

INTERCEPT BLOOD SYSTEM FÖR PLASMA FOTOKEMISK BEHANDLING AV PLASMA MED AMOTOSALENHYDROKLORID OCH UVA-LJUS

INTERCEPT Blood System för plasma är en medicinsk klass III-produkt som är avsedd för beredning och förvaring *ex vivo* av patogeninaktiverad plasma avsedd för transfusion. INTERCEPT Blood System för plasma används för att inaktivera bakterier, virus, parasiter och leukocyter. Denna process för behandling av plasmaprodukt är avsedd att minska risken för överföring av virus, bakterier och parasiter i samband med transfusioner och kan också minska risken för biverkningar på grund av transfusion av kontaminerande leukocyter från givaren. Utrustningen använder amotosalenhydroklorid (en förening som reagerar på ljus) och ultraviolett ljus (UVA-ljus) med lång våglängd för att fotokemiskt behandla plasma.

INTERCEPT Blood System för plasma är ett sterilt icke-pyrogent framställningsset i plast för engångsbruk med en integrerad vätskebanan. Setet består av 15 mL amotosalenlösning i en plastbehållare, en belysningsbehållare av plast, en anordning för adsorption av ämnen och tre förvaringsbehållare av plast som alla är sammanlänkade i följd. Setet för engångsbruk tillverkas av inerta polyolefinplasterna PL 2411, PL 2410 och PL 269 som är kompatibla med plasma.

Plasma som samlas in med aferes eller bereds från helblod (innehållande $<4 \times 10^6$ RBC/mL) är anslutet till framställningssetet med hjälp av en anordning för sterilanslutning. Plasma som ska behandlas ligger inom ett volymintervall på 385 mL till 650 mL, inklusive antikoagulantia och innan amotosalen har tillsatts. Plasman rinner genom amotosalenbehållaren och ner i belysningsbehållaren. Före belysningen är den nominella koncentrationen av amotosalen i plasman 150 μ M. Belysningen sker med hjälp av INTERCEPT belysningsinstrument. Den här hjälputrustningen i klass I styrs av en mikroprocessor och har utformats för att tillhandahålla den avsedda UVA-behandlingen på 3 J/cm².

Framställningssetet för INTERCEPT-plasma innehåller en CAD (Compound Adsorption Device), som ger en betydande minskning av det amotosalen som finns kvar i plasman före förvaring. CAD består av krossade adsorberande pärlor och en polyetenbindare med ultrahög molekylvikt. Tyngdkraften gör att den belysta plasman rinner genom CAD och in i förvaringsbehållarna. INTERCEPT-plasma ska förvaras i enlighet med kraven för fryst plasma tills den skickas iväg för transfusion.

Amotosalenhydroklorid

Amotosalenhydroklorid är en syntetisk psoralenförening som infogas i de spiralformade DNA- och RNA-strängarna på ett sätt som är reversibelt. När det belyses med UVA-ljus på 320 till 400 nm bildar amotosalen kovalenta bindningar med pyrimidinbaser i nukleinsyra. När patogenernas och leukocyternas genom tvärbinds på det här sättet blir de inaktiva och kan inte längre fungera eller reproducera sig. Amotosalenresterna är inte avsedda att ge några farmakologiska effekter.

INTERCEPT-plasma

Användningsområde

INTERCEPT-plasma är avsedd att användas för patienter som behöver plasmatransfusioner eller terapeutiskt plasmautbyte i enlighet med riktlinjer för klinisk praxis. Kliniska prövningar med patienter har visat att plasma som behandlats med INTERCEPT Blood System tolererades väl och behöll sin terapeutiska effektivitet i jämförelse med konventionell färskfrost plasma. INTERCEPT-plasma kan användas för att behandla brist på enkel koaguleringsfaktor eller antitrombotiskt protein för vilka det saknas koncentrat, liksom brist på multipel koaguleringsfaktor och antitrombotiskt protein. INTERCEPT-plasma kan också användas för plasmautbyte vid TTP (trombotisk trombocytopenisk purpura). INTERCEPT-behandling kan utgöra ett alternativ till gammastrålning för prevention av TA-GVHD (transfusionsassocierad graft-versus-host-sjukdom). Plasma som behandlas fotokemiskt med INTERCEPT Blood System kan förvaras och användas vid transfusioner i enlighet med standardmetoder för fryst plasma.

Inaktivering av patogener

INTERCEPT Blood System för plasma uppvisade inaktivering av virus, bakterier, parasiter och leukocyter från givaren i icke-kliniska studier.

