



Haemovigilance and more...

Atelier Hémovigilance
7. Mai 2013

M. Rüesch, M. Jutzi
Clinical Reviewer Haemovigilance, Swissmedic



Cas 1 du 1.7.2012

Patient âgé de 75 ans, du groupe sanguin (GS) 0 pos, status après pontage aorto-coronarien, est hospitalisé sur les soins intensifs et reçoit 1 culot d'Octaplas (GS B pos) (simultanément Noradrénaline, Milrinon, Adrénaline, Voluven 6% et Fentanyl/Dormicum; plus tôt le même jour, il avait reçu aussi 2 CP) →

- **Urticaire**
- **TA 90/60 → 70/50 mm Hg**
- **Pouls 90 → 101**

Stabilisation après Adrénaline, Tavegyl et Solumedrol

Investigations:

- **Vérification des documents et immuno-hématologie sans particularités**
- **Culture du produit et hémoculture sans évidence de pathogènes**



Cas 1 du 1.7.2012

Classification?

- RT anaphylactique
- Grade 3 de sévérité
- **Imputabilité:**
 - Probable ?
 - Possible ?



Cas 2 du 26.7.2012

(même hôpital)

Patient de 72 ans, du groupe sanguin 0 pos, status après pontage aorto-coronarien élective, est hospitalisé sur les soins intensifs et reçoit 2 culots d'Octaplas du GS B pos (simultanément Voluven (HES 6%) Fibrinogène, Noradrénaline, Propofol) ►

- **Apparition de plaques érythémateuses au tronc**
- **Gonflement de la langue**
- **Hypotension artérielle**



Cas 2 du 26.7.2012

(déroulement)

- Arrêt de l'infusion d'Octaplas
- Administration d'Adrénaline en portions de 10 μ g
- Phényléphrine 100 μ g
- Noradrénaline 15 μ g/min par pompe à perfusion
- Adrénaline 30 μ g/min par pompe à perfusion
- Adrénaline 30 μ g/min

- Reconstitution du volume
- Solumedrol 125mg i.v., Zantic 50mg iv., Tavegyl 2mg iv.

Régression de l'exanthème, stabilisation temporaire de la situation circulatoire



Cas 2 du 26.7.2012

(déroulement)

10 minutes plus tard, de nouveau circulation instable, administration d'Adrénaline en portions de 10 μ g

- **Élévation temporaire de la tension, sans irrégularité des électrolytes**

20 min plus tard, circulation instable, en plus des arrythmies

Malgré médication avec Cordarone 150mg i.v., Magnesium i.v., reconstitution du volume, Adrénaline et Noradrénaline par pompe à perfusion ►

dissociation électromécanique, réanimation sans succès



Cas 2 du 26.7.2012

(Investigations)

- **Vérification de la documentation sans particularités (s.p.)**
- **Immuno-hématologie s.p. (teste de Coombs, RAI et teste de compatibilité négatif)**
- **Culture du produit et hémoculture sans évidence de pathogènes**
- **Tryptase et taux d'IgA avant transfusion dans les normes**



Cas 2 du 26.7.2012

Classification?

- RT anaphylactique
- Grade 4 de sévérité
- **Imputabilité:**
 - Probable ?
 - Possible ?

Autrement ?



Coïncidence des cas ?

Deux patients après chirurgie coronarienne

Avec réaction allergique sévère

Les deux après la transfusion d'Octaplas ?

Problème avec lot No: **A104E9501 ?** (0891, 0191, 1378)

Ou par chance?



Continuation

Informations transmises à:

Producteur(Octapharma) ► mise en quarantaine du lot complèt

Swissmedic (SMC) Haemovigilance ► coordination avec

- SMC divisions « contrôle du marché » et « OMCL »
- Centre régionale de pharmacovigilance

Investigations pertinentes à l'utilisation et coordination avec le producteur



Cas1 du 1.7.2012

Appréciation par le centre régional de Pharmacovigilance

- **Deux** PFC (200ml Octaplas chacun, **lot A104E9501**) transfusés
- Simultanément: **Voluven 6% juste avant Octaplas, Adrénaline 1 fois**, Corotrop, Noradrénaline, Fentanyl/Dormicum par pompes de perfusion
- Suivi d'un choc anaphylactique avec hypotension et exanthème prédominant sur le tronc

Commentaire:

À condition que les entrées pertinentes à l'administration de l'Octaplas et des autres médicaments dans le dossier clinique soient correctes il n'y-a pas de relation (causale) de la réaction avec l'Octaplas, mais plutôt avec le Voluven.

