

**INTERCEPT BLOOD SYSTEM VOOR BLOEDPLAATJES
FOTOCHEMISCHE BEHANDELING (PCT) VAN
BLOEDPLAATJES MET BEHULP VAN
AMOTOSALEN WATERSTOFCHLORIDE EN UV-A-LLICHT**

INTERCEPT Blood System voor bloedplaatjes

Het INTERCEPT Blood System voor bloedplaatjes is een medisch hulpmiddel klasse III dat is bedoeld voor de *ex vivo* bereiding en bewaring van uit vol bloed verkregen bloedplaatjes en aferezebloodplaatjes. Het systeem wordt gebruikt voor het inactiveren van een breed spectrum van virussen, bacteriën en parasieten, en voor het inactiveren van besmette donorleukocyten in bloedplaatjesproducten. Dit proces is bedoeld om het risico van het overdragen van virussen, bacteriën en parasieten bij transfusie te verlagen en graft-versus-host-ziekte door transfusie te voorkomen en het kan ook het risico van andere ongewenste voorvallen als gevolg van transfusie van besmette donorleukocyten verlagen. Het instrument maakt gebruik van amotosalen-HCl (een fotoactieve verbinding) en belichting met ultraviolet licht (UV-A) met een lange golflengte voor de fotochemische behandeling van bloedplaatjescomponenten.

INTERCEPT bloedplaatjesverwerkingssets

Het INTERCEPT Blood System voor bloedplaatjes is een steriele, niet-pyrogene kunststofverwerkingsset voor eenmalig gebruik met geïntegreerd vloeistofpad. De INTERCEPT bloedplaatjesverwerkingssets bestaan uit disposable verpakkingen met klein volume (SV) en met groot volume (LV) en disposable dubbele bewaarverpakkingen (DS). De INTERCEPT verwerkingssets voor grote volumes bloedplaatjesconcentraten en kleine volumes bloedplaatjesconcentraten worden elk geleverd als vier integrale verpakkingen in een gesealde buitenverpakking. De INTERCEPT bloedplaatjesverwerkingsset met dubbele bewaarverpakkingen wordt geleverd als vijf integrale verpakkingen in een gesealde buitenverpakking. Met dit systeem kunnen in plasma gesuspendeerde bloedplaatjes met of zonder additiefoplossingen worden verwerkt. In 100% plasma gesuspendeerde bloedplaatjes mogen uitsluitend worden verwerkt met de LV-verwerkingsset. Bij gebruik van bloedplaatjesadditiefoplossingen kunnen de LV-, DS- of SV-verwerkingssets worden gebruikt en moet de verhouding van plasma tot bloedplaatjesadditiefoplossing in het suspensiemedium ongeveer 35%/65% bedragen. De bloedplaatjes stromen door de amotosalenverpakking in de belichtingszak. De nominale amotosalenconcentratie in het bloedplaatjesmengsel vóór belichting is 150 µM. De fotoactivering wordt uitgevoerd met het INTERCEPT-belichtingstoestel. Dit klasse I-instrument wordt bestuurd door een microprocessor en levert een UV-A-doelbehandeling van 3 J/cm². Resten amotosalen en vrije fotoproducten worden vóór overbrenging van de behandelde bloedplaatjes naar een bewaarzak voor gebruik teruggebracht tot lage niveaus door blootstelling aan een Compound Adsorption Device (CAD).

Amotosalenwaterstofchloride

Amotosalen-HCl is een synthetische psoraleenverbinding die zich reversibel invoegt in de spiraalvormige DNA- en RNA-strengen. Bij belichting met UV-A-licht van 320 tot 400 nm vormt amotosalen covalente bindingen met de pyrimidinebasen in nucleïnezuur. De genomen van pathogenen en leukocyten die op deze manier worden gekruiskoppeld, kunnen niet langer functioneren of repliceren. Er wordt geen *in vivo* farmacologisch effect beoogd van resten amotosalen.

Bloedplaatjesadditiefoplossingen

Voor gebruik met INTERCEPT goedgekeurde bloedplaatjesadditiefoplossingen: InterSol, SSP+. Beide worden afzonderlijk geleverd.