INTERCEPT PLASMA TEKNISKA DATA

Virus

INTERCEPT Blood System för plasma har visat sig inaktivera en mängd olika virus. Följande tabell innehåller en lista över virus som visat sig inaktiveras:

Virus som testats med INTERCEPT Blood System för plasma	Inaktiveringsomfattning* (log ₁₀ minskning)
Höljevirus	
HIV-1 (cellbunden)**	>6,7
HIV-1 (cellfri)	>6,8
HBV (MS-2-stammen)	>4,5
HCV (Hutchinson-stammen)	>4,5
HTLV-I (humant T-lymfotropt virus)**	≥4,5
HTLV-II (humant T-lymfotropt virus)**	>5,7
WNV (West Nile-virus)	≥6,8
SARS-CoV (humant Coronavirus)	≥5,5
Bovint virusdiarrévirus (BVDV, modellvirus för human hepatit C (HCV))	≥6,0
Ankhepatit (DHBV, modellvirus för human hepatit B (HBV))	4,4 - 4,5
Chikungunyavirus	≥7,6
Influensa A H5N1-virus (fågelinfluensa)	>5,7
Nakna virus	
BTV (Bluetongue-virus)	5,1
Humant adenovirus-5	≥6,9
Parvo (Parvovirus B19)	1,8

* ”>” avser inaktivering under analysens detektionsgräns

”≥” är lika med inaktivering vid eller under analysens detektionsnivå

** intracellulärt inokulationsämne

INTERCEPT PLASMA TEKNISKA DATA

Bakterier

Även om bakteriell kontaminering inte är ett allvarligt problem när det gäller plasma, har studier som utförts med representativa gramnegativa och grampositiva organismer visat INTERCEPT-processens effektivitet angående inaktivering av bakterier. Studierna påvisade dessutom inaktivering av två spiroketbakterier, *Treponema pallidum*, som man numera testar blod för, och *Borrelia burgdorferi*. Studier utfördes med dessa båda organismer eftersom de är kända för att förekomma asymtomatiskt i blodet vid kroniska infektioner. Följande tabell innehåller en lista över bakterier som har inaktiverats enligt studier:

Bakteriestammar som testats med INTERCEPT Blood System för plasma	Inaktiveringsomfattning* (log₁₀ minskning)
Gramnegativa bakterier	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥7,4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>7,3
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (HGE-agens)	>4,2
Grampositiva bakterier	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>7,3
Spirochet-bakterie	
<i>Treponema pallidum</i> (syfilis) **	>5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme-borrelios)	>10,6

* ">" är lika med inaktivering under analysens detektionsnivå

"≥" är lika med inaktivering vid eller under analysens detektionsnivå

** intracellulärt inokulationsämne

Parasiter

INTERCEPT Blood System för plasma har visat sig inaktivera kontaminerande parasiter. Olika *in vitro*-studier har visat att parasiternas replikation inhiberas efter fotokemisk behandling. Resultaten av dessa studier sammanfattas nedan.

Parasiter som testats med INTERCEPT Blood System för plasma	Inaktiveringsomfattning* (\log_{10} minskning)
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malaria)	$\geq 6,9$
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas sjukdom)	$> 5,0$
<i>Babesia microti</i> (babesios)	$> 5,3$

* ”>” avser inaktivering under analysens detektionsgräns

” \geq ” är lika med inaktivering vid eller under analysens detektionsnivå

** intracellulära

Leukocyter

Eftersom plasma är fryst under förhållanden som inte främjar konservering av intakta celler är leukocytorsakad TA-GVHD ett betydligt mindre problem i fryst plasma än i övriga blodkomponenter. T-celler kan emellertid behålla funktionaliteten efter de varit frysta och TA-GVHD har rapporterats resultera vid transfusioner av konventionell plasma som inte behandlats med gammastrålning. Två analyser användes för att utvärdera inaktiveringen av leukocyter: frekvensen av addukt bildning i leukocyt-DNA och begränsning av utspädd analys för att detektera klonutbredning av viabla T-celler. Resultaten från dessa studier av plasma indikerar effektiv inaktivering av T-celler och leukocyter (se nedanstående tabell). Den påvisade adduktfrekvensen är tillräcklig för att säkerställa inaktivering av de flesta individuella gener.