Mais les entrées manuelles dans le dossier sont en contradiction avec le déroulement surmentionné et pour cette raison, une relation causale ne peut pas être exclue.



Cas 2 du 26.7.2012

(Investigations / Appréciation Pharmacovigilance)

Le rapport de l'autopsie démontre les signes d'une réaction anaphylactique sans autres causes pour le décès.

Dans la situation d'une proximité temporelle et en l'absence d'une ré-exposition, une association causale doit être prise en considération.

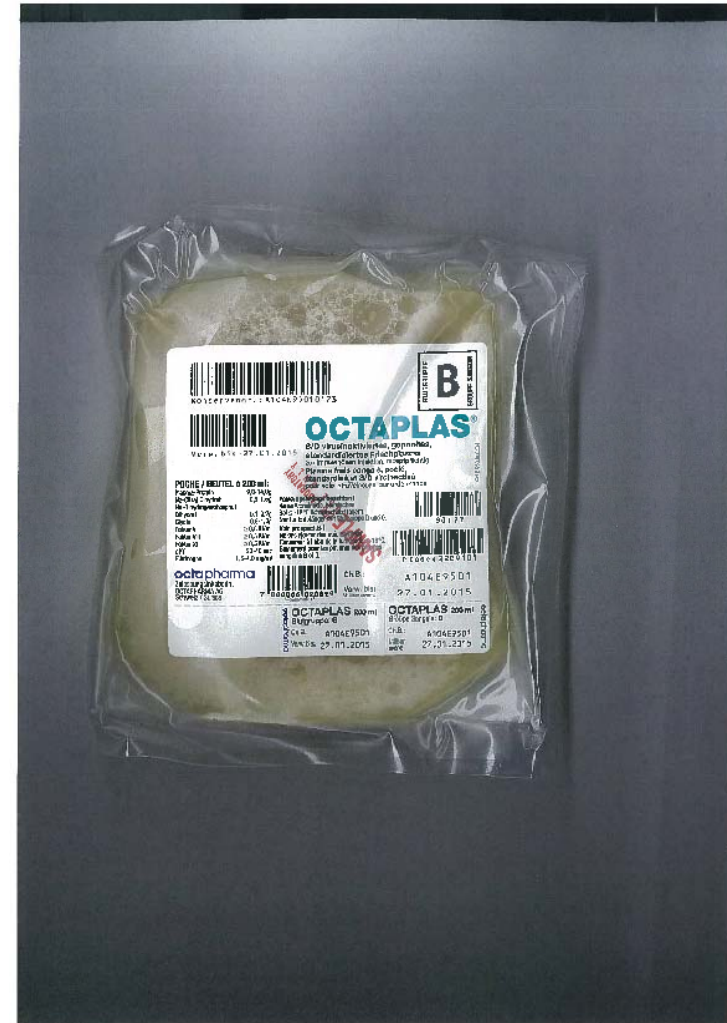
La possibilité qu'un des autres médicaments administrés simultanément soit la source de la réaction anaphylactique ne peut pas être exclue.

L'imputabilité de la réaction anaphylactique (pour l'Octaplas) est jugé comme possible.



