

**INTERCEPT BLOOD SYSTEM FÜR PLASMA
FOTOCHEMISCHE BEHANDLUNG VON PLASMA UNTER
VERWENDUNG VON AMOTOSALEN-HYDROCHLORID UND
UV-A-LICHT**

Das INTERCEPT Blood System für Plasma ist ein Medizinprodukt der Klasse III für die *Ex-vivo*-Präparation und Aufbewahrung von für die Transfusion bestimmtem pathogeninaktiviertem Plasma. Das INTERCEPT Blood System für Plasma dient zur Inaktivierung von Bakterien, Viren, Parasiten und Leukozyten. Dieses Verfahren zur Behandlung von Plasmaprodukten soll das Risiko der transfusionsbedingten Übertragung von Viren, Bakterien und Parasiten reduzieren und kann auch das Risiko von Nebenwirkungen aufgrund der Transfusion von kontaminierenden Spender-Leukozyten herabsetzen. Zur fotochemischen Behandlung des Plasmas arbeitet das System mit Amotosalen-HCl-Lösung (einem fotoaktiven Präparat) und langwelligem UV-Licht (UV-A).

Das INTERCEPT Blood System für Plasma ist ein steriles, nicht pyrogenes Kunststoff-Bestrahlungsset mit integriertem Flüssigkeitspfad für den Einmalgebrauch. Das Set besteht aus 15 ml Amotosalenlösung in einem Kunststoffbehälter, einem Kunststoffbehälter für die Bestrahlung, einem sog. Compound Adsorption Device (CAD) und drei Kunststoff-Lagerungsbeuteln, alle in sequenzieller Reihenfolge integriert. Das einmal verwendbare Set besteht aus mit Plasma kompatibelem Kunststoff aus inertem Polyolefin PL 2411, PL 2410 und PL 269.

Das durch Apherese gewonnene oder aus Vollblut (mit $< 4 \times 10^6$ Erythrozyten/ml) hergestellte Plasma wird über eine Sterilverbindung in das Bestrahlungsset geführt. Die Menge des zu behandelnden Plasmas vor der Zugabe von Amotosalen beträgt 385 ml bis 650 ml einschließlich Antikoagulans. Das Plasma fließt durch den Amotosalenbeutel in den Bestrahlungsbeutel. Die Amotosalen-Nennkonzentration im Plasma beträgt vor der Bestrahlung 150 μM . Die Bestrahlung erfolgt durch den INTERCEPT Illuminator. Dieses Zusatzgerät der Klasse I ist mikroprozessorgesteuert und für eine gezielte Bestrahlung mit UV-A-Licht von 3 Joules/cm² ausgelegt.

Zum INTERCEPT-Plasma-Bestrahlungsset gehört ein sog. Compound Adsorption Device (CAD), das eine wesentliche Reduzierung der Amotosalen-Restmenge im Plasma vor der Lagerung bewirkt. Das CAD besteht aus pulverisierten absorbierenden Kügelchen und einem Polyethylen-Bindemittel mit extrem hoher Molmasse. Das bestrahlte Plasma fließt aufgrund der Schwerkraft durch das CAD in die Lagerungsbeutel. Das INTERCEPT-Plasma wird gemäß den Vorschriften für eingefrorenes Plasma gelagert, bis es zur Transfusion freigegeben wird.

Amotosalen-Hydrochlorid

Amotosalen-HCl ist ein synthetisches Psoralen, das sich reversibel in die Helixbereiche von DNS und RNS einschleibt. Durch Bestrahlung mit UV-A-Licht von 320 bis 400 nm geht Amotosalen kovalente Bindungen mit den Pyrimidinbasen der Nukleinsäure ein. Die auf diese Weise querverbundenen Genome von Pathogenen und Leukozyten können nicht

länger funktionieren oder sich replizieren. Es ist kein pharmakologischer Effekt von restlichem Amotosalen beabsichtigt.

