intercept[MC]

INTERCEPT[MC]	PRIX UNITAIRE*
MACHINE	
Équipements	106 226,92 $
Maintenance	11 588,39 $
TROUSSE	
Intercept[MC] plasma	144,85 $
Intercept[MC] plaquettes simple	135,20 $
Intercept[MC] plaquettes double	164,17 $
AUTRES	
Solution additive	15,00 $
Raccordement stérile	3,17 $

*Prix pour l'année 2016 exprimés en dollars canadiens selon le taux de change en vigueur le 12 octobre 2016 (1 dollar américain = 1,33 dollars canadiens). Prix fournis par Cerus Corporation à Héma-Québec en 2011 et reconfirmés en 2013. Taux d'indexation de 2 % par année.

Tableau M-2 Coût des tests effectués chez Héma-Québec dont l'élimination potentielle est soutenue par la documentation scientifique suivant l'ajout d'Intercept[MC]

TYPE DE TEST	COÛT UNITAIRE*
Détection bactérienne†	30,26$
Irradiation gamma‡	1,52 $
Sérologie du CMV§	2,02 $
Pathogène émergent‖	3,74 $

Abréviation : CMV : Cytomégalovirus.

* Coûts en dollars canadiens et indexés de 2 % par année.

† Inclus les coûts en réactifs, matériels et en main-d'œuvre.

‡ Étiquette RAD-SURE

§Effectué sur 20 % des dons selon Héma-Québec. Inclus uniquement les coûts en réactifs

‖Basé sur l'expérience du virus du Nil occidental. Inclus les coûts en réactifs, matériels et en main-d'œuvre.

Tableau M-3 Volume de plaquettes prélevées par Héma-Québec en 2015-2016

	AN -1	AN 0	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Volume total (u) de plaquettes expédiées aux établissements de santé	41 459	42 495	43 557	44 646	45 762	46 906	48 079	49 281	50 513	51 776	53 071	54 398
Volume de plaquettes irradiées (39 % du volume total; en u)	16 169	16 573	16 987	17 412	17 847	18 293	18 751	19 220	19 700	20 193	20 698	21 215
Mélange de concentrés plaquettaires (u)	6 081	6 233	6 388	6 548	6 712	6 879	7 051	7 227	7 408	7 593	7 783	7 977
Volume de don correspondant à 1 concentré plaquettaire récolté d'un seul donneur par aphérèse lors du même don (u)	12 107	10 989	10 593	10 858	11 129	11 407	11 692	11 984	12 284	12 591	12 905	13 228
Volume de don correspondant à 2 concentrés plaquettaires récoltés d'un seul donneur par aphérèse lors du même don (u)	14 213	15 175	15 889	16 286	16 693	17 110	17 538	17 976	18 425	18 886	19 358	19 842

Abréviation : u : unités.

Tableau M-4 Coût d'utilisation d'Intercept[MC] pour le traitement des plaquettes

	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Amortissement et maintenance ($)*	**107 055**	**107 055**	**107 055**	**107 055**	**107 055**	**107 055**	**107 055**	**46 354**	**46 354**	**46 354**
Prix unitaire de la trousse - dispositif simple ($)	137,90	140,66	143,47	146,34	149,27	152,25	155,30	158,41	161,57	164,81
Coûts totaux ($)	**2 341 740**	**2 448 261**	**2 559 629**	**2 676 062**	**2 797 791**	**2 925 058**	**3 058 114**	**3 197 223**	**3 342 659**	**3 494 700**
Prix unitaire de la trousse -dispositif double ($)	167,45	170,80	174,22	177,70	181,26	184,88	188,58	192,35	196,20	200,12
Coûts totaux ($)	**2 660 697**	**2 781 728**	**2 908 264**	**3 040 556**	**3 178 866**	**3 323 467**	**3 474 646**	**3 632 702**	**3 797 947**	**3 970 800**
Prix unitaire de la solution additive ($)	15,30	15,61	15,92	16,24	16,56	16,89	17,23	17,57	17,93	18,28
Coûts totaux ($)	**502 919**	**525 795**	**549 713**	**574 719**	**600 862**	**628 194**	**656 769**	**686 644**	**717 879**	**750 541**
Main-d'œuvre supplémentaire à la transformation (3 ETP) ($)	**155 470**	**158 580**	**161 751**	**164 986**	**168 286**	**171 652**	**175 085**	**178 587**	**182 158**	**185 802**
Prix unitaire raccordements stériles ($)	3,23	3,30	3,36	3,43	3,50	3,57	3,64	3,71	3,79	3,86
Coûts totaux ($)	**106 283**	**111 118**	**116 173**	**121 457**	**126 982**	**132 758**	**138 797**	**145 111**	**151 712**	**158 614**
Prix unitaire main-d'œuvre supplémentaire à la qualification†	3,00	3,06	3,12	3,18	3,25	3,31	3,38	3,44	3,51	3,58
Coûts totaux main-d'œuvre supplémentaire à la qualification†	**79 415**	**83 027**	**86 804**	**90 752**	**94 881**	**99 197**	**103 709**	**108 426**	**113 359**	**118 518**
Autres coûts‡ ($)	**180 000**									
Coût Total ($)	**6 054 969**	**6 132 537**	**6 402 585**	**6 684 835**	**6 979 842**	**7 288 184**	**7 610 466**	**7 886 620**	**8 238 709**	**8 606 811**
Coût Total *(si sérologie CMV retirée)* ($)	**6 134 384**	**6 215 565**	**6 489 388**	**6 775 587**	**7 074 722**	**7 387 381**	**7 714 175**	**7 995 046**	**8 352 067**	**8 725 328**

Abréviations : CMV : Cytomégalovirus; ETP : équivalent temps plein.

* L'amortissement des équipements est projeté sur une période de 7 ans. Les coûts présentés pour les années subséquentes correspondent notamment à ceux associés à la maintenance des équipements.

† 3 minutes par prélèvement TH. Uniquement si la sérologie du CMV retirée.