Résultats des investigations

- Mise au marché du lot: 31.03.2011
- Lot disponible uniquement en Suisse
- Unités par lot: 1'700 – 1'800 culots (lot affecté = 1728 culots)
- Absence d'autres annonces de RT en relation avec l'administration d'ultérieures unités de ce lot





Résultats des investigations 2

- **516 (autres) culots de ce lot transfusés jusqu'à présent**
- **2 patients avaient reçu 8 et 12 culots resp. pendant des procédures de plasmaphérèse**
- **Tous les deux ont profité d'une surveillance étroite et sont restés sans réaction indésirable**
- **L'hôpital dans lequel les réactions allergiques ont été observées transfuse environs 3'000 – 3'500 unités d'Octaplas par année**
- **Évaluation additionnelle concernant les RT allergiques au plasma frais congelé**



Résultats des investigations 3

année	PFCq + SD	RT allergique	Taux	Taux (SD)	RT Allergique	PFC-SD**	Taux d'annonces (HV totale)
2012*	29'000	24	0.8	0.9 - 2.1	6	2'900-7'000	3.6
2011	50'000	38	0.8	0.3 - 0.7	1 (3)***	4'500 -12'000	3.9
2010	61'500	48	0.8	0.4 - 0.8	4	5'000 - 11'000	3.3
2009	70'000	34	0.5	0.2 (0.4)	3 (7)***	18'000	2.7

* Annonces reçues jusqu'au fin juillet 2012

** Nombre de produits (PFCs, PFC-SD), livrés par STS CRS et transfusés dans les hôpitaux (enquête SMC)

*** Selon les informations de l'annonce originale (No H00...) le nombre inférieur semble plus probable parce qu'il s'agit vraisemblablement de PFCs



Mesures prises par div. « contrôle du marché »

Communication avec l'entreprise (courriel du mardi 14.08.2012 18:38)

- Arrêt immédiate de la délivrance d'éventuels stock de produits Octaplas LG du lot A104E9501 (deux incidents transfusionnels graves)
- Y a-t'il d'ultérieures annonces d'effets indésirables pertinent à ce lot? Combien/lesquelles?
- Y a-t'il des annonces comparables pertinent à d'autres lots d'Octaplas?
- Y a-t'il des indications pour des défauts de qualité de ce lot (p.ex. concentration élevée d'endotoxines)?
- Quel pourcentage des annonces d'effets indésirables pertinent à l'Octaplas décrit des réactions allergiques (anaphylactiques)?
- Quelles investigations envisagez vous?
- Il est au moins à évaluer si un rappel du lot à cause d'un éventuel défaut de qualité soit nécessaire. ***Nous vous prions de nous faire parvenir une première réponse jusqu'à demain, mercredi Aout 15 2012, 15.00 h.***



... simultanément

→ Information du laboratoire de Swissmedic (OMCL):

„Nous avons été informé par notre division « sécurité des médicaments » que deux incidents transfusionnels graves (dont un fatal) ont été observés en relation (temporelle) avec la transfusion de OCTAPLAS LG du lot A104E9501, groupe sanguin 0 positif...“

Raison: Octaplas est soumis à la libération du lot par l'autorité.

Questions qui se posent dans un tel cas;

- Est-ce que la libération du lot doit être annulée?
- Est-ce qu'il faut initier un Rapid Alert / informer le réseau OMCL ?



And then a miracle occurred...

(All vacations and holidays create problems, except for one's own)

Chère Monsieur le docteur Hottiger

Comme discuté ce matin par téléphone et **comme vous savez, ce jour est un jour de fête dans quelques cantons et aussi à Vienne, le domicile du producteur.**

Pour cette raison, notre réponse sera préparée seulement demain.

Voici une réponse préliminaire.

Le lot A104E9501 de **Octaplas (il ne s'agit pas de Octplas LG) est du groupe sanguin B (et ne pas O). ...**

1. La livraison d'éventuels stocks du lot incriminé est à arrêter immédiatement

Nous nous sommes chargés de l'arrêt des livraisons aujourd'hui.

Comme discuté par téléphone ce matin, **tous les clients ont été instruits** par téléphone et par courriel **d'ordonner l'arrêt de l'utilisation. ...**

3. Y a-t'il des annonces comparables pertinentes à d'autres lots d'Octaplas?

En Suisse **non** (depuis que je suis responsable = 06.2008).



Résultats des premières 15 heures

→ Le lot problématique est défini.

