

**INTERCEPT BLOOD SYSTEM FÜR THROMBOZYTEN  
FOTOCHEMISCHE BEHANDLUNG (PCT) VON  
THROMBOZYTEN MIT AMOTOSALEN-HCL-LÖSUNG UND  
UV-A-LICHT**

**INTERCEPT Blood System für Thrombozyten**

Das INTERCEPT Blood System für Thrombozyten ist ein Medizinprodukt der Klasse III für die Ex-vivo-Präparation und Aufbewahrung von aus Vollblut und Apherese gewonnenen Thrombozyten. Das System wird zur Inaktivierung eines breiten Spektrums von Viren, Bakterien und Parasiten sowie kontaminierenden Spender-Leukozyten in Thrombozytenpräparaten eingesetzt. Dieses Verfahren dient zur Reduzierung des Risikos einer transfusionsbedingten Übertragung von Viren, Bakterien und Parasiten und zur Verhinderung einer transfusionsbedingten Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion und kann möglicherweise auch das Risiko für andere Nebenwirkungen, ausgelöst durch Transfusion kontaminierender Spender-Leukozyten, senken. Zur fotochemischen Behandlung der Thrombozytenpräparate wird eine Amotosalen-HCl-Lösung (eine fotoaktive Substanz) und langwelliges UV-Licht (UV-A) eingesetzt.

**INTERCEPT Thrombozyten-Verarbeitungssets**

Das INTERCEPT Blood System für Thrombozyten ist ein steriles, nicht pyrogenes Kunststoff-Bestrahlungsset mit integriertem Flüssigkeitspfad für den Einmalgebrauch. Es gibt INTERCEPT Thrombozyten-Verarbeitungssets für kleinvolumige (SV) und großvolumige (LV) Thrombozytenpräparate und auch für Doppel-Thrombozytenpräparate (DS). Die INTERCEPT Verarbeitungssets für großvolumige und kleinvolumige Thrombozytenpräparate enthalten jeweils vier zusammengehörende Beutel in einer versiegelten Umverpackung. Das INTERCEPT Thrombozyten-Verarbeitungsset für Doppel-Thrombozytenpräparate umfasst fünf zusammengehörende Beutel in einer versiegelten Umverpackung. Mit diesem System können in Plasma suspendierte Thrombozyten sowohl mit als auch ohne Additivlösung verarbeitet werden. Für Thrombozyten, die in 100 % Plasma suspendiert sind, ist ausschließlich das LV-Verarbeitungsset zu benutzen. Bei Verwendung von Thrombozyten-Additivlösungen können sowohl das LV- als auch das DS- oder SV-Verarbeitungsset verwendet werden; das Verhältnis von Plasma zu Thrombozyten-Additivlösung im Suspensionsmedium muss etwa 35 % zu 65 % betragen. Die Thrombozyten fließen durch den Amotosalenbeutel in den Bestrahlungsbeutel. Die Amotosalen-Nennkonzentration im Thrombozytengemisch vor der Bestrahlung beträgt 150 µM. Die Fotoaktivierung erfolgt durch den INTERCEPT Illuminator. Dieses Zusatzgerät der Klasse I ist mikroprozessorgesteuert und gibt eine gezielte UV-A-Dosis von 3 J/cm<sup>2</sup> ab. Vor der Überführung der behandelten Thrombozyten in einen Lagerungsbeutel zur Freigabe werden das restliche Amotosalen und ungebundene Fotoprodukte durch eine Adsorptionsbehandlung im CAD-Beutel (CAD = Compound Adsorption Device) auf ein niedriges Level reduziert.

### **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 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 des restlichen Amotosalen beabsichtigt.

### **Thrombozyten-Additivlösungen**

Zum Gebrauch mit INTERCEPT zugelassene Thrombozyten-Additivlösungen: InterSol, SSP+. Beide Produkte werden separat verkauft.

### **INTERCEPT-Thrombozyten**

In 35 % Plasma und 65 % Additivlösung suspendierte Thrombozyten können nach der Behandlung mit dem INTERCEPT Blood System bis zu 7 Tage ab dem Zeitpunkt der Entnahme bei 20 °C bis 24 °C unter ständiger Agitation gemäß den geltenden Blutbankverfahren gelagert werden. Längere Thrombozyten-Aufbewahrungszeiten müssen gemäß den örtlichen Blutbankverfahren evaluiert und validiert werden.

In 100 % Plasma suspendierte Thrombozyten können nach der Behandlung mit dem INTERCEPT Blood System bis zu 5 Tage ab dem Zeitpunkt der Entnahme bei 20 °C bis 24 °C unter ständiger Agitation gemäß den geltenden Blutbankverfahren gelagert werden.

Die Behandlung von Thrombozytenpräparaten mit dem INTERCEPT Blood System bewirkt keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu unbehandelten Thrombozytenpräparaten in Bezug auf folgende Punkte: pH-Wert, Laktatkonzentration, Thrombozytenzahl, Morphologiewert, Glucosekonzentration, Aggregation, sekretorische und gesamte Adenosintriphosphat-Konzentration, Ausmaß der Formveränderung, hypotonische Schockreaktion der Thrombozyten.

### **Indikationen**

Mit dem INTERCEPT Blood System behandelte Thrombozytenpräparate („INTERCEPT-Thrombozyten“) sind als Maßnahme bei Bluttransfusionen für Patienten indiziert, die gemäß den Richtlinien der klinischen Praxis eine Thrombozytentransfusion benötigen. Jede Form von Thrombozytenmangel infolge von Krankheit, Therapie oder Verletzung kann mit INTERCEPT-Thrombozyten behandelt werden. Die INTERCEPT-Behandlung kann als Alternative zur Gammabestrahlung zur Prophylaxe einer transfusionsbedingten Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (TA-GVHD) eingesetzt werden. INTERCEPT-Thrombozyten unterscheiden sich klinisch gesehen nicht von unbehandelten Thrombozyten, und ihre Infusion erfolgt gemäß den gängigen Thrombozyten-Infusionsmethoden.

## INTERCEPT-THROMBOZYTEN TECHNISCHES DATENBLATT

### Inaktivierung von Pathogenen

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

### Viren

Das INTERCEPT Blood System für Thrombozyten führt nachweislich zur Inaktivierung einer Reihe von Viren. Von den bisher getesteten Viren haben sich nur HAV und PPV als resistent gegen die Inaktivierung erwiesen. Die Ergebnisse dieser Studien sind im Folgenden zusammengefasst.

Mit dem INTERCEPT Blood System getestete Viren	Ausmaß der Inaktivierung* (Log <sub>10</sub> -Reduzierung)	
	Thrombozyten in Plasma/Additivlösung	Thrombozyten in Plasma
<b>Behüllte Viren</b>		
HIV-1 (zellgebunden)***	>6,1	>6,7
HIV-1 (zellfrei)	>6,2	≥4,7
Klinisches HIV-1-Isolat	>3,4	-
Klinisches HIV-2-Isolat	>2,5	-
Latentes provirales HIV-1	Bis zur Nachweisgrenze inaktiviert	-
HBV (MS-2-Stamm)	>5,5	>4,5
HCV (Hutchinson-Stamm)	>4,5	>4,5
HTLV-I (Humanes T-Zell-Leukämie-Virus)***	4,7**	≥4,5
HTLV-II (Humanes T-Zell-Leukämie-Virus)***	5,1**	>5,7
Zellgebundenes Zytomegalievirus (CMV)***	>5,9	-
Bovines virales Diarrhövirus (BVDV, Modellvirus für humanes HCV)	>6,0	≥5,4
Enten-Hepatitis B-Virus (DHBV, Modellvirus für humanes HBV)	>6,2	4,4-4,5
PRV (Pseudorabies-Virus, Modell für CMV)	-	≥4,7
West-Nil-Virus	>6,0	≥6,8
SARS-CoV (humanes Coronavirus)	-	≥5,5
Chikungunya-Virus	>6,4	≥7,6
Influenza-A-Virus H5N1 (aviäre Influenza)	>5,9	>5,7
<b>Unbehüllte Viren</b>		
Blauzungenvirus Typ 11	>5,0	5,1
Calicivirus	1,7 bis 2,4	-
Humanes Adenovirus 5	>5,9	≥6,9
Parvo (Parvovirus B19)	-	1,8

\* „>“ bezieht sich auf Inaktivierung unterhalb der Nachweisgrenze des Tests. In manchen Fällen weisen die Tests aufgrund der beschränkten erzielbaren Virustiter einen sehr kleinen dynamischen Bereich auf.

\*\* inhärenter niedriger Hintergrund bei nicht infizierten Indikatorzellen schließt das Symbol „>“ bei HTLV aus

\*\*\* intrazellulär

„-“ bedeutet nicht getestet

## INTERCEPT-THROMBOZYTEN TECHNISCHES DATENBLATT

### Bakterien

Das INTERCEPT Blood System für Thrombozyten führt nachweislich zur Inaktivierung einer Reihe von Bakterien in Thrombozytenpräparaten. Bei Inaktivierungsstudien mit einer Serie von grampositiven und gramnegativen pathogenen Bakterien konnte eine etwa 6-Log-Inaktivierung von Organismen nachgewiesen werden. Ausnahmen bildeten hierbei *P. aeruginosa* und *B. cereus* (einschließlich Sporen), bei denen eine 4,5-Log- bzw. eine 3,6-Log-Reduzierung auftrat. Bakterielle Sporen sind gegen Inaktivierung resistent; sporenbildende Bakterien sind jedoch im vegetativen Zustand gegen Inaktivierung empfindlich. Die Ergebnisse dieser Studien sind im Folgenden zusammengefasst.

Mit dem INTERCEPT Blood System getestete Bakterienspezies	Ausmaß der Inaktivierung* (Log <sub>10</sub> -Reduzierung)	
	Thrombozyten in Plasma/Additivlösung	Thrombozyten in Plasma
<b>Gramnegative Bakterien</b>		
<i>Escherichia coli</i>	>6,4	≥7,3
<i>Serratia marcescens</i>	>6,7	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>5,6	≥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
<b>Grampositive Bakterien</b>		
<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> (einschließlich Sporen)	3,6	-
<i>Bacillus cereus</i> (vegetativ)	>6,0	-
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	>6,5	-
<i>Propionibacterium acnes</i>	>6,7	-
<i>Lactobacillus species</i>	>6,9	-
<i>Clostridium perfringens</i> (vegetative Form)	>7,0	-
<b>Spirochäten-Bakterien</b>		
<i>Treponema pallidum</i> (Syphilis)	≥6,8 bis ≤7,0	>5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme-Krankheit)	>6,8	>10,6

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

\*\* intrazellulär

„-“ bedeutet nicht getestet

## Parasiten

Das INTERCEPT Blood System für Thrombozyten führt nachweislich zur Inaktivierung von kontaminierenden Parasiten in Thrombozytenprodukten. 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 getestete Parasiten	Ausmaß der Inaktivierung* (Log <sub>10</sub> -Reduzierung)	
	Thrombozyten in Plasma/Additivlösung	Thrombozyten in Plasma
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (Malaria)	≥6,0	≥6,9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas-Krankheit)	>5,3	>5,0
<i>Leishmania mexicana</i> (metazyklische promastigote Form)	>5,0	-
<i>Leishmania major</i> Jish (amastigote Form)	>4,3	-
<i>Babesia microti</i> (Babesiose)	>5,3	>5,3

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

\*\* intrazellulär

„-“ bedeutet nicht getestet

**Leukozyten**

Das INTERCEPT Blood System für Thrombozyten führt nachweislich zur Inaktivierung von kontaminierenden Spender-Leukozyten einschließlich T-Zellen in Thrombozytenprodukten. Bei verschiedenen *In-vitro*-Studien konnte sowohl eine Hemmung der Leukozytenreplikation als auch eine Hemmung der Zytokinsynthese durch Leukozyten nach der fotochemischen Behandlung nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studien sind im Folgenden zusammengefasst.

Assay-System		Ausmaß der Inaktivierung	
		Thrombozyten in Plasma/Additivlösung	Thrombozyten in Plasma
<i>In vitro</i>	LDA (= Limiting Dilution Assay)	>5,4-Log <sub>10</sub> -Reduzierung von entwicklungsfähigen T-Zellen	≥6,1-Log <sub>10</sub> -Reduzierung von entwicklungsfähigen T-Zellen
	DNA-Modifizierung	Etwa ein Amotosalen-Addukt pro 83 Basenpaaren	Etwa ein Amotosalen-Addukt pro 89 Basenpaaren
	Polymerase-Kettenreaktion	Amplifikation gehemmt durch Amotosalen-DNS-Addukte	-
	Zytokinsynthese	Elimination der IL-8- und IL-1β-Synthese während der Lagerung	-
<i>In vivo</i>	Murines Transfusionsmodell	Prophylaxe einer TA-GVHD im murinen Eltern-F <sub>1</sub> -Transfusionsmodell	-

„-“ bedeutet nicht getestet

## **Klinische Beurteilung von INTERCEPT-Thrombozytenpräparaten**

### **Buffy-Coat-Thrombozyten aus Vollblut**

Zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Thrombozyten, die mit der Buffy-Coat-Methode gewonnen, in 35 % Plasma und 65 % InterSol suspendiert und mit dem INTERCEPT Blood System behandelt worden waren, wurde eine randomisierte, kontrollierte klinische Doppelblindstudie durchgeführt. Die Ergebnisse aus dieser klinischen Studie, an der 103 Patienten teilnahmen, zeigten, dass INTERCEPT-Buffy-Coat-Thrombozyten auf dieselbe Weise wie unbehandelte Thrombozyten zur Behandlung von Patienten mit Thrombozytenmangel eingesetzt werden können. Gleiche Dosen von INTERCEPT-Buffy-Coat-Thrombozyten führten zu vergleichbaren Zunahmen bei der eine Stunde und 24 Stunden nach der Transfusion durchgeführten Zählung, und die mit INTERCEPT-Buffy-Coat-Thrombozyten behandelten Patienten wiesen ähnliche Nebenwirkungsprofile auf wie die Patienten, die Referenzthrombozyten erhalten hatten.

### **Apherese-Thrombozyten**

Zur Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Apherese-Thrombozyten, die mit dem Amicus-Zellseparator gesammelt, in 35 % Plasma und 65 % InterSol suspendiert und mit dem INTERCEPT Blood System behandelt worden waren, wurde eine randomisierte, kontrollierte klinische Doppelblindstudie durchgeführt. Die Ergebnisse dieser klinischen Studie, an der 43 Patienten teilnahmen, bestätigten die Ergebnisse der umfassenderen Studie mit den Buffy-Coat-Thrombozyten.

Eine zweite randomisierte, kontrollierte klinische Doppelblindstudie wurde zur Evaluierung der hämostatischen Wirksamkeit und Sicherheit der Transfusion von Apherese-Thrombozytenkonzentraten, die mit dem Amicus-Zellseparator gesammelt, in 35 % Plasma und 65 % InterSol suspendiert und mit dem INTERCEPT Blood System behandelt worden waren, bei Patienten mit Thrombozytenmangel (N = 645) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser großen Studie zeigten, dass die Prophylaxe und Behandlung von Blutungen 2. Grades und höher (WHO-Kriterien) mit INTERCEPT-Apherese-Thrombozyten der mit konventionellen Apherese-Thrombozyten entsprach. In der INTERCEPT-Gruppe wurde eine Zunahme von 3 spezifischen pulmonalen Ereignissen festgestellt: akutes Atemnotsyndrom, nicht anderweitig spezifizierte Pneumonitis und pleuritische Thoraxschmerzen. Nachfolgende Analysen und die Konsultation von Sachverständigen ergaben, dass die beobachteten Unterschiede bei diesen Nebenwirkungen mit unterschiedlich verwendeten Begriffen im MedDRA-Codierwörterbuch und mit der unterschiedlichen Angabe von Fällen akuter Atemnot durch das Studienpersonal zusammenhingen und dass es keine Unterschiede zwischen den INTERCEPT-Thrombozyten und konventionellen Thrombozyten in Bezug auf schwere Lungenerkrankungen gab.

### **Sieben Tage gelagerte INTERCEPT-Thrombozytenpräparate**

Eine randomisierte, doppelblinde, monozentrische klinische Crossover-Studie mit zwei Behandlungen und zwei Perioden wurde durchgeführt, um herauszufinden, ob Buffy-Coat-Thrombozyten, die mit dem INTERCEPT Blood System behandelt und 7 Tage in 35 % Plasma und 65 % InterSol gelagert wurden, bei der Behandlung von Patienten mit Thrombozytenmangel Sicherheit und eine akzeptable therapeutische Wirkung im Vergleich zu 7 Tage alten Vergleichsthrombozyten-Konzentraten boten.

Die Transfusion von 7 Tage gelagerten INTERCEPT-Thrombozyten ergab akzeptable klinische Ergebnisse, wenngleich mit der vordefinierten Nicht-Inferioritätsgrenze von  $2,2 \times 10^3$  eine Nicht-Inferiorität gegenüber 7 Tage alten Referenzthrombozyten hinsichtlich des 1-Std.-CCI-Werts nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Ergebnisse der Studie haben gezeigt, dass sowohl INTERCEPT-Thrombozyten als auch Referenzthrombozyten, die 7 Tage gelagert wurden, in der Lage waren, Blutungen zu verhindern. Thrombozytentransfusionen mit 7 Tage alten, mit dem INTERCEPT Blood System behandelten Thrombozyten waren nachweislich sicher und wurden von den Patienten mit Thrombozytenmangel gut toleriert. Sie wiesen ein ähnliches Profil wie Transfusionen mit konventionell produzierten 7 Tage alten Thrombozyten auf.

### **Erfahrungen mit INTERCEPT-Thrombozytenpräparaten nach der Markteinführung**

Nach der CE-Zulassung wurde ein Hämovigilanz-Programm (HV) zur Dokumentierung und Charakterisierung des Sicherheitsprofils von INTERCEPT-Thrombozyten bei der routinemäßigen Anwendung eingerichtet; dieses Programm ist weiterhin aktiv. Ziel des nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Hämovigilanzprogrammes ist es, zusätzliche Erfahrung in Hinsicht auf Sicherheit von INTERCEPT-Thrombozyten sowie deren Präparation und Transfusion unter normalen Blutbank- bzw. klinischen Bedingungen zu erhalten. Ausserdem sollen Erfahrungen in einer breiten Patientenpopulation gewonnen werden. Bisher erhielten Patienten mit Thrombozytenmangel in der routinemäßigen klinischen Praxis mehr als 250.000 Transfusionen mit INTERCEPT-Thrombozyten. Sicherheitsdaten über 16.631 Transfusionen mit INTERCEPT-Thrombozytenpräparaten bei 3.274 Patienten wurden in drei separaten HV-Studien gesammelt (HV1, HV2 und HV3). Diese nicht interventionellen Studien wurden in verschiedenen Kliniken in Europa durchgeführt. Die INTERCEPT-Behandlung wurde in den meisten dieser Kliniken anstelle einer Gammabestrahlung zur Verhütung von TA-GVHD benutzt. Die Transfusionen von INTERCEPT-Thrombozyten verursachten nur selten Nebenwirkungen, und die meisten dieser Nebenwirkungen waren mild (Grad 1). Die am häufigsten gemeldeten Zeichen/Symptome waren Fieber, Frösteln, Nesselausschlag und andere Hautreaktionen. Diese Arten von Reaktionen wurden schon in der Vergangenheit in Verbindung mit der Transfusion von herkömmlichen Thrombozytenpräparaten beschrieben. Bei der Durchführung dieser Studien wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet. In der HV1-Studie traten 3 unerwünschte Ereignisse 2. Grades oder höher auf (von denen eines möglicherweise mit der Transfusion zusammenhing). In der HV2-Studie traten 5 unerwünschte Ereignisse 2. Grades oder

höher auf (die alle nicht oder wahrscheinlich nicht mit der Transfusion zusammenhängen). In keiner der Studien wurden TA-GVHD-Ereignisse im Zusammenhang mit der Transfusion gemeldet. Dies ist deshalb besonders wichtig, weil >95 % der Thrombozytenpräparate nicht gammabestrahlt worden waren und weil viele davon immungeschwächten Risikopatienten verabreicht worden waren.

### **Kontraindikationen**

Der Einsatz von INTERCEPT-Thrombozyten ist bei Patienten mit einer Anamnese allergischer Reaktionen auf Amotosalen oder Psoralene kontraindiziert.

### **Hinweise für Ärzte**

Neugeborene Patienten, bei denen während der Fototherapie zur Behandlung einer Hyperbilirubinämie eine Thrombozytentransfusion 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 Psoralen zu vermeiden, die zu Erythemen führen kann.

In Laborstudien über die fotochemische Behandlung unter Einsatz des INTERCEPT Blood System für Thrombozyten konnte zwar eine Reduzierung der Werte von bestimmten Viren, Bakterien und Parasiten nachgewiesen werden, von keinem Pathogen-Inaktivierungsprozess konnte jedoch 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