‡Inclus : coûts en formation, coûts pour les locaux, coûts des soumissions à Santé Canada, coûts en contrôle qualité, coûts pour la validation et coûts pour l'équipement informatique

Tableau M-5 Volume de plasma[*] prélevé par Héma-Québec en 2015-2016

	AN -1	AN 0	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Volume total (u) de plasma expédié aux établissements de santé	33 438	33 438	33 438	33 438	33 438	33 438	33 438	33 438	33 438	33 438	33 438	33 438
Plasma « poolé » par 2	16 719	16 719	16 719	16 719	16 719	16 719	16 719	16 719	16 719	16 719	16 719	16 719

[*] Aucune irradiation gamma pour le plasma n'a été effectuée en 2015-2016 et aucune n'est prévue sur l'horizon temporel projeté

Tableau M-6 Coût d'utilisation d'Intercept[MC] pour le traitement du plasma

	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Amortissement et maintenance ($)	**107 055**	**107 055**	**107 055**	**107 055**	**107 055**	**107 055**	**107 055**	**46 354**	**46 354**	**46 354**
Prix unitaire trousse ($)	147,75	150,71	153,72	156,80	159,93	163,13	166,39	169,72	173,12	176,58
Coûts totaux ($)	**2 470 266**	**2 519 671**	**2 570 064**	**2 621 466**	**2 673 895**	**2 727 373**	**2 781 920**	**2 837 559**	**2 894 310**	**2 952 196**
Prix unitaire de la solution additive ($)	15,30	15,61	15,92	16,24	16,56	16,89	17,23	17,57	17,93	18,28
Coûts totaux ($)	**255 801**	**260 917**	**266 135**	**271 458**	**276 887**	**282 425**	**288 073**	**293 835**	**299 711**	**305 706**
Main-d'œuvre supplémentaire à la transformation (6 ETP) ($)	**310 941**	**317 160**	**323 503**	**329 973**	**336 572**	**343 304**	**350 170**	**357 173**	**364 317**	**371 603**
Prix unitaire raccordements stériles[*] ($)	3,23	3,30	3,36	3,43	3,50	3,57	3,64	3,71	3,79	3,86
Coûts totaux ($)	**162 178**	**165 421**	**168 730**	**172 104**	**175 546**	**179 057**	**182 638**	**186 291**	**190 017**	**193 817**
Autres coûts[†] ($)	**180 000**									
Coût Total ($)	**3 487 045**	**3 370 223**	**3 435 486**	**3 502 055**	**3 569 955**	**3 639 213**	**3 709 856**	**3 721 211**	**3 794 708**	**3 869 676**

Abréviation : ETP : équivalent temps complet.

[*] Nécessite 3 raccordements stériles par « pool »

[†] Inclus : coûts en formation, coûts pour les locaux, coûts de la soumission à Santé Canada, coûts en contrôle qualité, coûts pour la validation et coûts pour l'équipement informatique

Tableau M-7 Coûts liés à la détection bactérienne

	AN 0	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Coût unitaire par test ($)	30,26	30,87	31,48	32,11	32,75	33,41	34,08	34,76	35,45	36,16	36,89
Nombre de tests effectués*	32 396	32 870	33 692	34 534	35 397	36 281	37 188	38 117	39 070	40 046	41 047
Coût total ($)	980 303	1 014 554	1 060 705	1 108 954	1 159 399	1 212 138	1 267 276	1 324 922	1 385 191	1 448 201	1 514 091

* Correspond à la somme du volume de dons correspondant à 1 concentré et à 2 concentrés plaquettaires provenant d'un seul donneur par aphérèse lors du même don en plus du volume de mélange de concentrés plaquettaires

Tableau M-8 Coûts liés à l'irradiation gamma

	AN 0	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Coût unitaire par test ($)	1,52	1,55	1,58	1,61	1,65	1,68	1,71	1,75	1,78	1,82	1,85
Nombre de tests effectués*	16 573	16 987	17 412	17 847	18 293	18 751	19 220	19 700	20 193	20 698	21 215
Coût total ($)	25 191	26 354	27 553	28 807	30 118	31 488	32 921	34 419	35 985	37 623	39 335

* Correspond à 39 % du volume total (u) de plaquettes expédiées aux établissements de santé

Tableau M-9 Coûts liés à la sérologie du cytomégalovirus effectuée sur 20 % de l'inventaire

	AN 0	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Coût unitaire par test ($)	2,02	2,06	2,10	2,14	2,19	2,23	2,27	2,32	2,37	2,41	2,46
Nombre de test effectués*	5 233	5 296	5 429	5 564	5 703	5 846	5 992	6 142	6 295	6 453	6 614
Coût total ($)	10 699	10 913	11 409	11 928	12 471	13 038	13 631	14 251	14 899	15 577	16 286

* Correspond à 20 % de la somme du volume de dons correspondant à 1 concentré et à 2 concentrés plaquettaires provenant d'un seul donneur par aphérèse lors du même don.

Tableau M-10 Coûts liés à l'inactivation d'un pathogène émergent basé sur l'expérience du virus du Nil occidental

	AN 0	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Coût unitaire par test ($)	3,74	3,82	3,89	3,97	4,05	4,13	4,22	4,30	4,39	4,47	4,56
Nombre de test effectués*						29 230	29 960	30 709	31 477	32 263	33 070
Coût total ($)						120 808	126 304	132 049	138 056	144 335	150 904

* Correspond à la somme du volume de dons correspondant à 1 concentré et à 2 concentrés plaquettaires provenant d'un seul donneur par aphérèse lors du même don.