INTERCEPT-Plasma

Indikationen

INTERCEPT-Plasma ist als Schutzmaßnahme bei Patienten indiziert, die gemäß den Richtlinien der klinischen Praxis eine Plasmatransfusion oder einen therapeutischen Plasmaaustausch benötigen. Klinische Studien mit Patienten haben gezeigt, dass mit dem INTERCEPT Blood System behandeltes Plasma gut toleriert wird und die gleiche therapeutische Wirksamkeit wie konventionelles frisch eingefrorenes Plasma aufweist. INTERCEPT-Plasma kann zur Behandlung einer einzelnen Koagulationsfaktor-Defizienz bzw. Defizienz antithrombotischen Proteins sowie zur Behandlung multipler Koagulationsfaktor-Defizienzen bzw. Defizienzen antithrombotischen Proteins verwendet werden, für die keine Konzentrate zur Verfügung stehen. INTERCEPT-Plasma kann auch für den Plasmaaustausch bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) verwendet werden. Die INTERCEPT-Behandlung kann als Alternative zur Gammabestrahlung zur Prophylaxe einer transfusionsbedingten Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (TA-GVHD) eingesetzt werden. Mit dem INTERCEPT Blood System fotochemisch behandeltes Plasma kann nach Standardverfahren für eingefrorenes Plasma gelagert und transfundiert werden.

Inaktivierung von Pathogenen

In nicht-klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass durch den Einsatz des INTERCEPT Blood System für Plasma eine Inaktivierung von Viren, Bakterien, Parasiten und Spender-Leukozyten erzielt werden konnte.

INTERCEPT-PLASMA TECHNISCHES DATENBLATT

Viren

Das INTERCEPT Blood System für Plasma führt nachweislich zur Inaktivierung einer Reihe von Viren. Es folgt eine Liste der Viren, die nachweislich inaktiviert werden.

Mit dem INTERCEPT Blood System für Plasma getestete Viren	Ausmaß der Inaktivierung* (Log ₁₀ -Reduzierung)
Behüllte Viren	
HIV-1 (zellgebunden)**	> 6,7
HIV-1 (zellfrei)	> 6,8
HBV (MS-2-Stamm)	> 4,5
HCV (Hutchinson-Stamm)	> 4,5
HTLV-I (Humanes T-Zell-lymphotropes Virus)**	≥ 4,5
HTLV-II (Humanes T-Zell-lymphotropes Virus)**	> 5,7
WNV (West-Nil-Virus)	≥ 6,8
SARS-CoV (humanes Coronavirus)	≥ 5,5
BVDV (Bovines virales Diarrhövirus, Modellvirus für humanes HCV)	≥ 6,0
DHBV (Enten-Hepatitis B-Virus, Modellvirus für humanes HBV)	4,4 - 4,5
Chikungunya-Virus	≥ 7,6
Influenza-A-Virus H5N1 (aviäre Influenza)	> 5,7
Unbehüllte Viren	
BTV (Blauzungenvirus)	5,1
Humanes Adenovirus 5	≥ 6,9
Parvo (Parvovirus B19)	1,8

* „>“ bezieht sich auf die Inaktivierung unter der Nachweisgrenze des Tests

„≥“ bezieht sich auf die Inaktivierung an oder unter der Nachweisgrenze des Tests

** intrazelluläres Inoculum

Bakterien

Eine bakterielle Kontamination von Plasma ist zwar ungewöhnlich, doch wurde die Wirksamkeit des INTERCEPT-Verfahrens zur Inaktivierung von Bakterien in Studien nachgewiesen, bei denen repräsentative gramnegative und grampositive Organismen verwendet wurden. Außerdem wurde die Inaktivierung von zwei Spirochätenbakterien, *Treponema pallidum*, auf das gegenwärtig Blut getestet wird, und *Borrelia burgdorferi* nachgewiesen. Es wurden Studien mit diesen Organismen durchgeführt, weil bekannt ist, dass sie bei chronischen Infektionen asymptomatisch im Blut vorhanden sind. Es folgt eine Liste der Bakterien, die nachweislich inaktiviert werden.