INTERCEPT-bloedplaatjes

Bloedplaatjes gesuspendeerd in 35% plasma en 65% additiefoplossing die zijn verwerkt met het INTERCEPT Blood System kunnen maximaal 7 dagen na afname worden bewaard bij 20 °C tot 24 °C onder voortdurend licht schudden volgens passende bloedbankprocedures. Een verlenging van de bewaartijd moet worden geëvalueerd en gevalideerd volgens de procedures van de plaatselijke bloedbank.

Bloedplaatjes gesuspendeerd in 100% plasma die zijn verwerkt met het INTERCEPT Blood System kunnen maximaal 5 dagen na afname worden bewaard bij 20 °C tot 24 °C onder voortdurend licht schudden volgens passende bloedbankprocedures.

Behandeling van de bloedplaatjescomponenten met het INTERCEPT Blood System veroorzaakt geen aanzienlijke verschillen in pH, lactaatconcentratie, aantal bloedplaatjes, morfologiescore, glucoseconcentratie, aggregatie, secretoire en totale adenosinetrifosfaatconcentratie, mate van vormverandering of Platelet Hypotonic Shock Response in vergelijking met onbehandelde bloedplaatjescomponenten.

Indicaties

Met het INTERCEPT Blood System verwerkte bloedplaatjescomponenten (“INTERCEPT bloedplaatjes”) zijn geïndiceerd voor transfusieondersteuning van patiënten die bloedplaatjestransfusies nodig hebben volgens richtlijnen voor de klinische praktijk. Alle vormen van trombocytopenie als gevolg van ziekte, behandeling of verwonding kunnen worden behandeld met INTERCEPT-bloedplaatjes. Er kan een behandeling met INTERCEPT worden toegepast in plaats van gammabestraling ter preventie van graft-versus-host-ziekte na bloedtransfusie (TA-GvHD). INTERCEPT-bloedplaatjes zijn niet klinisch verschillend van onbehandelde bloedplaatjes en worden geïnfuseerd volgens de standaardmethodes voor bloedplaatjesinfusie.

Inactivering van pathogenen

In niet-klinische onderzoeken is aangetoond dat het INTERCEPT Blood System voor bloedplaatjes een inactiverende werking heeft op virussen, bacteriën, parasieten en donorleukocyten.

Virussen

Er is aangetoond dat het INTERCEPT Blood System voor bloedplaatjes diverse virussen inactieveert. Bij de virussen die tot op heden zijn getest, zijn alleen HAV en PPV resistent gebleken tegen inactivering. De resultaten van deze onderzoeken worden hieronder samengevat.

Virussen getest met behulp van het INTERCEPT Blood System	Mate van inactivering* (log ₁₀ reductie)	
	Bloedplaatjes in plasma/ additiefoplossing	Bloedplaatjes in plasma
Omhuld virus		
HIV-1 (celgebonden)***	>6,1	>6,7
HIV-1 (celvrij)	>6,2	≥4,7
Klinisch isolaat van HIV-1	>3,4	-
Klinisch isolaat van HIV-2	>2,5	-
Latent proviraal HIV-1	Geïnactiveerd tot de detectielimiet	-
HBV (stam MS-2)	>5,5	>4,5
HCV (Hutchinson-stam)	>4,5	>4,5
HTLV-I (humaan T-cellymfotroop virus)**	4,7**	≥4,5
HTLV-II (humaan T-cellymfotroop virus)**	5,1**	>5,7
Celgebonden cytomegalovirus (CMV)***	>5,9	-
Boviene virale diarree-virus (BVDV, modelvirus voor menselijk HCV)	>6,0	≥5,4
Duck hepatitis-B-virus (DHBV, modelvirus voor menselijk HBV)	>6,2	4,4-4,5
PRV (pseudo-rabiësvirus, model voor CMV)	-	≥4,7
West-Nijl-virus	>6,0	≥6,8
SARS-CoV (humaan coronavirus)	-	≥5,5
Chikungunyavirus	>6,4	≥7,6
Influenza-A-H5N1-virus (aviaire influenza)	>5,9	>5,7
Niet-omhuld virus		
Blauwtongvirus, type 11	>5,0	5,1
Calicivirus	1,7 tot 2,4	-
Humaan adenovirus type 5	>5,9	≥6,9
Parvo (parvovirus B19)	-	1,8

* “>” verwijst naar inactivering tot onder de detectielimiet van de test. In sommige gevallen hebben tests een zeer klein dynamisch bereik als gevolg van beperkingen van de haalbare virustiters.