Tableau M-11 Analyse d'impact net pour les plaquettes

	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Scénario 1[*] : ajout sans élimination d'aucun test ($)	6 054 969	6 132 537	6 402 585	6 684 835	6 859 034	7 161 880	7 478 417	7 748 565	8 094 373	8 455 906
Scénario 2 : ajout avec élimination de la détection bactérienne ($)	5 040 415	5 071 833	5 293 630	5 525 436	5 646 896	5 894 604	6 153 495	6 363 374	6 646 172	6 941 815
Scénario 3 : scénario2 + élimination de l'irradiation gamma ($)	5 014 061	5 044 279	5 264 823	5 495 318	5 615 407	5 861 683	6 119 076	6 327 389	6 608 550	6 902 480
Scénario 4 : scénario 3 + élimination la sérologie du CMV ($)	5 082 562	5 115 897	5 339 699	5 573 600	5 697 250	5 947 249	6 208 534	6 420 916	6 706 331	7 004 711

Abréviation : CMV : Cytomégalovirus

[*] Considère la capacité d'Intercept[MC] à inactiver de potentiels pathogènes émergents

Tableau M-12 Analyse d'impact net pour le plasma

	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Scénario 1 : ajout sans élimination d'aucun test ($)	3 487 045	3 370 223	3 435 486	3 502 055	3 569 955	3 639 213	3 709 856	3 721 211	3 794 708	3 869 676

Tableau M-13 Analyse d'impact net pour les plaquettes et le plasma

	AN 1	AN 2	AN 3	AN 4	AN 5	AN 6	AN 7	AN 8	AN 9	AN 10
Scénario 1[*] : ajout sans élimination d'aucun test ($)	9 542 014	9 502 760	9 838 071	10 186 890	10 428 989	10 801 093	11 188 273	11 469 776	11 889 081	12 325 582
Plaquettes										
Scénario 2 : ajout avec élimination de la détection bactérienne ($)	8 527 460	8 442 056	8 729 116	9 027 491	9 216 851	9 533 817	9 863 351	10 084 585	10 440 880	10 811 491
Scénario 3 : scénario2 + élimination de l'irradiation gamma ($)	8 501 106	8 414 502	8 700 309	8 997 373	9 185 362	9 500 896	9 828 932	10 048 600	10 403 258	10 772 156
Scénario 4 : scénario 3 + élimination de la sérologie du CMV ($)	8 569 607	8 486 120	8 775 185	9 075 655	9 267 205	9 586 462	9 918 390	10 142 127	10 501 049	10 874 387

Abréviation : CMV : Cytomégalovirus

RÉFÉRENCES

Abonnenc M, Sonego G, Crettaz D, Aliotta A, Prudent M, Tissot JD, Lion N. In vitro study of platelet function confirms the contribution of the ultraviolet B (UVB) radiation in the lesions observed in riboflavin/UVB-treated platelet concentrates. Transfusion 2015a;55(9):2219-30.

Abonnenc M, Sonego G, Kaiser-Guignard J, Crettaz D, Prudent M, Tissot JD, Lion N. In vitro evaluation of pathogen-inactivated buffy coat-derived platelet concentrates during storage: Psoralen-based photochemical treatment step-by-step. Blood Transfus 2015b;13(2):255-64.

Adelaide Health Technology Assessment (AHTA). Technologies for the inactivation/reduction of pathogens in blood products. New and Emerging Health Technology Report. Brisbane, Australie : Health Policy Advisory Commttee on Technology Australia and New Zealand (HealthPACT); 2011. Disponible à : https://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/nehtr/WP030.pdf.

Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs (SaBTO). Pathogen inactivation of platelets. Report of the SaBTO Working Group. Londres, Angleterre : SaBTO; 2014. Disponible à : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/324354/SaBTO_platelets_report.pdf.

Agliastro RE, De Francisci G, Bonaccorso R, Spicola D, Ziino O, Arico M, D'Alia G. Clinical study in pediatric hemato-oncology patients: Efficacy of pathogen inactivated buffy coat platelets versus aphaeresis platelets. Transfusion 2006;49(9s):117a [abstract SP246].

Amato M, Schennach H, Astl M, Chen CY, Lin JS, Benjamin RJ, Nussbaumer W. Impact of platelet pathogen inactivation on blood component utilization and patient safety in a large Austrian Regional Medical Centre. Vox Sang 2017;112(1):47-55.

Aubry M, Richard V, Green J, Broult J, Musso D. Inactivation of Zika virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination. Transfusion 2016;56(1):33-40.

Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-6.

Bell CE, Botteman MF, Gao X, Weissfeld JL, Postma MJ, Pashos CL, et al. Cost-effectiveness of transfusion of platelet components prepared with pathogen inactivation treatment in the United States. Clin Ther 2003;25(9):2464-86.

Bost V, Chavarin P, Boussoulade F, Fabrigli P, Chabre C, Benamara H, et al. Independent evaluation of tolerance of therapeutic plasma inactivated by amotosalen-HCl-UVA (Intercept) over a 5-year period of extensive delivery. Vox Sang 2015;109(4):414-6.

Bost V, Odent-Malaure H, Chavarin P, Benamara H, Fabrigli P, Garraud O. A regional haemovigilance retrospective study of four types of therapeutic plasma in a ten-year survey period in France. Vox Sang 2013;104(4):337-41.

Bruchmüller I, Lösel R, Bugert P, Corash L, Lin L, Klüter H, Janetzko K. Effect of the psoralen-based photochemical pathogen inactivation on mitochondrial DNA in platelets. Platelets 2005;16(8):441-5.

Butler C, Doree C, Estcourt LJ, Trivella M, Hopewell S, Brunskill SJ, et al. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2013;(3):CD009072.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4th edition. Ottawa, ON : CADTH; 2017. Disponible à : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf.

Carvalho H, Alguero C, Santos M, de Sousa G, Trindade H, Seghatchian J. The combined effect of platelet storage media and intercept pathogen reduction technology on platelet activation/activability and cellular apoptosis/necrosis: Lisbon-RBS experience. Transfus Apher Sci 2006;34(2):187-92.

Cazenave JP. Inactivation photochimique des pathogènes des plaquettes et du plasma : cinq ans d'utilisation clinique de routine et d'hémovigilance. Vers un changement de paradigme de la sécurité en transfusion. Transfus Clin Biol 2011;18(2):53-61.

Cazenave JP, Isola H, Waller C, Mendel I, Kientz D, Laforêt M, et al. Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: Impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period. Transfusion 2011;51(3):622-9.

