

COMPTE RENDU
Rencontre extraordinaire du
Comité de biovigilance
au sujet des
technologies d'inactivation des pathogènes

TENUE par conférence téléphonique
Le mercredi 26 octobre 2016
De 15 h 30 à 17 h 45

Tel qu'adopté le 19 janvier 2017

Membres présents :

Monsieur Daniel Tremblay, président
Maître Michel T. Giroux, vice-président
Docteure Louise Deschênes
Docteur Gilles Lambert
Monsieur François Laroche
Docteur Vincent Laroche
Monsieur Donald Murphy
Docteure Patricia Pelletier
Docteure Nancy Robitaille
Madame Anna Urbanek

Membres absents :

Docteure Mona Beaunoyer
Docteure Marianne Lavoie

Les observateurs sont absents pour cette rencontre à huis clos :

Docteur Gilles Delage, Héma-Québec
Docteur Yves Jalbert, Direction de la biovigilance et de la biologie médicale,
ministère de la Santé et des Services sociaux

Secrétaire :

Monsieur Martin Gauthier, Direction de la biovigilance et de la biologie médicale,
ministère de la Santé et des Services sociaux

1. DÉCLARATION RELATIVE AUX CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucune déclaration relative aux conflits d'intérêts n'est effectuée pour le sujet traité lors de la rencontre (inactivation des pathogènes).

2. RAPPEL DE L'OBJECTIF DE LA RENCONTRE

Le Comité est invité à se prononcer sur la mise en place de la technologie Intercept_{mc} pour l'inactivation des pathogènes dans le plasma et les plaquettes. Cette technologie a été approuvée par Santé Canada pour le plasma. Le dossier est à l'étude pour les plaquettes. La position du Comité pourrait mener à la rédaction d'un avis au ministre.

On rappelle que cette rencontre a lieu à huis clos et qu'on a donc exclu les observateurs du ministère de la Santé et des Services sociaux et d'Héma-Québec des discussions. M. Martin Gauthier est présent pour agir à titre de secrétaire, mais il n'interviendra pas dans les discussions.

3. HISTORIQUE : INTERVENTIONS D'HÉMA-QUÉBEC ET DE SANTÉ CANADA

M. Daniel Tremblay fait un historique rapide du dossier de l'inactivation des pathogènes au Comité de biovigilance. Il rappelle les jalons importants du dossier. Les premières discussions sur ces technologies ont eu lieu en 2005. L'homologation de la technologie Intercept_{mc} de la compagnie Cerus en 2016 justifie une prise de position du Comité. La Direction de la biovigilance et de la biologie médicale (DBBM) doit approuver sous peu le budget 2017-2018 d'Héma-Québec. La position exprimée par le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle et par le Comité de biovigilance lui permettra de prendre une décision sur le financement de l'inactivation des pathogènes.

4. DÉMARCHES UTILISÉES POUR LES DÉLIBÉRATIONS

La démarche utilisée pour tenir les délibérations s'appuie sur une série de questions élaborées pour l'évaluation du risque ainsi que sur le document de travail à usage restreint de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

A. L'APPROCHE PRATIQUE

M. Daniel Tremblay dépose le document de travail qui émane du *Cadre de référence aux délibérations du Comité concernant la sécurité transfusionnelle et l'évaluation des risques* que le Comité a adopté en 2009. Ce document tente de traduire le document plus exhaustif en un outil pratique pour l'évaluation des risques. Ce document servira à encadrer les discussions de la rencontre pour se prononcer sur l'inactivation des pathogènes.

B. LE RAPPORT DE L'INESSS

On rappelle les six questions spécifiques soumises à l'INESSS. Les réponses fournies permettront au Comité de se positionner sur deux questions globales :

- Est-ce que le Québec devrait introduire la technologie Intercept_{mc} pour les produits sanguins labiles?
- Est-ce que l'investissement dans des technologies d'inactivation des pathogènes est le meilleur choix pour améliorer la sécurité des produits sanguins labiles compte tenu de la disponibilité des ressources dans le réseau de la santé?

5. APPROCHE PRATIQUE DU CADRE DE RÉFÉRENCE AUX DÉLIBÉRATIONS (CRITÈRES À CONSIDÉRER)

A. FRÉQUENCE ET SÉVÉRITÉ DU PROBLÈME À ÉVITER

Situation actuelle des pathogènes et les mesures déjà en place : le temps restreint pour étudier le dossier n'a pas permis de faire une analyse très exhaustive de cet élément. Les données d'Héma-Québec de 2013 démontrent que malgré les mesures en place, un risque résiduel de transmission d'agents infectieux demeure. Ces risques demeurent relativement bas (VIH : 1/30 millions de transfusions, Hépatite B : 1/950 000 transfusions, Hépatite C : 1/35 millions de transfusions, HTLV I/II : 1/5 millions de transfusions). L'inactivation des pathogènes ajouterait une barrière qui permettrait d'éliminer le risque relié à la période muette de l'infection pour certains agents infectieux.