** inherente lage achtergrondconcentratie in niet-geïnfecteerde indicatorcellen sluit “>” van HTLV uit

*** intracellulair

“-” betekent niet getest

Bacteriën

Er is aangetoond dat het INTERCEPT Blood System voor bloedplaatjes diverse bacteriën in bloedplaatjescomponenten inactieveert. Onderzoeken met een reeks gram-positieve en gram-negatieve pathogene bacteriën hebben aangetoond dat het aantal actieve organismen met een factor 10^6 is verlaagd, met uitzondering van *P. aeruginosa* en *B. cereus* (inclusief sporen), waarvoor een verlaging met een \log_{10} -factor van respectievelijk 4,5 en 3,6 werd waargenomen. Bacteriesporen zijn resistent tegen inactivering; sporenvormende bacteriën in de vegetatieve staat zijn echter gevoelig voor inactivering. De resultaten van deze onderzoeken worden hieronder samengevat:

Bacteriesoorten getest met het INTERCEPT Blood System	Mate van inactivering* (\log_{10} reductie)	
	Bloedplaatjes in plasma/ additiefoplossing	Bloedplaatjes in plasma
Gram-negatieve bacteriën		
<i>Escherichia coli</i>	>6,4	$\geq 7,3$
<i>Serratia marcescens</i>	>6,7	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>5,6	$\geq 6,7$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,5	-
<i>Salmonella choleraesuis</i>	>6,2	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>5,9	>7,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	5,9	-
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (HGE-agens)**	-	>4,2
Gram-positieve bacteriën		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>6,6	>7,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,6	>7,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	>6,8	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	>6,3	-
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	>6,3	-
<i>Bacillus cereus</i> (inclusief sporen)	3,6	-
<i>Bacillus cereus</i> (vegetatief)	>6,0	-
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	>6,5	-
<i>Propionibacterium acnes</i>	>6,7	-
<i>Lactobacillus species</i>	>6,9	-
<i>Clostridium perfringens</i> (vegetatieve vorm)	>7,0	-
Spirochete bacteriën		
<i>Treponema pallidum</i> (syfilis)	$\geq 6,8$ tot $\leq 7,0$	>5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme-ziekte)	>6,8	>10,6

* ">" verwijst naar inactivering tot onder de detectielimiet van de test

** intracellulair

"-" betekent niet getest

Parasieten

Aangetoond is dat met behulp van het INTERCEPT Blood System voor bloedplaatjes besmette parasieten in bloedplaatjesproducten kunnen worden geïnactiveerd. Verscheidene *in vitro* onderzoeken hebben remming aangetoond van de replicatie van parasieten na fotochemische behandeling. De resultaten van deze onderzoeken worden hieronder samengevat:

Parasieten getest met het INTERCEPT Blood System	Mate van inactivering* (log ₁₀ reductie)	
	Bloedplaatjes in plasma/ additiefoplossing	Bloedplaatjes in plasma
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malaria)	≥6,0	≥6,9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (ziekte van Chagas)	>5,3	>5,0
<i>Leishmania mexicana</i> (metacyclisch promastigotenstadium)	>5,0	-
<i>Leishmania major</i> Jish (amastigotenstadium)	>4,3	-
<i>Babesia microti</i> (babesiose)	>5,3	>5,3

* “>” verwijst naar inactivering tot onder de detectielimiet van de test

** intracellulair

“-” betekent niet getest

Leukocyten

Er is aangetoond is dat het INTERCEPT Blood System voor bloedplaatjes besmette donorleukocyten met inbegrip van T-cellen in bloedplaatjesproducten inactieveert. Verscheidene *in vitro* onderzoeken hebben remming aangetoond van zowel de replicatie van leukocyten als de cytokinesynthese door leukocyten na fotochemische behandeling. De resultaten van deze onderzoeken worden hieronder samengevat:

Teststelsysteem		Mate van inactivering	
		Bloedplaatjes in plasma/ additiefoplossing	Bloedplaatjes in plasma
<i>In vitro</i>	Verdunningsreeksen (limiting dilution assay)	Verlaging van het aantal levensvatbare T-cellen met $\log_{10} > 5,4$	Verlaging van het aantal levensvatbare T-cellen met $\log_{10} \geq 6,1$
	DNA-modificatie	Ongeveer één amotosalen-adduct per 83 basenparen	Ongeveer één amotosalen-adduct per 89 basenparen
	Polymeraseketting-reactie (PCR)	Amplificatie geremd door amotosalen – DNA-adducten	-
	Cytokinesynthese	Eliminatie van IL-8- en IL-1 β -synthese tijdens bewaring	-
<i>In vivo</i>	Murien transfusiemodel	Preventie van TA-GvHD in een murien transfusiemodel van ouders tot F ₁	-

“-” betekent niet getest

Klinische evaluering van INTERCEPT-bloedplaatjescomponenten

Uit vol bloed verkregen buffy-coat-bloedplaatjes

Er is een gerandomiseerd, vergelijkend, dubbelblind klinisch onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van met de buffy-coat-methode bereide, in 35% plasma/65% InterSol gesuspendeerde, en met het INTERCEPT Blood System behandelde bloedplaatjes te evalueren. Uit de resultaten van dit klinisch onderzoek, waaraan 103 patiënten deelnamen, blijkt dat de INTERCEPT-buffy-coat-bloedplaatjes op dezelfde wijze kunnen worden gebruikt als onbehandelde bloedplaatjes bij de ondersteuning van trombocytopeniepatiënten. Gelijke doses INTERCEPT-buffy-coat-bloedplaatjes gaven vergelijkbare resultaten bij bloedtellingen die met tussenpozen van één en 24 uur na transfusie plaatsvonden, en de ongewenste voorvallen die optraden bij patiënten die waren behandeld met INTERCEPT-buffy-coat-bloedplaatjes waren vergelijkbaar met die van patiënten die referentiebloedplaatjes hadden ontvangen.

Aferesebloedplaatjes

Er is een gerandomiseerd, vergelijkend, dubbelblind klinisch onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van met de Amicus-celseparator afgenomen, in 35% plasma/65% InterSol gesuspendeerde, met het INTERCEPT Blood System behandelde aferesebloedplaatjes te evalueren. De resultaten van dit klinisch onderzoek, waaraan 43 patiënten deelnamen, bevestigden de resultaten van het uitgebreide onderzoek dat met buffy-coat-bloedplaatjes werd uitgevoerd.

Er is een tweede gerandomiseerd, vergelijkend, dubbelblind, klinisch onderzoek uitgevoerd om de hemostatische werkzaamheid en de veiligheid van transfusie van met de Amicus-celseparator afgenomen, in 35% plasma/65% InterSol gesuspendeerde en met het INTERCEPT Blood System behandelde aferesebloedplaatjesconcentraten bij trombocytopeniepatiënten te evalueren (n=645). De resultaten van dit grote onderzoek hebben de equivalentie aangetoond van INTERCEPT-aferesebloedplaatjes aan conventionele aferesebloedplaatjes bij de preventie en behandeling van bloedingen van graad 2 en hoger, volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie. Een toename van 3 specifieke pulmonaire voorvallen, nl. acute respiratory distress syndrome, niet nader gespecificeerde pneumonitis en pleuritische borstpijn, werd waargenomen in de INTERCEPT-groep. Uit daaropvolgende analyses en overleg met deskundigen bleek dat de geconstateerde verschillen in deze ongewenste voorvallen verband hielden met inconsistenties in letterlijk aangehaalde termen die gebruikt zijn voor de MedDRA-codering en de inconsequente melding van voorvallen van acute respiratory distress syndrome door het onderzoekspersoneel, en dat er wat betreft ernstige pulmonale voorvallen geen verschillen waren tussen de INTERCEPT-bloedplaatjes en conventionele bloedplaatjes.

Gedurende zeven dagen bewaarde INTERCEPT-bloedplaatjescomponenten

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind, single-center, cross-over klinisch onderzoek in twee fasen en met twee behandelingen uitgevoerd om te bepalen of buffy-coat-bloedplaatjes die zijn behandeld met het INTERCEPT Blood System en die gedurende 7 dagen zijn bewaard in 35% Plasma/65% InterSol een veilige en aanvaardbare

therapeutische werkzaamheid bieden bij de behandeling van trombocytopeniepatiënten in vergelijking met 7 dagen oude referentiebloedplaatjesconcentraten.

Transfusie van INTERCEPT-bloedplaatjes die gedurende 7 dagen zijn bewaard, heeft aanvaardbare klinische resultaten opgeleverd; de non-inferioriteit ten opzichte van de 7 dagen oude referentiebloedplaatjes kon, wat betreft de 1-uurs-CCI, echter niet worden aangetoond met de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitsmarge van $2,2 \times 10^3$.

Uit de resultaten van het onderzoek blijkt dat zowel de INTERCEPT-bloedplaatjes als de referentiebloedplaatjes die gedurende 7 dagen waren bewaard, in staat bleken bloedingen te voorkomen. Bloedplaatjestransfusies met 7 dagen oude bloedplaatjes die zijn bereid met het INTERCEPT Blood System zijn veilig gebleken en werden goed verdragen door trombocytopeniepatiënten; het profiel was vergelijkbaar was met dat van transfusies met 7 dagen oude bloedplaatjes die op conventionele wijze zijn geproduceerd.

Postmarketingervaring met INTERCEPT-bloedplaatjescomponenten

Na goedkeuring voor de CE-markering is een hemovigilantie (HV)-programma van start gegaan om het veiligheidsprofiel van INTERCEPT-bloedplaatjes bij routinegebruik te documenteren en te karakteriseren. Dit programma loopt nog altijd. Het doel van het observationele, niet-gerandomiseerde, niet-vergelijkende hemovigilantieprogramma is het opdoen van aanvullende veiligheidservaring met de bereiding en transfusie van INTERCEPT-bloedplaatjes onder respectievelijk routinematige omstandigheden in bloedbanken en klinische omstandigheden en aanvullende ervaring op te doen met uiteenlopende patiëntenpopulaties. Tot op heden zijn er bij routinematig klinisch gebruik meer dan 250.000 transfusies van INTERCEPT-bloedplaatjes toegediend aan trombocytopeniepatiënten. Veiligheidsgegevens voor 16.631 transfusies van INTERCEPT-bloedplaatjescomponenten, toegediend aan 3274 patiënten, zijn verzameld in drie afzonderlijke HV-onderzoeken (HV1, HV2 en HV3). Deze niet-interventionele onderzoeken zijn in meerdere centra in Europa uitgevoerd. In de meeste van deze centra is een behandeling met INTERCEPT uitgevoerd in plaats van gammabestraling ter preventie van TA-GvHD. Gerelateerde ongewenste voorvallen na transfusies van INTERCEPT-bloedplaatjes waren infrequent en de ernst van de meeste daarvan was licht (graad 1). De vaakst gemelde tekenen en symptomen waren koorts, koude rillingen, urticaria en andere dermatologische reacties. Deze soorten reacties zijn eerder beschreven in verband met transfusie van conventionele bloedplaatjescomponenten. Er zijn geen onverwachte ongewenste voorvallen geconstateerd bij uitvoering van deze onderzoeken. Bij HV1 waren er 3 ongewenste voorvallen van graad 2 of hoger (waarvan er een mogelijk verband hield met de transfusie). Bij HV2 waren er 5 ongewenste voorvallen van graad 2 of hoger (geen van welke verband of mogelijk verband hield met de transfusie). In geen van beide onderzoeken werd melding gemaakt van TA-GvHD-voorvallen die verband hielden met de transfusie. Dit is met name belangrijk omdat >95% van de bloedplaatjescomponenten geen gammabestraling had ondergaan en veel daarvan waren toegediend aan risicopatiënten met een verzwakt immuunstelsel.

Contra-indicaties

Het gebruik van INTERCEPT-trombocyten is gecontra-indiceerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergische reacties op amotosalen of psoralenen.

Opmerkingen voor artsen

Bij pasgeborenen bij wie tijdens fototherapie ter behandeling van hyperbilirubinemie een transfusie van bloedplaatjes moet worden uitgevoerd, moet de fototherapie worden uitgevoerd met fototherapieapparatuur die licht afgeeft met een golflengte van niet korter dan 425 nm, ter voorkoming van het theoretische risico van wisselwerking tussen UV-A-licht en psoralenen, wat kan leiden tot erytheem.

Hoewel uit laboratoriumonderzoek naar de fotochemische behandeling bij het INTERCEPT Blood System voor bloedplaatjes blijkt dat er een vermindering optreedt in de aantallen van bepaalde virussen, bacteriën en parasieten, is ook gebleken dat geen enkel pathogeeninactiveringsproces alle pathogenen elimineert. Dit pathogeeninactiveringsproces is ontworpen als een gesloten systeem. Pathogeeninactivering is geen vervanging voor normen die worden gehanteerd bij de verwerking in gesloten en open systemen.

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