Cazenave JP, Waller C, Kientz D, Mendel I, Lin L, Jacquet M, et al. An active hemovigilance program characterizing the safety profile of 7483 transfusions with plasma components prepared with amotosalen and UVA photochemical treatment. Transfusion 2010;50(6):1210-9.

Cerus. Intercept Blood System™ for plasma. SPC 00374-AW. Concord, CA : Cerus Corporation; 2016b. Disponible à : http://www.intercept-canada.com/images/INTERCEPT-CANADA-PACKAGE_INSERT-PLASMA_21may16.pdf.

Cerus. Intercept® Blood System for platelets - Dual storage (DS) processing set. SPC 00336-AW, V3.1. Concord, CA : Cerus Corporation; 2016a. Disponible à : https://intercept-usa.com/images/resources/Package_Inserts/INTERCEPT_Blood_System_DS_Platelets_Package_Insert_v3.1-15MAR2016.pdf.

Ciaravi V, McCullough T, Dayan AD. Pharmacokinetic and toxicology assessment of INTERCEPT (S-59 and UVA treated) platelets. Hum Exp Toxicol 2001;20(10):533-50.

Ciaravino V, McCullough T, Cimino G, Sullivan T. Preclinical safety profile of plasma prepared using the INTERCEPT Blood System. Vox Sang 2003;85(3):171-82.

Cicchetti A, Berrino A, Casini M, Codella P, Facco G, Fiore A, et al. Health technology assessment of pathogen reduction technologies applied to plasma for clinical use. Blood Transfus 2016;14(4):287-386.

Cid J, Caballo C, Pino M, Galan AM, Martinez N, Escolar G, Diaz-Ricart M. Quantitative and qualitative analysis of coagulation factors in cryoprecipitate prepared from fresh-frozen plasma inactivated with amotosalen and ultraviolet A light. Transfusion 2013;53(3):600-5.

Cid J, Escolar G, Lozano M. Therapeutic efficacy of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation method: Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. Vox Sang 2012;103(4):322-30.

Cid J, Ramiro L, Martinez N, Palomo M, Magallon O, Claparols M, et al. Quantitative and qualitative analysis of proteins in fresh frozen plasma obtained from whole blood donations and prepared with two photochemical treatments. Transfus Apher Sci 2008;39(2):115-21.

Cinqualbre J, Kientz D, Remy E, Huang N, Corash L, Cazenave JP. Comparative effectiveness of plasma prepared with amotosalen-UVA pathogen inactivation and conventional plasma for support of liver transplantation. Transfusion 2015;55(7):1710-20.

Conlan MG, Stassinopoulos A, Garratty G, Wages D, Corash L, Wood L, et al. Antibody formation to S-303-treated RBCs in the setting of chronic RBC transfusion. Blood 2004;104(Suppl):112a-113a [abstract 382].

Cookson R et Dolan P. Principles of justice in health care rationing. J Med Ethics 2000;26(5):323-9.

Corash L, Lin JS, Sherman CD, Eiden J. Determination of acute lung injury after repeated platelet transfusions. Blood 2011;117(3):1014-20.

Custer B, Agapova M, Martinez RH. The cost-effectiveness of pathogen reduction technology as assessed using a multiple risk reduction model. Transfusion 2010;50(11):2461-73.

De Alarcon P, Benjamin R, Dugdale M, Kessler C, Shopnick R, Smith P, et al. Fresh frozen plasma prepared with amotosalen HCl (S-59) photochemical pathogen inactivation: Transfusion of patients with congenital coagulation factor deficiencies. Transfusion 2005;45(8):1362-72.

De Francisci G, Bonaccorso R, Bellavia D, D'Alia G, Fiandaca T, Giancana A, et al. Clinical trial on the use of pathogen inactivated platelets, with Helinx technology, in cardio paediatric surgery and cirrhotic patients. Transfusion 2004;44(s1):17A [abstract S48-0301].

De Valensart N, Rapaille A, Goossenaerts E, Sondag-Thull D, Deneys V. Study of coagulation function in thawed apheresis plasma for photochemical treatment by amotosalen and UVA. Vox Sang 2009;96(3):213-8.

Eastman RT, Barrett LK, Dupuis K, Buckner FS, Van Voorhis WC. Leishmania inactivation in human pheresis platelets by a psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength ultraviolet irradiation. Transfusion 2005;45(9):1459-63.

Giroux MT. Cadre de référence aux délibérations du Comité concernant la sécurité transfusionnelle et l'évaluation des risques. Québec, Qc : Comité d'hémovigilance du Québec; 2009. Disponible à : http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documents/biovigilance/avis/Lettre_Tremblay-Bolduc_Avis_CadredeReference_27-04-2009.pdf.

Gowland P, Fontana S, Stolz M, Andina N, Niederhauser C. Parvovirus B19 passive transmission by transfusion of Intercept® blood system-treated platelet concentrate. Transfus Med Hemother 2016;43(3):198-202.

Grellier P, Benach J, Labaied M, Charneau S, Gil H, Monsalve G, et al. Photochemical inactivation with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light of Plasmodium and Babesia in platelet and plasma components. Transfusion 2008;48(8):1676-84.

Groupe CSA. CAN/CSA-Z902-F15 - Sang et produits sanguins labiles. Norme nationale du Canada. Toronto, ON : Groupe CSA; 2015. Disponible à : http://shop.csa.ca/fr/canada/blood-and-blood-components/z902-15/invt/27020812015.

Hacquard M, Lecompte T, Belcour B, Geschier C, Jacquot C, Jacquot E, Schneider T. Evaluation of the hemostatic potential including thrombin generation of three different therapeutic pathogen-reduced plasmas. Vox Sang 2012;102(4):354-61.

Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Osselaer JC, Cognasse F, Garraud O. Amotosalen-HCl-UVA pathogen reduction does not alter poststorage metabolism of soluble CD40 ligand, Ox40 ligand and interkeukin-27, the cytokines that generally associate with serious adverse events. Vox Sang 2015;108(2):205-7.

Hauser L, Roque-Afonso AM, Beylouné A, Simonet M, Deau Fischer B, Burin des Roziers N, et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. Blood 2014;123(5):796-7.

