

Thérapie de Polymyxine B en hémoperfusion

# TORAYMYXIN®

Thérapie complémentaire pour les patients atteints de choc septique endotoxique

PMX-20R



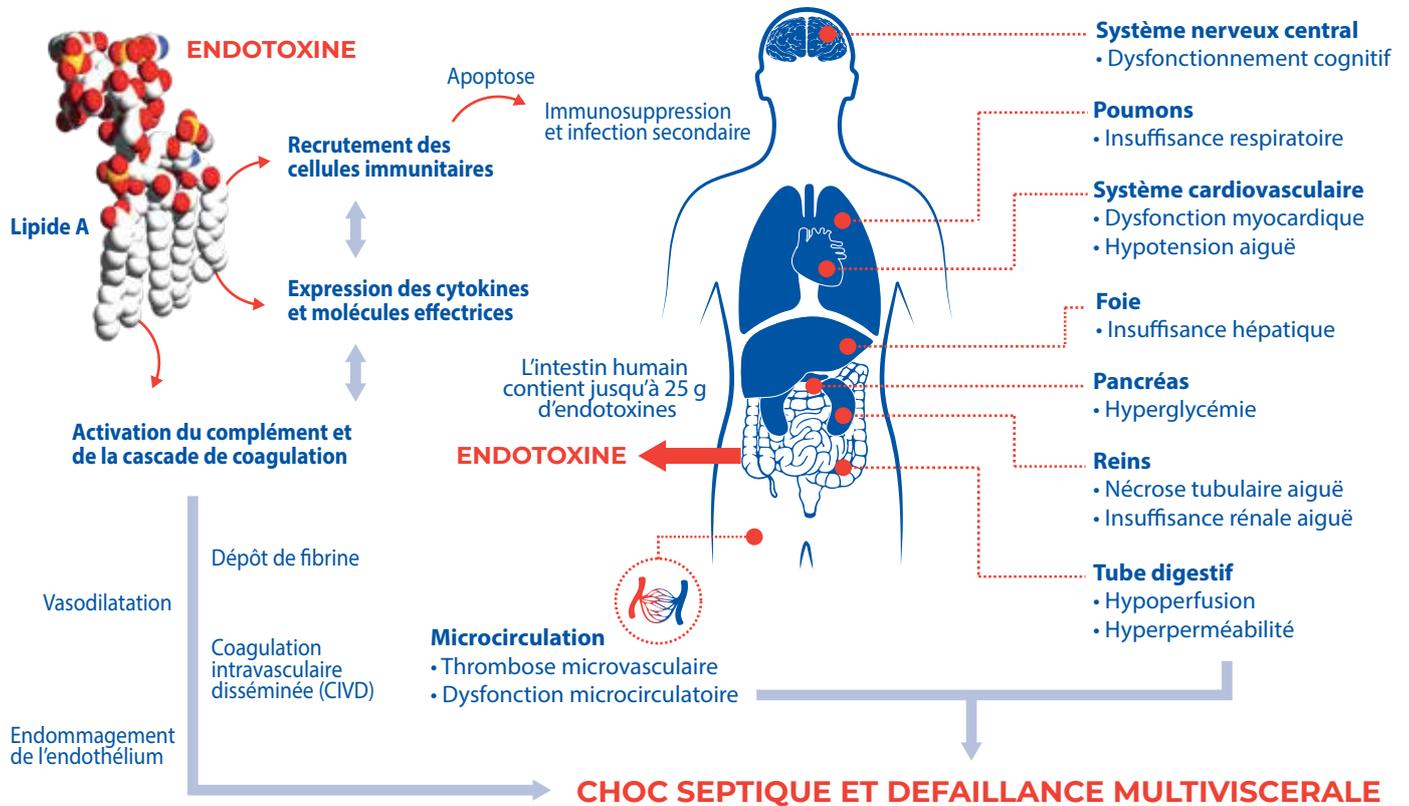
PMX-05R

**TORAY**

Innovation by Chemistry

# ENDOTOXINE - UNE CIBLE THERAPEUTIQUE

L'endotoxine est le déclencheur le plus puissant de la cascade septique. Au cours du sepsis, les niveaux d'endotoxines circulantes peuvent augmenter jusqu'à 1000 fois <sup>1</sup>. Des niveaux élevés d'endotoxines sont associés à une défaillance d'organes et à une mortalité chez les patients gravement atteints <sup>2</sup>.