Analys	Inaktiveringsgrad
DNA-modifiering	Ungefär 1 amotosalenaddukt per 89 baspar
Limiting dilution-analys	$\geq 6,1 \log_{10}$ minskning av livsdugliga T-celler

Klinisk användning av INTERCEPT-plasma

Kongenitala brister på koagulationsfaktor

En enkelarmad öppen klinisk prövning utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos INTERCEPT-plasma hos patienter med kongenital brist på koagulationsfaktorer I (fibrinogen), II, V, VII, X, XI och XIII, såväl som protein C. Resultaten från den här studien med 34 patienter påvisade att INTERCEPT-plasma för de flesta utvärderade faktorerna gav en återhämtning av koagulationsfaktorn och farmakokinetik som är jämförbar med konventionell plasma, enligt rapporter i litteratur, och PT- samt aPTT-svar

som var tillräckliga för fullgod hemostas. Den terminala halveringstiden resp. clearance för patienter med brist på koagulationsfaktorerna V, VII, X, XI och protein C var jämförbara med litteraturreferenser. Resultaten när det gäller terminal halveringstid för faktorerna I, II och XIII var låga jämfört med den medicinska litteraturen. Dessa resultat kan ha berott på det mycket begränsade antalet patienter som utvärderades (n 1-3 för varje faktor) och skillnader mellan analysmetoder. Hemostas uppnåddes för alla terapeutiska transfusioner och INTERCEPT-plasma tolererades väl.

Förvärvade brister på koagulationsfaktor

En randomiserad, kontrollerad, dubbelblind klinisk studie utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos INTERCEPT-plasma jämfört med konventionell färskfryst plasma hos patienter med förvärvad brist på koagulationsfaktor. Resultaten av denna kliniska prövning med 121 patienter påvisade INTERCEPT-plasmans effekt vid behandling av koagulopati som uppstått på grund av kronisk leversjukdom, däribland en signifikant andel patienter som genomgått ortotop levertransplantation. Bibehållandet av tillräcklig hemostas under ortotopa levertransplantationer och andra invasiva ingrepp var likartat mellan behandlingsgrupperna. Det förekom inga signifikanta skillnader i biverkningar, såsom leverartärtrombos, dödsfall eller transfusionsreaktioner, mellan patienter som behandlats med INTERCEPT-plasma och patienter som behandlats med konventionell färskfryst plasma.

Terapeutiskt plasmautbyte

En randomiserad, kontrollerad, dubbelblind klinisk prövning utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos INTERCEPT-plasma jämfört med konventionell färskfryst plasma vid terapeutiskt plasmautbyte hos patienter med TTP (trombotisk trombocytopen purpura). Resultaten från den kliniska studien med 35 patienter påvisade att det terapeutiska svaret på plasmautbytet med INTERCEPT-plasma inte skiljde sig från svaret på konventionell, färskfryst plasma, vare sig det gällde graden av remission och recidiv av TTP eller tidsperioden till remission och recidiv. Eftersom patienterna fick dagliga plasmavolymutbyten under en eller två utbytescykler på vardera 35 dagar, innebar exponeringen för INTERCEPT-plasma i denna studie en 10 gånger högre exponering än vid transfusionsstudier där patienterna behandlades för kongenital eller förvärvad koagulopati. Säkerhetsprofilen för INTERCEPT-plasma under dessa förhållanden motsvarade den för konventionell färskfryst plasma. Inga belägg för antikropps bildning mot amotosalen-neoantigener observerades.

Kontraindikationer

Användning av INTERCEPT-plasma är kontraindicerad hos patienter som tidigare uppvisat allergiska reaktioner mot amotosalen eller psoralener.

Information till läkare

Neonatala patienter som kräver plasmatransfusioner under fototerapi för behandling av hyperbilirubinemi ska behandlas med instrument för fototerapi som inte emitterar ljus

INTERCEPT PLASMA TEKNISKA DATA

lägre än 425 nm för att undvika en teoretisk, potentiell risk för en interaktion mellan UVA-ljus och amotosalen, som kan resultera i erytem.

Laboratoriestudier av fotokemisk behandling med INTERCEPT Blood System för plasma har visat att nivåerna av vissa virus, bakterier och parasiter har minskat, men det finns ingen metod för patogeninaktivering som har visat sig eliminera infektiviteten hos alla patogener. Den här processen för patogeninaktivering har utformats som ett slutet system. Patogeninaktivering ersätter inte tillämpliga standarder som gäller för behandling i slutna och öppna system.

Cerus Europe B.V.
Stationsstraat 79-D
3811 MH Amersfoort
Nederländerna
011 31 33 496 0615