Haute Autorité de Santé (HAS). Transfusion de plaquettes : produits, indications. Méthode Recommandations pour la pratique clinique. Saint-Denis La Plaine, France : HAS, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM); 2015. Disponible à : http://hemovigilance-cncrh.fr/www2/Indicat/plaquettes/Transfu%20plaquettes_Produits-Indications_Argumentaire_2015_10_11.pdf.

Health Council of the Netherlands. Pathogen reduction in blood products. La Haye, Pays-Bas : Health Council of the Netherlands; 2003. Disponible à : https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/Pathogen_inactivation.pdf.

Hechler B, Ohlmann P, Chafey P, Ravanat C, Eckly A, Maurer E, et al. Preserved functional and biochemical characteristics of platelet components prepared with amotosalen and ultraviolet A for pathogen inactivation. Transfusion 2013;53(6):1187-200.

Héma-Québec. Rapport annuel 2015-2016 : une année de transformation. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2016. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/RA-2015-2016/HQ_RA_2015-2016_FR-3.pdf.

Héma-Québec. Notice d'accompagnement portant sur les produits sanguins labiles. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2015. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/publications/SPE-00175%5B3%5D_C16075_LIVRET_HEMA_FR_web.pdf.

Héma-Québec. Risque de transmission des infections virales par la transfusion attribuable à la période muette. Circulaire HQ-13-018. Saint-Laurent, Qc : Héma-Québec; 2013. Disponible à : https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/13-018.pdf.

Henschler R, Seifried E, Mufti N. Development of the S-303 pathogen inactivation technology for red blood cell concentrates. Transfus Med Hemother 2011;38(1):33-42.

Infanti L, Stebler C, Job S, Ruesch M, Gratwohl A, Irsch J, et al. Pathogen-inactivation of platelet components with the INTERCEPT Blood System™: A cohort study. Transfus Apher Sci 2011;45(2):175-81.

Irsch J et Lin L. Pathogen inactivation of platelet and plasma blood components for transfusion using the INTERCEPT Blood System™. Transfus Med Hemother 2011;38(1):19-31.

Irsch J, Pinkoski L, Corash L, Lin L. INTERCEPT plasma: Comparability with conventional fresh-frozen plasma based on coagulation function – an in vitro analysis. Vox Sang 2010;98(1):47-55.

Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchon JP. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. Transfusion 2003;43(6):721-9.

Janetzko K, Cazenave JP, Klüter H, Kientz D, Michel M, Beris P, et al. Therapeutic efficacy and safety of photochemically treated apheresis platelets processed with an optimized integrated set. Transfusion 2005;45(9):1443-52.

Janetzko K, Lin L, Eichler H, Mayaudon V, Flament J, Klüter H. Implementation of the INTERCEPT Blood System for Platelets into routine blood bank manufacturing procedures: Evaluation of apheresis platelets. Vox Sang 2004;86(4):239-45.

Jansen GA, van Vliet HH, Vermeij H, Beckers EA, Leebeek FW, Sonneveld P, van Rhenen DJ. Functional characteristics of photochemically treated platelets. Transfusion 2004;44(3):313-9.

Johnson L, Loh YS, Kwok M, Marks DC. In vitro assessment of buffy-coat derived platelet components suspended in SSP+ treated with the INTERCEPT Blood System. Transfus Med 2013;23(2):121-9.

Kaiser-Guignard J, Canellini G, Lion N, Abonnenc M, Osselaer JC, Tissot JD. The clinical and biological impact of new pathogen inactivation technologies on platelet concentrates. Blood Rev 2014;28(6):235-41.

Kerkhoffs JL, van Putten WL, Novotny VM, Te Boekhorst PA, Schipperus MR, Zwaginga JJ, et al. Clinical effectiveness of leucoreduced, pooled donor platelet concentrates, stored in plasma or additive solution with and without pathogen reduction. Br J Haematol 2010;150(2):209-17.

Kleinman S, Reed W, Stassinopoulos A. A patient-oriented risk-benefit analysis of pathogen-inactivated blood components: Application to apheresis platelets in the United States. Transfusion 2013;53(7):1603-18.

Knutson F, Osselaer J, Pierelli L, Lozano M, Cid J, Tardivel R, et al. A prospective, active haemovigilance study with combined cohort analysis of 19,175 transfusions of platelet components prepared with amotosalen-UVA photochemical treatment. Vox Sang 2015;109(4):343-52.

Knutson F, Alfonso R, Dupuis K, Mayaudon V, Lin L, Corash L, Hogman CF. Photochemical inactivation of bacteria and HIV in buffy-coat-derived platelet concentrates under conditions that preserve in vitro platelet function. Vox Sang 2000;78(4):209-16.

Kwon SY, Kim IS, Bae JE, Kang JW, Cho YJ, Cho NS, Lee SW. Pathogen inactivation efficacy of Mirasol PRT System and Intercept Blood System for non-leucoreduced platelet-rich plasma-derived platelets suspended in plasma. Vox Sang 2014;107(3):254-60.

Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ 1992;146(4):473-81.

Lin L, Conlan MG, Tessman J, Cimino G, Porter S. Amotosalen interactions with platelet and plasma components: Absence of neoantigen formation after photochemical treatment. Transfusion 2005a;45(10):1610-20.

Lin L, Hanson CV, Alter HJ, Jauvin V, Bernard KA, Murthy KK, et al. Inactivation of viruses in platelet concentrates by photochemical treatment with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. Transfusion 2005b;45(4):580-90.

Lozano M et Cid J. Analysis of reasons for not implementing pathogen inactivation for platelet concentrates. Transfus Clin Biol 2013;20(2):158-64.

Lozano M, Knutson F, Tardivel R, Cid J, Maymo RM, Lof H, et al. A multi-centre study of therapeutic efficacy and safety of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation stored for 6 or 7 d prior to transfusion. Br J Haematol 2011;153(3):393-401.