Mit dem INTERCEPT Blood System für Plasma getestete Bakterienspezies	Ausmaß der Inaktivierung* (Log₁₀-Reduzierung)
Gramnegative Bakterien	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥ 7,4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	> 7,3
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (HGE-Agens)	> 4,2
Grampositive Bakterien	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 7,3
Spirochäten-Bakterien	
<i>Treponema pallidum</i> (Syphilis)**	> 5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme-Krankheit)	> 10,6

* „>“ bezieht sich auf Inaktivierung unter der Nachweisgrenze des Tests

„≥“ bezieht sich auf die Inaktivierung an oder unter der Nachweisgrenze des Tests

** intrazelluläres Inoculum

Parasiten

Das INTERCEPT Blood System für Plasma führt nachweislich zur Inaktivierung von kontaminierenden Parasiten. Bei verschiedenen *In-vitro*-Studien konnte eine Hemmung der Parasitenreplikation nach fotochemischer Behandlung nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studien sind im Folgenden zusammengefasst.

Mit dem INTERCEPT Blood System für Plasma getestete Parasiten	Ausmaß der Inaktivierung* (Log₁₀-Reduzierung)
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (Malaria)	≥ 6,9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas-Krankheit)	> 5,0
<i>Babesia microti</i> (Babesiose)	> 5,3

* „>“ bezieht sich auf die Inaktivierung unter der Nachweisgrenze des Tests

„≥“ bezieht sich auf die Inaktivierung an oder unter der Nachweisgrenze des Tests

** intrazellulär

Leukozyten

Da die Gefrierbedingungen von Plasma nicht die Erhaltung intakter Zellen fördern, ist eine durch Leukozyten verursachte TA-GVHD bei eingefrorenem Plasma eine wesentlich geringere Gefahr als bei anderen Blutkomponenten. Es ist jedoch möglich, dass die Funktionalität von T-Zellen nach dem Einfrieren erhalten bleibt, und es finden sich Berichte über durch Transfusion mit nicht gammabestrahltem konventionellem Plasma verursachte TA-GVHD. Die Leukozyteninaktivierung wurde mittels zwei Nachweisverfahren beurteilt: Häufigkeit der Adduktbildung in Leukozyten-DNA und Grenzverdünnungsverfahren zum Nachweis der Klonexpansion entwicklungsfähiger T-Zellen. Die Ergebnisse dieser Plasmastudien weisen auf eine wirksame Inaktivierung von T-Zellen und Leukozyten hin (siehe Tabelle unten). Die nachgewiesene Addukthäufigkeit ist ausreichend, um die Inaktivierung der meisten Einzelgene zu gewährleisten.

Nachweisverfahren	Ausmaß der Inaktivierung
DNA-Modifizierung	Etwa ein Amotosalen-Addukt pro 89 Basenpaaren
LDA (= Limiting Dilution Assay)	≥ 6,1 Log ₁₀ -Reduzierung von entwicklungsfähigen T-Zellen

Klinischer Einsatz von INTERCEPT-Plasma

Kongenitale Koagulationsfaktor-Defizienzen

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von INTERCEPT-Plasma bei Patienten mit kongenitalen Defizienzen der Koagulationsfaktoren I (Fibrinogen), II, V, VII, X, XI und XIII sowie Protein C wurde eine einarmige klinische Open-Label-Studie durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie, an der 34 Patienten teilnahmen, zeigten, dass INTERCEPT-Plasma bei den meisten der untersuchten Faktoren eine vergleichbare Koagulationsfaktor-Wiederfindung und -Pharmakokinetik wie herkömmliches Plasma, wie in der Literatur beschrieben, und ausreichende PT- und aPTT-Werte für eine angemessene Hämostase bewirkte. Die jeweiligen terminalen Halbwertszeiten und Clearance-Werte bei Patienten mit Defizienzen der Koagulationsfaktoren V, VII, X, XI und Protein C waren mit denen in den Literaturangaben vergleichbar. Die terminalen Halbwertszeiten für die Faktoren I, II und XIII waren im Vergleich zur medizinischen Literatur niedrig. Diese Ergebnisse waren evtl. auf die sehr geringe Zahl der ausgewerteten Patienten (N für jeden Faktor: 1-3) und die unterschiedlichen Analysemethoden zurückzuführen. Bei allen therapeutischen Transfusionen wurde eine Hämostase erzielt, und das INTERCEPT Plasma wurde gut toleriert.