Appréhension relative à une augmentation des risques : on présume que dans le futur (moyen ou long terme), il pourrait y avoir une augmentation de transmission d'agents infectieux par des vecteurs tels les arthropodes, et que ceux-ci représentent un risque pour la transfusion. L'inactivation pourrait prévenir la transmission de certains de ces agents. Elle permettrait aussi possiblement d'assurer la sécurité d'approvisionnement en évitant l'exclusion des donneurs ayant voyagé dans des régions où des risques émergents sont présents. Jusqu'à maintenant, Héma-Québec n'a jamais fait face à un problème d'approvisionnement lié à l'exclusion d'une trop grande proportion de donneurs. Ceci n'est cependant pas garant du futur.

Risque évité avec l'implantation de cette mesure : la diminution des risques reliés à la transmission d'agents infectieux peut sembler marginale considérant les risques déjà très bas. L'inactivation sera bientôt possible au Canada pour le plasma et les plaquettes (dès l'homologation par Santé Canada), mais pas pour les culots globulaires. Puisque plusieurs patients recevant du plasma ou des plaquettes sont transfusés avec des culots globulaires, la mise en place de la technologie pour deux catégories de produits n'apparaît pas aussi intéressante. En effet, la protection supplémentaire face à un pathogène émergent ne serait pas complète.

De plus, d'un point de vue pharmacoéconomique, l'inactivation des pathogènes permettrait d'économiser très peu de coûts puisque la plupart des tests ou mesures devraient être maintenus pour assurer la sécurité des culots globulaires.

B. QUALITÉ DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES SUR L'INACTIVATION DES PATHOGÈNES

Les membres soulignent l'exhaustivité du travail réalisé par l'INESSS. Ils mentionnent cependant que des éléments clés de l'analyse sont manquants tels que le degré d'innocuité du produit et les risques de toxicité à long terme de l'amotosalen. Il a également été relevé que les études référées sont peu nombreuses ou touchent peu de patients.

Ils précisent qu'un travail reste à faire pour mieux résumer les éléments pertinents, répondre aux questions soumisees et conclure sur le sujet. Le tableau 50 synthétise malgré tout l'information pertinente.

C. EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DE LA MESURE

Dre Patricia Pelletier résume le procédé d'inactivation des pathogènes utilisé par la technologie Intercept_{mc}. L'amotosalen (un psoralène synthétique) est introduit dans le produit. Il s'intercale dans la structure de l'ADN ou de l'ARN. Lorsque le produit est soumis aux rayons UVA, l'amotosalen forme des liaisons dans les acides nucléiques pour empêcher la réplication des agents pathogènes. Le procédé implique finalement le retrait d'amotosalen et d'autres photoproduits par un dispositif d'adsorption.

Le procédé inactive la plupart des agents connus de 4 à 6 log₁₀. Certains virus non enveloppés et spores ont démontré une résistance au procédé d'inactivation des pathogènes. D'ailleurs, deux cas de transmission de l'hépatite E par transfusion de plasma traité par Intercept_{mc} ont d'ailleurs été documentés.

L'inactivation des pathogènes présente ou pourrait présenter certains des **avantages** suivants : rétention de donneurs qui ont voyagé dans des régions où un pathogène présente un risque accru, élimination de l'irradiation des produits, élimination de certains tests (dont ceux pour la syphilis, pour identifier les produits anti-CMV négatifs, etc.), élimination de la culture bactérienne (bien que la validité devrait être questionnée pour s'assurer que ceci s'applique également aux plaquettes de 7 jours), etc.

Cette technologie présente aussi certains **inconvénients** : diminution de certaines protéines dans le produit final (qui diminue l'efficacité des certains produits labiles et exige potentiellement l'administration d'une plus grande quantité de poches à certains patients), présence d'amotosalen résiduel dans le produit final (et risque à long terme mal connu, surtout pour les patients pédiatriques et les patients recevant de grandes quantités de produits traités avec Intercept_{mc}), possibilité de développement d'anticorps contre les globules rouges traités par S-303 (deuxième génération de S-303 pour le traitement des concentrés de globules rouges). Finalement, le coût est très élevé : les mesures de sécurité actuelles doivent pour la plupart rester en place pour assurer la

sécurité des culots globulaires. Comme la Grande-Bretagne l'a souligné dans sa décision de 2014 (réf. : rapport d'avril 2014 du SaBTO sur l'inactivation des pathogènes des plaquettes), l'introduction de l'inactivation des pathogènes n'est pas avantageuse d'un point de vue pharmacoéconomique tant qu'elle n'est pas applicable à tous les produits sanguins labiles.