Lozano M, Galan A, Mazzara R, Corash L, Escolar G. Leukoreduced buffy coat-derived platelet concentrates photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light stored up to 7 days: Assessment of hemostatic function under flow conditions. Transfusion 2007;47(4):666-71.

McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, Slichter SJ, Pineda A, Snyder E, et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: The SPRINT Trial. Blood 2004;104(5):1534-41.

Ministry of Health Malaysia. Pathogen inactivation in donated blood. Putrajaya, Malaisie : Health Technology Assessment Section, Medical Development Division, Ministry of Health Malaysia; 2010. Disponible à : http://www.moh.gov.my/index.php/database_stores/attach_download/347/131.

Mintz PD et Wehrli G. Irradiation eradication and pathogen reduction. Ceasing cesium irradiation of blood products. Bone Marrow Transplant 2009;44(4):205-11.

Mintz PD, Bass NM, Petz LD, Steadman R, Streiff M, McCullough J, et al. Photochemically treated fresh frozen plasma for transfusion of patients with acquired coagulopathy of liver disease. Blood 2006a;107(9):3753-60.

Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, Goodnough LT, Hillyer C, Kessler C, et al. A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. Transfusion 2006b;46(10):1693-704.

Mirasol Clinical Evaluation Study Group. A randomized controlled clinical trial evaluating the performance and safety of platelets treated with MIRASOL pathogen reduction technology. Transfusion 2010;50(11):2362-75.

Moeremans K, Warie H, Annemans L. Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium. Transfus Med 2006;16(1):17-30.

Mufti NA, Erickson AC, North AK, Hanson D, Sawyer L, Corash LM, Lin L. Treatment of whole blood (WB) and red blood cells (RBC) with S-303 inactivates pathogens and retains in vitro quality of stored RBC. Biologicals 2010;38(1):14-9.

Mujoomdar M, Clark M, Cunningham J. Pathogen reduction technologies for blood products: A review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines. Health Technology Inquiry Service (HTIS). Ottawa, ON : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2009. Disponible à : https://www.cadth.ca/media/pdf/L0134_Pathogen_Reduction_Technologies_final.pdf.

Müller TH, Montag T, Seltsam AW. Laboratory evaluation of the effectiveness of pathogen reduction procedures for bacteria. Transfus Med Hemother 2011;38(4):242-50.

Mundt JM, Rouse L, Van den Bossche J, Goodrich RP. Chemical and biological mechanisms of pathogen reduction technologies. Photochem Photobiol 2014;90(5):957-64.

Murphy S, Snyder E, Cable R, Slichter SJ, Strauss RG, McCullough J, et al. Platelet dose consistency and its effect on the number of platelet transfusions for support of thrombocytopenia: An analysis of the SPRINT trial of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light. Transfusion 2006;46(1):24-33.

Murphy WG. Pathogen reduction: State of reflection in Ireland. Transfus Clin Biol 2011;18(4):488-90.

Musso D, Richard V, Broult J, Cao-Lormeau VM. Inactivation of dengue virus in plasma with amotosalen and ultraviolet A illumination. Transfusion 2014;54(11):2924-30.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guide to the methods of technology appraisal 2013. Londres, Angleterre : NICE; 2013. Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781.

Navarro L, Lozano M, Puig L, Almazan C. Amotosalen (Intercept) for the inactivation of pathogens for transfusion therapy. Barcelone, Espagne : Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA); 2009.

Nawej KI et Lambert G. Les incidents et accidents transfusionnels signalés au système d'hémovigilance du Québec en 2013. Rapport de surveillance. Québec, Qc : Institut national de santé publique du Québec (INSPQ); 2016. Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2203_accidents_transfusionnels_systeme_hemovigilance.pdf.

Nussbaumer W, Amato M, Schennach H, Astl M, Chen CY, Lin JS, et al. Patient outcomes and amotosalen/UVA-treated platelet utilization in massively transfused patients. Vox Sang 2017;112(3):249-56.

Nussbaumer W, Allerstorfer D, Grabmer C, Rheinschmidt M, Lin L, Schonitzer D, Lass-Florl C. Prevention of transfusion of platelet components contaminated with low levels of bacteria: A comparison of bacteria culture and pathogen inactivation methods. Transfusion 2007;47(7):1125-33.

Ohlmann P, Hechler B, Chafey P, Ravanat C, Isola H, Wiesel ML, et al. Hemostatic properties and protein expression profile of therapeutic apheresis plasma treated with amotosalen and ultraviolet A for pathogen inactivation. Transfusion 2016;56(9):2239-47.

Osman A, Hitzler WE, Ameur A, Provost P. Differential expression analysis by RNA-Seq reveals perturbations in the platelet mRNA transcriptome triggered by pathogen reduction systems. PLoS One 2015a;10(7):e0133070.

Osman A, Hitzler WE, Meyer CU, Landry P, Corduan A, Laffont B, et al. Effects of pathogen reduction systems on platelet microRNAs, mRNAs, activation, and function. Platelets 2015b;26(2):154-63.

Osselaer JC, Doyen C, Defoin L, Debry C, Goffaux M, Messe N, et al. Universal adoption of pathogen inactivation of platelet components: Impact on platelet and red blood cell component use. Transfusion 2009;49(7):1412-22.

Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont M, Garraud O, Hidajat M, Barbolla L, et al. An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. Vox Sang 2008a;94(4):315-23.

Osselaer JC, Messe N, Hervig T, Bueno J, Castro E, Espinosa A, et al. A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusions with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. Transfusion 2008b;48(6):1061-71.

Picker SM, Oustianskaia L, Schneider V, Gathof BS. Annexin V release and transmembrane mitochondrial potential during storage of apheresis-derived platelets treated for pathogen reduction. Transfus Med Hemother 2010;37(1):7-12.

Picker SM, Oustianskaia L, Schneider V, Gathof BS. Functional characteristics of apheresis-derived platelets treated with ultraviolet light combined with either amotosalen-HCl (S-59) or riboflavin (vitamin B2) for pathogen-reduction. Vox Sang 2009a;97(1):26-33.