Erworbene Koagulationsfaktor-Defizienzen

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von INTERCEPT-Plasma im Vergleich zu konventionellem frisch eingefrorenem Plasma bei Patienten mit erworbenen Koagulationsfaktor-Defizienzen wurde eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studie durchgeführt. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie, an der 121 Patienten teilnahmen, zeigten die Wirksamkeit von INTERCEPT-Plasma zur Behandlung von Patienten mit durch chronische Lebererkrankung verursachte Koagulopathie einschließlich eines signifikanten Anteils von Patienten, bei denen eine orthotope Lebertransplantation vorgenommen wurde. Die Aufrechterhaltung einer angemessenen Hämostase während der orthotopen Lebertransplantation und anderer invasiver Verfahren war bei den verschiedenen Behandlungsgruppen ähnlich. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich unerwünschter Ereignisse wie z. B. Leberarterienthrombose, Tod oder Transfusionsreaktionen zwischen den mit INTERCEPT-Plasma behandelten und den mit konventionellem frisch eingefrorenem Plasma behandelten Patienten.

Therapeutischer Plasmaaustausch

Zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von INTERCEPT-Plasma beim therapeutischen Plasmaaustausch im Vergleich zu konventionellem frisch eingefrorenem Plasma bei Patienten mit thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) wurde eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde klinische Studie durchgeführt. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie, an der 35 Patienten teilnahmen, zeigten, dass sich die therapeutische Reaktion auf einen Plasmaaustausch mit INTERCEPT-Plasma nicht von der auf konventionelles frisch eingefrorenes Plasma unterschied, sowohl im Hinblick auf die TTP-Remissions- und Rezidivrate als auch die Dauer bis zur Remission bzw. zum Rezidiv. Da die Patienten während eines oder zwei Zyklen von jeweils 35 Tagen täglich

einen Plasmavolumenaustausch erhielten, war die INTERCEPT-Plasma-Exposition in dieser Studie zehnmal höher als in den Transfusionsstudien, bei denen die Patienten wegen kongenitaler oder erworbener Koagulopathien behandelt wurden. Das Sicherheitsprofil von INTERCEPT-Plasma ähnelte unter diesen Bedingungen dem von konventionellem frisch eingefrorenem Plasma. Es wurden keine Anzeichen auf eine Antikörperbildung gegen Amotosalen-Neoantigene beobachtet.

Kontraindikationen

Der Einsatz von INTERCEPT-Plasma ist bei Patienten mit bekannter allergischer Reaktion auf Amotosalen oder Psoralene kontraindiziert.

Hinweis für Ärzte

Neugeborene, bei denen während der Fototherapie zur Behandlung einer Hyperbilirubinämie eine Plasmatransfusion erforderlich wird, sollten mit Fototherapiegeräten behandelt werden, die kein Licht unter 425 nm abgeben, um die theoretische Potenzierung einer Wechselwirkung zwischen UV-A-Licht und Amotosalen zu vermeiden, die zu einem Erythem führen kann.

In Laborstudien über die fotochemische Behandlung mit dem INTERCEPT Blood System für Plasma konnte zwar eine signifikante Reduzierung der Infektiosität von bestimmten Viren, Bakterien und Parasiten nachgewiesen werden, doch konnte von keinem Pathogen-Inaktivierungsprozess gezeigt werden, dass er alle Pathogene inaktiviert. Dieses Inaktivierungsverfahren von Pathogenen ist als geschlossenes System konzipiert. Die Inaktivierung von Pathogenen ersetzt nicht die gültigen Standards für die Behandlung in geschlossenen und offenen Systemen.

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