## POLYMYXINE B EN HÉMOPERFUSION (PMX-HP) - UNE THERAPIE SURE ET INNOVANTE

PMX-HP est une thérapie sûre combinant la forte capacité de neutralisation des endotoxines de la Polymyxine B à l'hémoperfusion<sup>3</sup>

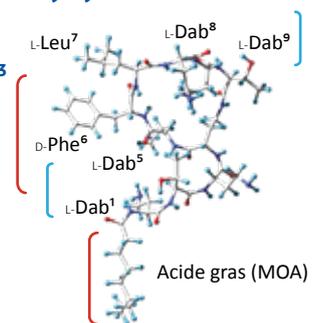
- ▶ La Polymyxine B est liée de manière covalente à des fibres de polystyrène/polypropylène <sup>3</sup>
- ▶ 5 mg de Polymyxine B par gramme de fibres (56 g de fibres/cartouche) <sup>3</sup>
- ▶ Thérapie avec une faible incidence d'événements indésirables <sup>4,5</sup>

La thérapie PMX-HP restaure le système immunitaire <sup>6</sup> et rétablit la fonction microcirculatoire <sup>7</sup>

- ▶ Neutralisation et extraction des endotoxines par la Polymyxine B <sup>3</sup>
- ▶ Extraction des monocytes activés, neutrophiles et lymphocytes <sup>6,8</sup>
- ▶ Réduction d'IL-6, HMGB-1, PAI-1 et de nombreux autres médiateurs de la cascade septique <sup>6</sup>
- ▶ Récupération de l'immunoparalysie par la normalisation de l'expression de HLA-DR <sup>9</sup>

▶ **Restauration de la réponse immunitaire innée de l'hôte <sup>6</sup>**

Polymyxine B



Endotoxine



Lipide A

Forte capacité de neutralisation des endotoxines par la Polymyxine B grâce aux liaisons hydrophobes [ ] et aux interactions ioniques [ ]

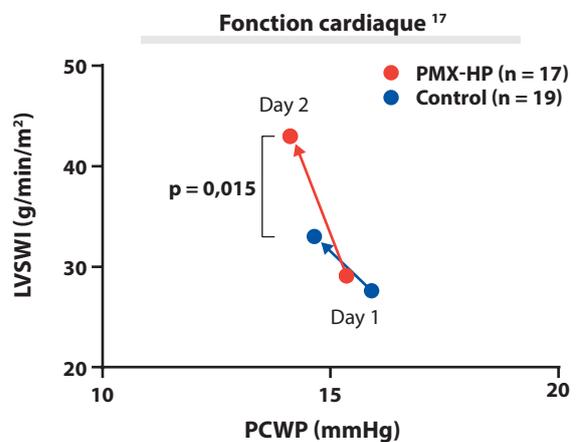
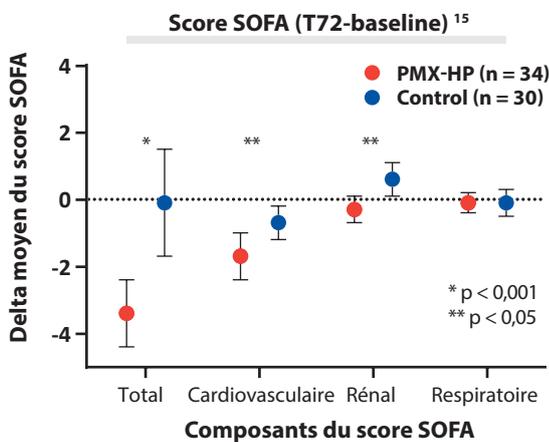
# PREUVES CLINIQUES

Les preuves s'accumulent en faveur de PMX-HP démontrant que cette thérapie est sûre et efficace chez les patients atteints de choc septique endotoxinique ne répondant pas aux thérapies conventionnelles