- Il s'agit de l'Octaplas „normale“ et pas de l'Octaplas LG. Les RTs ne sont pas liées au processus de production modifié pour Octaplas LG.
- Bien qu'une des RT est survenue chez un patient du groupe sanguin 0 pos, le lot A104E9501 consiste d'Octaplas du groupe B.

→ Il n'existent pas d'annonces comparables pour d'autres lots, c'est-à-dire il s'agit d'un **problème spécifique de ce lot.**

→ **Les patients ne sont plus exposés au risque** puisque non seulement la livraison mais aussi l'utilisation du lot A104E9501 a pu être arrêtée malgré le jour de fête.

→ **Il dépend des résultats des analyses à suivre si une continuation de l'utilisation du reste du lot soit possible.**



La situation s'est calmée - mais pas pour tous...

Nous avons retiré 23 unités d'Octaplas du lot concerné des hôpitaux fournis par nous. Comment procéder? Reprise / rémunération ? Mise au stockage intermédiaire / retourner / détruire?

Meilleures salutations

Bonjour Monsieur XXX

Merci de votre prise en charge des 23 unités d'Octaplas de groupe B incriminés.

Nous vous prions de garder ces culots en quarantaine jusqu'à ce que les investigations soient terminées.

Nous allons vous informer dès que possible du déroulement du cas.



Investigations: (1) Est-ce qu'il pourrait se traiter d'un défaut de qualité ?

- **Contrôle des matériaux d'origine (Y a-t'il des indications pour une contamination microbienne, des endotoxines?):**

Glycin, Castor Oil, Octoxynol 9, TNBP, Dihydrogénophosphate de sodium, culot pour le plasma, filtre: spécifications observées, absence de résultats « out of trend ».

„The relevant batches of chemicals which were in direct contact with the product have been used for the production of several other Octaplas batches, each of them for at least 47 batches“.

Une contamination des matériaux bruts est exclue comme cause du problème.

- **Contrôle du protocole du lot (Batch Record):**

Sans déviations

Problèmes de la production peu probable



Investigations: (2) Est-ce qu'il pourrait se traiter d'un défaut de qualité ?

→ Analyse des paramètres de libération:

„All specified parameters have been found to be in compliance with the limits at the time of batch release“.

„The test for pyrogens (rabbit test according to Ph. Eur.) was negative, the individual temperature range having been 0.15°C / 0.05°C / 0.60°C“.

„No irregular erythrocyte antibodies have been detected“.

Le test de stérilité était négatif

Aucune évidence de défaut de qualité, sauf une seule mesure de température faiblement élevée, lors du test de pyrogène (probablement sans relevance vue l'absence d'écart au niveau du matériel brut).



Cumul ou hasard? – Investigation du producteur

“Based on the above numbers, the frequency of hypersensitivity and allergic/anaphylactoid type reactions is approx. 34,5 cases/1 million patients. It can be considered as **very rare (<0,01%)**.

...

During the period analysed there were two batches identified with cluster formation (3 or more cases). There were 3 cases reported in 2011 in connection with an Octaplas batch, one case involved a serious allergic/anaphylactic reaction, the two other cases being non-allergic reactions. Another Octaplas batch presented 3 cases in 2012. All cases were assessed as non-serious allergic/anaphylactic type reactions“.

La probabilité de l'occurrence de deux RT sévères associées au même lot d'Octaplas est minime. Cumul (Cluster)?



Investigations biochimiques

Plan des investigations biochimiques:

→ Du sang complet de donneurs sains est combiné avec des échantillons d'Octaplas et la **libération de médiateurs d'allergie** (p.ex. l'histamine, prostaglandine (6-Céto prostaglandines F1 α), Interleukine (IL 4) et facteur d'activation plaquettaire (PAF) est analysée.