Le Comité consultatif national de médecine transfusionnelle a soulevé des préoccupations similaires lorsqu'il a discuté du dossier dans les derniers jours. Il souhaiterait d'ailleurs que l'INESSS se prononce sur la valeur à long terme du produit considérant l'amotosalen résiduel dans les produits transfusés.

D. ALTERNATIVES À LA MESURE ENVISAGÉE

Actuellement, il n'y a pas d'alternative à la technologie Intercept_{MC}. On sait que la technologie Mirasol_{MC} pourrait être éventuellement disponible au Canada, mais on s'attend que le produit ne soit homologué que dans un horizon de 2 à 3 ans. À ce moment, un appel d'offres pour obtenir un meilleur prix pour ce type de technologie pourrait rendre le projet plus attirant d'un point de vue financier.

Pour le moment, le statu quo est la seule alternative existante. Les membres considèrent que les produits actuellement disponibles au Québec sont sécuritaires comme en font foi les faibles taux de risques relatifs à la transmission d'agents infectieux. Si un problème important se présentait pour le plasma, il serait possible de se tourner vers le plasma traité au solvant/détergent.

E. PRINCIPE DE PRÉCAUTION

Malgré tout, les risques émergents sont ceux pour lesquels une technologie d'inactivation des pathogènes constitue une police d'assurance. Si on ne l'introduit pas et qu'un pathogène présentant un risque de transmission par transfusion survient, la mise en place de l'inactivation des pathogènes prendrait un certain temps, même dans un processus accéléré.

Pour le moment, on sait qu'on trouvera peu d'information dans la littérature sur les risques liés à la toxicité de l'amotosalen. Cependant, il se pourrait qu'il n'y ait aucun risque associé à ce composé, mais qu'on en fasse la démonstration que dans 10 ans.

F. ARGUMENTATION D'ORGANISMES SIMILAIRES

Les technologies d'inactivation des pathogènes ont été introduites il y a plusieurs années dans plusieurs pays d'Europe. On suspecte que la situation économique à ce moment était plus favorable. Maintenant, il serait compliqué pour eux de retirer une mesure de sécurité déjà en place. On sait que la Grande-Bretagne a pris la décision de ne pas introduire l'inactivation des pathogènes pour le moment. Elle se penchera à nouveau sur le sujet lorsque la technologie sera applicable à tous les produits sanguins labiles. Aux États-Unis, la technologie a été homologuée, mais aucune obligation n'a

été imposée aux manufacturiers quant à son implantation. Plus près de nous, il semble que la Société canadienne du sang n'est pas pressée d'introduire l'inactivation des pathogènes.

6. DÉLIBÉRATION DES MEMBRES SUR LES DEUX QUESTIONS DU COMITÉ

Les délibérations se poursuivent en reprenant chacune des questions posées à l'INESSS dans son mandat original et en résumant les éléments clés énoncés tout au long de la discussion.

Est-ce que le Québec devrait introduire la technologie Intercept_{MC} pour les produits sanguins labiles?

Considérant l'épidémiologie actuelle et les mesures en place pour assurer la sécurité de l'approvisionnement en sang, le Comité ne recommande pas la mise en place de l'inactivation des pathogènes. Il considère que les préoccupations relatives à la toxicité sur l'amotosalen résiduel dans les produits transfusés sont suffisamment importantes pour qu'on étudie cet élément avant de revoir sa position. De plus, la pleine valeur en terme de réduction des risques et de coût-bénéfice n'est atteinte que dans le cas où tous les produits labiles pouvaient être traités à l'aide de ce procédé.

Est-ce que l'investissement dans des technologies d'inactivation des pathogènes est le meilleur choix pour améliorer la sécurité des produits sanguins labiles compte tenu de la disponibilité des ressources dans le réseau de la santé?

Non. Plusieurs autres opportunités représenteraient un meilleur coût-bénéfice pour diminuer les risques reliés aux produits sanguins.

7. CONCLUSION AU REGARD DE L'AVIS À ÉMETTRE AU MINISTRE

Le Comité prend une position sur l'inactivation des pathogènes sur la base de l'information qu'elle peut consulter à ce moment-ci. Il pourra réviser sa position en fonction des nouveaux renseignements disponibles.

Pour le moment, les membres du Comité s'entendent pour transmettre une lettre à la DBBM plutôt qu'un avis au ministre.

Un projet de lettre sera rédigé et transmis aux membres pour validation.