- ▶ Recommandée par l'Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) 2016 <sup>11</sup>
- ▶ Approuvé par la FDA (IDE) pour le traitement des patients COVID-19 souffrant de choc septique <sup>12</sup>
- ▶ PMX-HP est une thérapie additionnelle coût-efficacité comparée aux thérapies conventionnelles seules <sup>13</sup>
- ▶ Un test diagnostique dédié est disponible; Endotoxin Activity Assay (EAA™) <sup>14</sup>

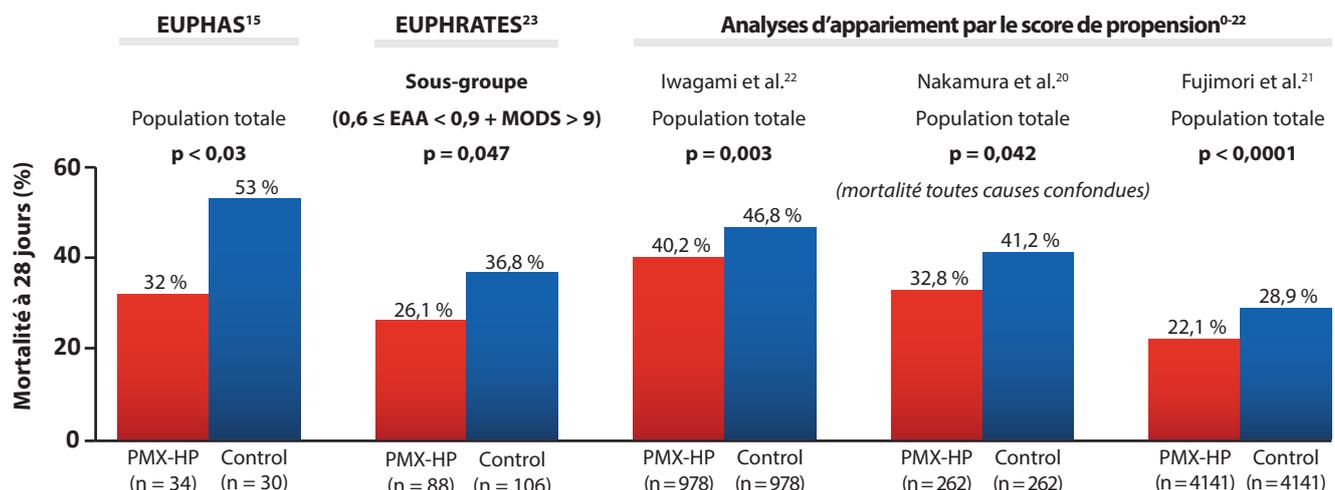
## La thérapie PMX-HP améliore rapidement et significativement l'hémodynamique et la fonction des organes

- ▶ Augmentation rapide de la PAM et réduction des besoins en catécholamines <sup>15, 16</sup>
- ▶ Amélioration de la fonction cardiaque, respiratoire, rénale et hépatique <sup>5, 15, 17-19</sup>
- ▶ Diminution des taux sériques de lactate <sup>5, 16</sup>



## La thérapie PMX-HP est associée à un meilleur devenir des patients, comme le démontrent les essais cliniques randomisés et les méta-analyses suivants:

- ▶ EUPHAS: Patients atteints de choc septique après une chirurgie abdominale, ne répondant pas aux thérapies conventionnelles <sup>15</sup>
- ▶ Analyses d'appariement par le score de propension: Patients atteints de choc septique <sup>20-22</sup>
- ▶ EUPHRATES: Sous-groupe de patients atteints de choc septique,  $0,6 \leq EAA^{\text{TM}} < 0,9$  et un MOD score > 9 <sup>23</sup>