Picker SM, Schneider V, Oustianskaia L, Gathof BS. Cell viability during platelet storage in correlation to cellular metabolism after different pathogen reduction technologies. Transfusion 2009b;49(11):2311-8.

Picker SM, Speer R, Gathof BS. Functional characteristics of buffy-coat PLTs photochemically treated with amotosalen-HCl for pathogen inactivation. Transfusion 2004;44(3):320-9.

Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Couroucé AM. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. Transfusion 2002;42(8):980-8.

Pinna D, Sampson-Johannes A, Clementi M, Poli G, Rossini S, Lin L, Vicenzi E. Amotosalen photochemical inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus in human platelet concentrates. Transfus Med 2005;15(4):269-76.

Postma MJ, van Hulst M, De Wolf JT, Botteman M, Staginnus U. Cost-effectiveness of pathogen inactivation for platelet transfusions in the Netherlands. Transfus Med 2005;15(5):379-87.

Prokopchuk-Gauk O et Solh Z. Chapitre 15 - Composants sanguins négatifs pour les anti-CMV, irradiés et lavés. Dans : Guide de la pratique transfusionnelle. Ottawa, ON : Société canadienne du sang; 2017. Disponible à : https://professionaleducation.blood.ca/fr/transfusion/guide-clinique/composants-sanguins-negatifs-pour-les-anti-cmv-irradies-et-laves.

Rebulla P, Vaglio S, Beccaria F, Bonfichi M, Carella A, Chiurazzi F, et al. Clinical effectiveness of platelets in additive solution treated with two commercial pathogen-reduction technologies. Transfusion 2017;57(5):1171-83.

Roback JD, Conlan M, Drew WL, Ljungman P, Nichols WG, Preiksaitis JK. The role of photochemical treatment with amotosalen and UV-A light in the prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infections. Transfus Med Rev 2006;20(1):45-56.

Sandgren P et Diedrich B. Pathogen inactivation of double-dose buffy-coat platelet concentrates photochemically treated with amotosalen and UVA light: Preservation of in vitro function. Vox Sang 2015;108(4):340-9.

Sawyer L, Hanson D, Castro G, Luckett W, Dubensky TW Jr, Stassinopoulos A. Inactivation of parvovirus B19 in human platelet concentrates by treatment with amotosalen and ultraviolet A illumination. Transfusion 2007;47(6):1062-70.

Schlenke P, Hagenah W, Irsch J, Sundin D, Corash L, Lin L, et al. Safety and clinical efficacy of platelet components prepared with pathogen inactivation in routine use for thrombocytopenic patients. Ann Hematol 2011;90(12):1457-65.

Schlenke P, Hervig T, Isola H, Wiesel ML, Kientz D, Pinkoski L, et al. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and UVA light: Process validation in three European blood centers. Transfusion 2008;48(4):697-705.

Schmidt M, Hourfar MK, Sireis W, Pfeiffer U, Göttig S, Kempf VA, et al. Evaluation of the effectiveness of a pathogen inactivation technology against clinically relevant transfusion-transmitted bacterial strains. Transfusion 2015;55(9):2104-12.

Sigle JP, Infanti L, Studt JD, Martinez M, Stern M, Gratwohl A, et al. Comparison of transfusion efficacy of amotosalen-based pathogen-reduced platelet components and gamma-irradiated platelet components. Transfusion 2013;53(8):1788-97.

Simonsen AC, Johansson PI, Conlan MG, Jacquet M, Lin JS, Junge K, et al. Transfusion of 7-day-old amotosalen photochemically treated buffy-coat platelets to patients with thrombocytopenia: A pilot study. Transfusion 2006;46(3):424-33.

Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS, Dupuis KW, Hsu JC, Lin L, Corash L. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. Transfusion 2006;46(7):1168-77.

Slichter SJ, Raife TJ, Davis K, Rheinschmidt M, Buchholz DH, Corash L, Conlan MG. Platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light correct prolonged bleeding times in patients with thrombocytopenia. Transfusion 2006;46(5):731-40.

Snyder E, McCullough J, Slichter SJ, Strauss RG, Lopez-Plaza I, Lin JS, et al. Clinical safety of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light for pathogen inactivation: The SPRINT trial. Transfusion 2005;45(12):1864-75.

Société canadienne du sang. Des rouages complexes : rapport annuel 2015-2106. Ottawa, ON : Société canadienne du sang; 2016. Disponible à : http://itsinyoutogive.ca/Annual/2016/_resources/pdf/MainReport-Fr.pdf (consulté le 7 juin 2016).

Spradbrow J, Cohen R, Lin Y, Armali C, Collins A, Cserti-Gazdewich C, et al. Evaluating appropriate red blood cell transfusions: A quality audit at 10 Ontario hospitals to determine the optimal measure for assessing appropriateness. Transfusion 2016;56(10):2466-76.

Staginnus U et Corash L. Economics of pathogen inactivation technology for platelet concentrates in Japan. Int J Hematol 2004;80(4):317-24.

Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzel PS, Gregory KR, Dodd RY. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. Transfusion 2009;49(Suppl 2):1S-29S.

Tan LK, Lam S, Low SL, Tan FH, Ng LC, Teo D. Evaluation of pathogen reduction systems to inactivate dengue and chikungunya viruses in apheresis platelets suspended in plasma. Advances in Infectious Diseases 2013;3(1):1-9.

Thiele T, Sablewski A, Iuga C, Bakchoul T, Bente A, Gorg S, et al. Profiling alterations in platelets induced by Amotosalen/UVA pathogen reduction and gamma irradiation - a LC-ESI-MS/MS-based proteomics approach. Blood Transfus 2012;10(Suppl 2):s63-s70.

Tice RR, Gatehouse D, Kirkland D, Speit G. The pathogen reduction treatment of platelets with S-59 HCl (Amotosalen) plus ultraviolet A light: Genotoxicity profile and hazard assessment. Mutat Res 2007;630(1-2):50-68.

Tsetsarkin KA, Sampson-Johannes A, Sawyer L, Kinsey J, Higgs S, Vanlandingham DL. Photochemical inactivation of chikungunya virus in human apheresis platelet components by amotosalen and UVA light. Am J Trop Med Hyg 2013;88(6):1163-9.