Contrôles:

- Des culots du lot incriminé seront comparé avec les culots sécurisés par Octapharma, Vienne
- Des culots du lot incriminé seront comparé avec des culots de deux autres lots d'Octaplas du groupe « B » (groupe sanguin du lot incriminé et des lots de contrôle identique)
- Du sang complet est pris de deux donneurs sains de groupe 0, Rh+ (groupe sanguin identique des donneurs sains et des patients concernés)



Résultats des investigations biochimiques

Le lot A104E9501 ne montre aucune déviation par rapport au matériel de comparaison

Table 1: Full blood release parameters of Octaplas batch A104E9501 (marked in grey) compared with 2 other Octaplas batches and 0-9% NaCl

Octaplas batches	Histamine [ng/ml]	IL-4 [pg/ml]	6-keto-PGF1 α [pg/ml]	PAF [pg/ml]
0.9% NaCl	n.d. / <0.35 / 0.49	n.d. / <7.8 / <7.8	n.d. / 28.5 / 62.0	n.d. / <741 / <741
A104E9501/1	<0.35 / <0.35 / 0.69	< 7.8 / <7.8 / <7.8	n.d. / 36.6 / 77.9	<741 / <741 / <741
A104E9501/2	<0.35 / <0.35 / n.d.	< 7.8 / <7.8 / n.d.	n.d. / 35.7 / n.d.	<741 / <741 / n.d.
A104E9501/3	<0.35 / 0.62 / n.d.	< 7.8 / <7.8 / n.d.	n.d. / 38.9 / n.d.	<741 / <741 / n.d.
A104E9501/4	<0.35 / <0.35 / n.d.	< 7.8 / <7.8 / n.d.	n.d. / 40.9 / n.d.	<741 / <741 / n.d.
A105E9501	<0.35 / 0.57 / 0.79	< 7.8 / <7.8 / <7.8	n.d. / 44.9 / 83.3	<741 / <741 / <741
A144E9501	<0.35 / <0.35 / n.d.	< 7.8 / <7.8 / n.d.	n.d. / 39.1 / n.d.	<741 / <741 / n.d.

Octaplas batches and 0.9% NaCl were mixed with whole blood from 3 healthy volunteers with blood group O, Rh+. Single results for the 3 blood donors are presented.
n.d., not determined due to low blood volume.

In conclusion, no hints were disclosed explaining reported adverse reactions of Octaplas batch A104E9501 in the Switzerland.



Questions relatives aux investigations biochimiques ...

Merci bien du compte-rendu de l'enquête.

J'ai deux **questions de compréhension**:

1. Est-ce que c'est correcte, que **les échantillons d'Octaplas et le sang complet anticoagulé au citrate ont été combinés en proportion de 0.4 ml à 500 ml?** Si c'est le cas, je ne comprends pas comment cette proportion était dérivée de la situation in vivo (2 culots d'Octaplas transfusés). A mon avis on aurait du utiliser un volume considérablement plus grand (env. 10%) pour déclencher une réaction éventuelle. Veuillez clarifier cette question, s.v.p.
2. Une solution de NaCl de 0.9 % a été utilisé comme contrôle négatif .
Y avait-il aussi un contrôle positif ?

Merci d'avance pour votre réponse jusqu'au **10 octobre 2012**.



... et les réponses..

À propos de question 1:

« Malheureusement le rapport de l'enquête contient une **erreur**. Veuillez trouver la version correcte en annexe.... »

À propos de question 2:

« Pendant l'analyse on a également testé des contrôles positifs du kit... Ces contrôles du kit étaient effectués avec chaque analyse et les résultats restaient toujours dans la fourchette de référence. »

Un contrôle positif naturel dans le sens d'un lot d'Octaplas déclenchant des réactions allergiques n'était pas à notre disposition.

« L'utilisation d'agents d'activation cellulaire (comme p.ex. le Pharbol 12-myristate 13-acetate ou du Zymosan) n'aurait pas été représentative pour une influence potentiel de l'Octaplas .»



... und bin so klug als wie zuvor

octapharma
For the safe and optimal use of human proteins

Da aber nicht mit letzter Gewissheit ausgeschlossen werden kann, dass doch eine chargeninhärente Eigenschaft diese Nebenwirkungen ausgelöst hat, wird Octapharma diese Charge vorsorglich nicht mehr zur Anwendung freigeben.

Wien, 18. Oktober 2012



(Josef Weinberger, Sachkundige Person)