# TORAYMYXIN® PMX-05R

Expérience clinique avec TORAYMYXIN® PMX-05R chez les patients à volume réduit

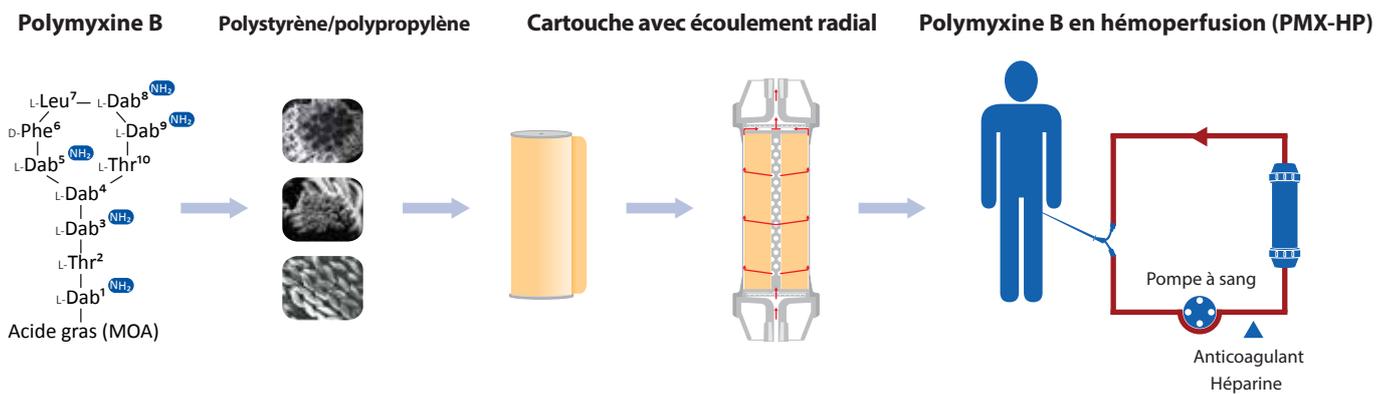
**Selective Polymyxin Hemoperfusion in Complex Therapy of Sepsis in Children after Cardiac Surgery**<sup>29</sup>  
 Yaroustovsky et al. Blood Purification 2021

- Type d'étude:** Étude de cohorte prospective
- Les patients:** 15 enfants (âgés de 9 à 96 mois ; poids corporel de 6,2 à 22,5 kg)
- Diagnostic:** Sepsis ou choc septique suite à une chirurgie cardiaque
- Traitement:** 2 séances de PMX-HP + traitement standard
- Résultats:** Amélioration de l'hémodynamique et de l'index d'oxygénation  
 Réduction des niveaux d'EAA™, de PCT et de presepsine  
 Survie à 28 jours : 80%



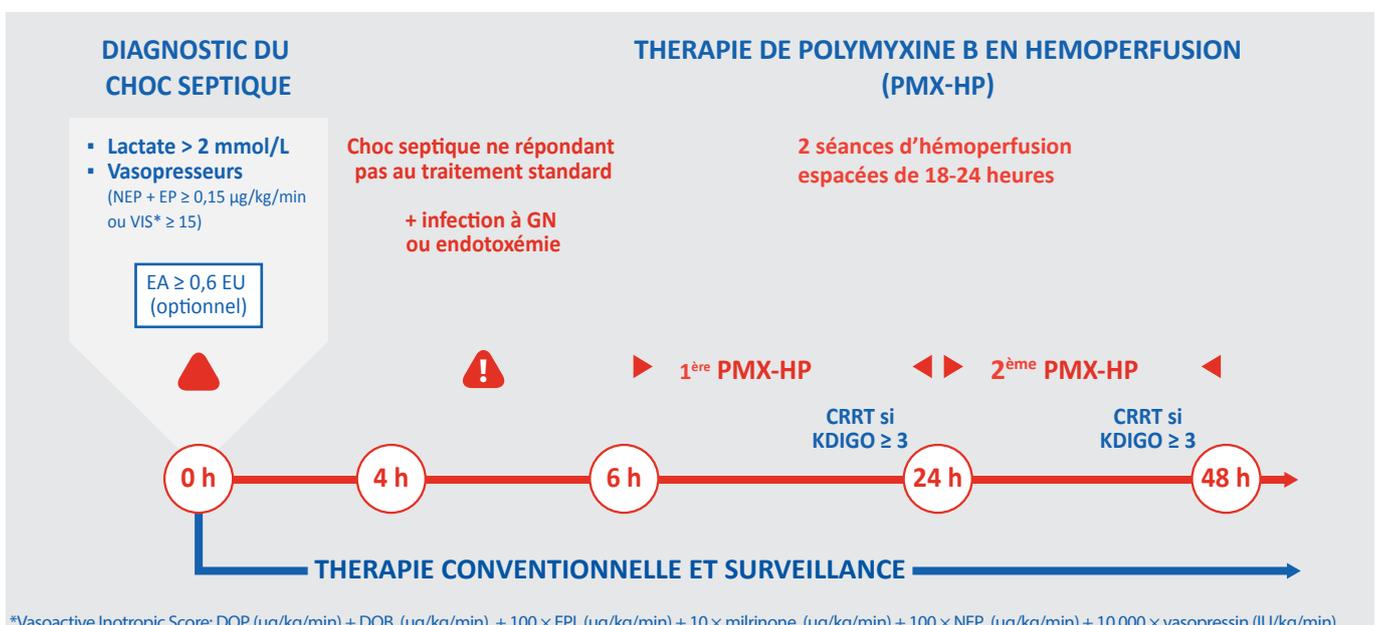
## POLYMYXINE B EN HÉMOPERFUSION (PMX-HP)

PMX-HP combine la thérapie à la Polymyxine B et l'hémoperfusion



## ALGORITHME CLINIQUE

Patients en choc septique endotoxique qui ne répondent pas au traitement conventionnel<sup>28</sup>



\*Vasoactive Inotropic Score: DOP (µg/kg/min) + DOB (µg/kg/min) + 100 × EPI (µg/kg/min) + 10 × milrinone (µg/kg/min) + 100 × NEP (µg/kg/min) + 10.000 × vasopressin (IU/kg/min)

# TORAYMYXIN® COMME CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Plus de 200 000 patients ont été traités avec Toraymyxin® et plus de 400 articles ont été publiés

- Neutralisation et adsorption maximales de l'endotoxine<sup>3</sup>
- Adsorption sélective des monocytes, neutrophiles et lymphocytes activés<sup>6,8</sup>
- Rétablissement de la réponse immunitaire et de la microcirculation<sup>6,7</sup>
- Récupération rapide de l'hémodynamique et de la fonction des organes<sup>15-19</sup>
- Réduction rapide des vasopresseurs et du lactate<sup>15,16</sup>
- Amélioration des résultats dans des populations spécifiques<sup>15,20-23</sup>
- Thérapie sûre et efficace<sup>4,5</sup>
- Rapport coût-efficacité prouvé (HTA)<sup>13</sup>



## INDICATIONS ET APPLICATIONS CLINIQUES

Principales applications cliniques décrites dans des publications avec comité de lecture:

- 1 CHOC SEPTIQUE APRES UNE CHIRURGIE ABDOMINALE<sup>14</sup>**  
Patients atteints de choc septique après une chirurgie abdominale, ne répondant pas aux thérapies conventionnelles (e.g. besoins en NEP + EP  $\geq 0,25$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  malgré un remplissage vasculaire adéquat pour maintenir une PAM > 65 mmHg)
- 2 CHOC SEPTIQUE APRES UNE CHIRURGIE CARDIAQUE<sup>22</sup>**  
Patients atteints de choc septique suite à une chirurgie cardiaque et un Endotoxin Activity Assay (EAA™)  $\geq 0,6$  EU
- 3 CHOC SEPTIQUE REFRACTAIRE AUX VASOPRESSEURS A HAUTE-DOSE<sup>15</sup>**  
Patients en choc septique nécessitant de fortes doses de vasopresseurs (e.g. besoins en NEP + EP  $\geq 0,50$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  pour maintenir une PAM > 65 mmHg),  $\geq 2$  défaillances d'organes (score SOFA  $\geq 3$  pour chaque organe) et un besoin de ventilation mécanique
- 4 CHOC SEPTIQUE D'UNE INFECTION PULMONAIRE<sup>19,30</sup>**  
Patients présentant une source d'infection pulmonaire, soit virale (SRAS-CoV-2, grippe H1N1 et H5N1), soit bactérienne, et un choc septique résultant d'une infection à Gram négatif primaire ou secondaire et/ou d'une endotoxémie
- 5 CHOC SEPTIQUE SUITE À UNE INFECTION URINAIRE<sup>23</sup>**  
Patients avec choc septique suite à une infection urinaire et un Endotoxin Activity Assay (EAA™)  $\geq 0,6$  EU ou confirmé infection à Gram négatif
- 6 COMPLICATIONS SEPTIQUES SUITE A UNE TRANSPLANTATION D'ORGANE SOLIDE<sup>17</sup>**  
Patients ayant subi une greffe avec suspicion d'infection et un Endotoxin Activity Assay (EAA™)  $\geq 0,6$  EU
- 7 MALADIES ONCO-HÉMATOLOGIQUES AVEC SEPSIS<sup>24</sup>**  
Patients atteints de maladies onco-hématologiques qui développent une septicémie due à une infection à Gram négatif
- 8 MALADIE PULMONAIRE DE CHRONIQUE A AIGUE<sup>25</sup>**  
Patients atteints de pneumonie interstitielle à évolution rapide (pneumonies interstitielles aiguës, exacerbation aiguë de fibroses pulmonaires idiopathiques ou exacerbation aiguë d'autres pneumonies interstitielles)

Caractéristiques techniques	Toraymyxin® PMX-20R	Toraymyxin® PMX-05R
Code produit	PMX20R	PMX05R
Validité	2 ans à compter de la stérilisation	2 ans à compter de la stérilisation
Capacité volumétrique de la cartouche	135 mL	40 mL
Matériau des fibres	Polystyrène renforcé avec du polypropylène	Polystyrène renforcé avec du polypropylène
Poids des fibres	56 ± 3 g (poids sec)	15 ± 2 g (poids sec)
<b>Concentration de Polymyxine B</b>	<b>5 mg/g de fibre</b>	<b>5 mg/g de fibre</b>
<b>Capacité d'adsorption du dispositif</b>	<b>64 µg ou 640 000 EU (unités d'endotoxines)</b>	<b>17 µg ou 170 000 EU (unités d'endotoxines)</b>

Protocole de traitement	Toraymyxin® PMX-20R	Toraymyxin® PMX-05R
Nombre de séances d'hémo-perfusion (traitement standard)	2 séances d'hémo-perfusion (espacées de 24 heures)	2 séances d'hémo-perfusion (espacées de 24 heures)
Durée de la séance d'hémo-perfusion (traitement standard)	2 heures	2 heures
Débit sang	100 mL/min (80-120 mL/min)	30 mL/min (20-40 mL/min)
Rinçage	4 litres de solution physiologique	2 litres de solution physiologique
Amorçage	500 mL de solution saline héparinée (4 UI/mL)	500 mL de solution saline héparinée (4 UI/mL)
Héparine standard, <b>dose max suggérée</b>	3 000 UI en bolus et 20 UI/kg/h en continue	40-60 UI/kg de poids corporel en bolus et 20 UI/kg/h en perfusion continue

Équipement	Toraymyxin® PMX-20R	Toraymyxin® PMX-05R
Tout équipement pouvant réaliser une hémo-perfusion	50-200 mL/min	5-200 mL/min
Set de lignes à sang	Set de lignes de sang compatibles	Set de lignes de sang compatibles
Cathéter veineux double lumière	12-14 Fr	Taille adaptée aux dimensions du patient

## Références

- Opal SM et al.: Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock. *J Infect Dis*, 1999.
- Marshall JC et al.: Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis*, 2004.
- Tani T et al.: Extracorporeal removal of endotoxin: the polymyxin B-immobilized fiber cartridge. *Contrib nephrol*, 2010.
- Ronco C, Klein DJ: Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit care*, 2014.
- Cutuli SL et al.: Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. *Ann intensive care*, 2016.
- Esteban E et al.: Immunomodulation in sepsis: the role of endotoxin removal by polymyxin B-immobilized cartridge. *Mediators inflamm*, 2013.
- Iba T et al.: Effect of hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fibers on non-shock rat sepsis model. *J surg res*, 2011.
- Nishibori M et al.: Specific Removal of Monocytes from Peripheral Blood of Septic Patients by Polymyxin B-immobilized Filter Column. *Acta med Okayama*, 2009.
- Ono S et al.: Modulation of human leukocyte antigen-DR on monocytes and CD16 on granulocytes in patients with septic shock using hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Am J surg*, 2004.
- Srisawat et al.: The effect of polymyxin B hemoperfusion on modulation of human leukocyte antigen DR in severe sepsis patients. *Crit care*, 2018.
- Cerda J et al.: Role of Technology for the Management of AKI in Critically Ill Patients: From Adoptive Technology to Precision Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood purif*, 2016.
- <https://spectraldx.com/us-fda-approves-an-investigational-device-exemption-for-spectral-medical-pmx-to-treat-covid-19-patients-suffering-from-septic-shock/>
- Berto P et al.: Cost-effectiveness analysis of polymyxin-B immobilized fiber column and conventional medical therapy in the management of abdominal septic shock in Italy. *Blood purif*, 2011.
- Romaschin AD et al.: A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J immunol methods*, 1998.
- Cruz DN et al.: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*, 2009.
- Monti G et al.: Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock. *Minerva anestesiol*, 2015.
- Vincent JL et al.: A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock*, 2005.
- Novelli G et al.: Safety of polymyxin-B-based hemoperfusion in kidney and liver transplant recipients. *Transplant proc*, 2012.
- Kushi H et al.: Early hemoperfusion with an immobilized polymyxin B fiber column eliminates humoral mediators and improves pulmonary oxygenation. *Crit care*, 2005.
- Nakamura Y et al.: Potential survival benefit of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock: a propensity-matched cohort study. *Crit care*, 2017.
- Fujimori et al.: Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Septic Shock Patients Requiring Noradrenaline: Analysis of a Nationwide Administrative Database in Japan. *Blood Purif*. 2021.
- Iwagami M et al.: Potential Survival Benefit of Polymyxin B Hemoperfusion in Septic Shock Patients on Continuous Renal Replacement Therapy: A Propensity-Matched Analysis. *Blood purif*, 2016.
- Klein DJ et al.: Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive care med*. 2018.
- Yarousovsky M et al.: Selective LPS Adsorption Using Polymyxin B-Immobilized Fiber Cartridges in Sepsis Patients Following Cardiac Surgery. *Shock*, 2017.
- Suzuki Y et al.: Clinical Effects of Polymyxin B Hemoperfusion in Patients With Septic Shock Caused by Urinary Tract Infection. *Ther apha dial*. 2018.
- Mori M et al.: Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for severe septic patients with hematological disorders: a single-center analysis. *J infect chemother*, 2014.
- Ichiyasu H et al.: Efficacy of direct hemoperfusion using polymyxin B-immobilized fiber column in rapidly progressive interstitial pneumonias: results of a historical control study and a review of previous studies. *Ther adv resp dis*, 2017.
- De Rosa S et al.: The golden hour of polymyxin B hemoperfusion in endotoxic shock: The basis for sequential extracorporeal therapy in sepsis. *Artif Organs*, 2019.
- Yarousovsky, M et al.: Selective Polymyxin Hemoperfusion in Complex Therapy of Sepsis in Children after Cardiac Surgery. *Blood purif*, 2021.
- De Rosa, S et al.: Polymyxin B hemoperfusion in COVID-19 Patients with endotoxic shock: Case Series from EUPHAS II registry. *Artif Organs*, 2020.

## Distributeur en Suisse



Mediq Suisse AG | Rosengartenstrasse 25 | 8608 Bubikon  
Tél 052 720 25 26 | info@mediqsuisse.ch | www.mediqsuisse.ch

Estor S.p.A  
Via Newton 12  
20016 Pero (MI), ITALIA  
☎ +39 02 339416.1  
estor@estor.it

[www.estor.it](http://www.estor.it)