Tynngard N, Johansson BM, Lindahl TL, Berlin G, Hansson M. Effects of intercept pathogen inactivation on platelet function as analysed by free oscillation rheometry. Transfus Apher Sci 2008;38(1):85-8.

Vamvakas EC. Meta-analysis of the studies of bleeding complications of platelets pathogen-reduced with the Intercept system. Vox Sang 2012;102(4):302-16.

Vamvakas EC. Meta-analysis of the randomized controlled trials of the hemostatic efficacy and capacity of pathogen-reduced platelets. Transfusion 2011;51(5):1058-71.

Van Hulst M, de Wolf JT, Staginnus U, Ruitenberg EJ, Postma MJ. Pharmaco-economics of blood transfusion safety: Review of the available evidence. Vox Sang 2002;83(2):146-55.

Van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Klüter H, et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: The euroSPRITE trial. Blood 2003;101(6):2426-33.

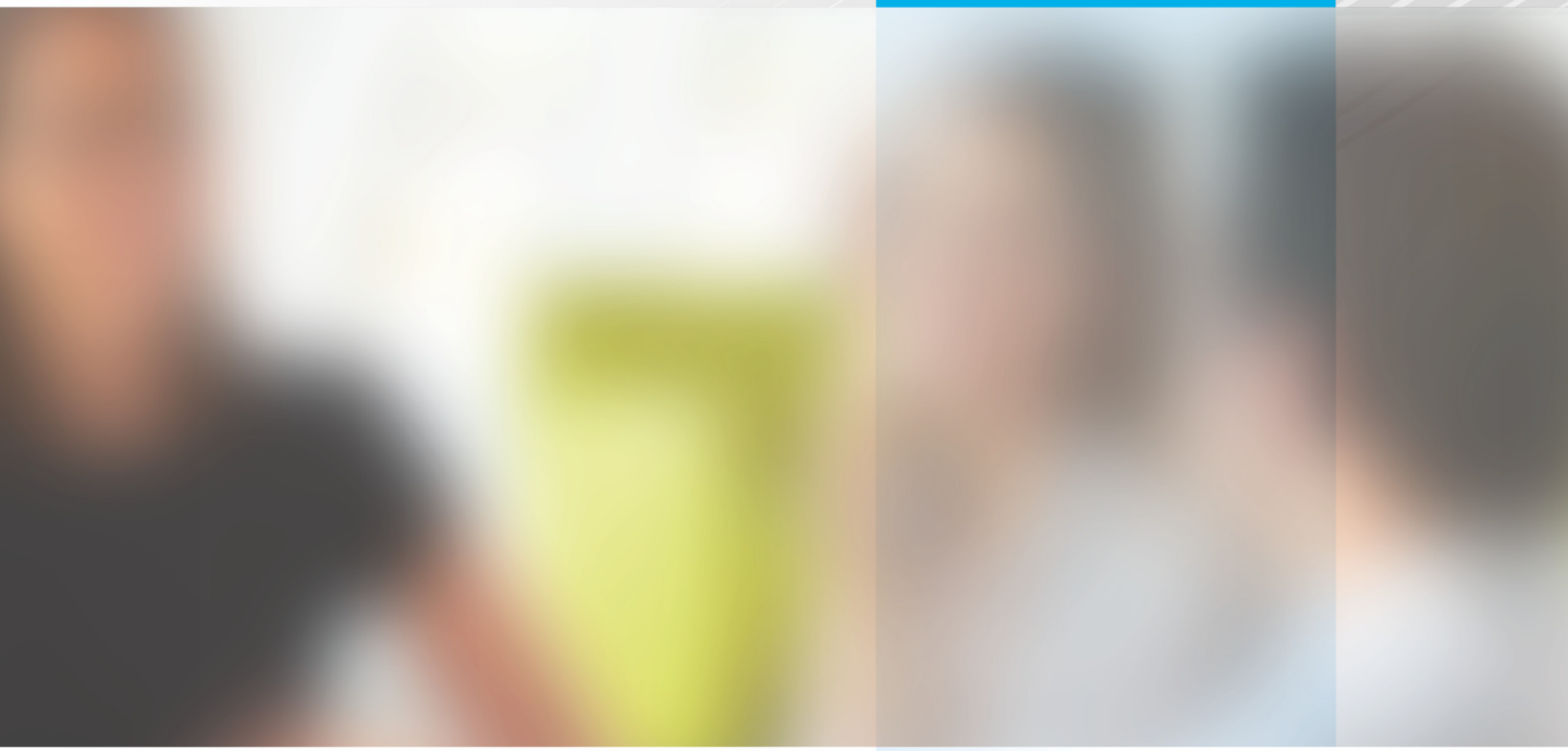
Van Rhenen DJ, Vermeij J, Mayaudon V, Hind C, Lin L, Corash L. Functional characteristics of S-59 photochemically treated platelet concentrates derived from buffy coats. Vox Sang 2000;79(4):206-14.

Van Voorhis WC, Barrett LK, Eastman RT, Alfonso R, Dupuis K. Trypanosoma cruzi inactivation in human platelet concentrates and plasma by a psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength UV. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(2):475-9.

Wagner SJ, Skripchenko A, Myrup A, Awatefe H, Thompson-Montgomery D, Moroff G, et al. Evaluation of in vitro storage properties of prestorage pooled whole blood-derived platelets suspended in 100 percent plasma and treated with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. Transfusion 2009;49(4):704-10.

Winter KM, Johnson L, Kwok M, Vidovic D, Hyland RA, Mufti N, et al. Red blood cell in vitro quality and function is maintained after S-303 pathogen inactivation treatment. Transfusion 2014;54(7):1798-807.

World Health Organization (WHO). WHO Guideline on estimation of residual risk of HIV, HBV or HCV infections via cellular blood components and plasma. Genève, Suisse : WHO; 2016. Disponible à : http://www.who.int/biologicals/expert_committee/Residual_Risk_Guidelines_final.pdf.



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec