

INTERCEPT-BLODSYSTEM FOR BLODPLATERFOTOKJEMISK BEHANDLING (PCT) AV BLODPLATER VED BRUK AV AMOTOSALEN-HYDROKLORID OG UVA-LYS

INTERCEPT-blodsystem for blodplater

INTERCEPT-blodsystemet for blodplater er et medisinsk utstyr av klasse III som er beregnet for *ex vivo*-preparering og lagring av blodplater avledet av fullblod og aferese-blodplater. Systemet brukes til å inaktivere et bredt spekter av virus, bakterier og parasitter samt kontaminerende leukocytter fra blodgiver i blodplatekomponenter. Prosessen har til hensikt å redusere risikoen for transfusjonsassosiert overføring av virus, bakterier og parasitter, forebygge transfusjonsassosiert graft-versus-host-sykdom, og kan også redusere risikoen for andre uønskede virkninger som skyldes transfusjon av kontaminerende leukocytter. Systemet benytter amotosalen-HCl (en fotoaktiv forbindelse) og ultrafiolett (UVA) lys med lang bølgelengde til fotokjemisk behandling av blodplatekomponentene.

INTERCEPT-prosesseringssett for blodplater

INTERCEPT-blodsystemet for blodplater er et prosesseringssett av plast til engangsbruk, med en integrert steril, ikke-pyrogen væskebane. INTERCEPT-prosesseringssettet for blodplater består av lagringsbeholdere med liten mengde (SV – small volume) og stor mengde (LV – large volume) samt doble lagringsbeholdere (DS) til engangsbruk. Hvert INTERCEPT-prosesseringssett for stor mengde blodplatekonsentrat og liten mengde blodplatekonsentrat leveres som fire integrerte beholdere i en forseglet innpakning. INTERCEPT-prosesseringssettet for blodplater med doble lagringsbeholdere leveres som fem integrerte beholdere i en forseglet innpakning. Blodplater suspendert i plasma med eller uten tilsetningsløsninger kan prosesseres med dette systemet. Blodplater suspendert i 100 % plasma må kun prosesseres med LV-prosesseringssettet. Ved bruk av tilsetningsløsninger for blodplater, kan enten LV-, DS- eller SV-prosesseringssett brukes, og forholdet plasma/tilsetningsløsning for blodplate i suspensjonsmiddelet må være omtrent 35 %/65 %. Blodplater strømmer gjennom amotosalenbeholderen og inn i belyningsbeholderen. Den nominelle konsentrasjonen av amotosalen i blodplateblandingen før belysning er 150 µM. Fotoaktiveringen gis av INTERCEPT-belysningsapparatet. Dette instrumentet av klasse I (tilleggsutstyr) kontrolleres av en mikroprosessor og leverer en UVA-måldose på 3 J/cm². Rester av amotosalen og frie fotoprodukter reduseres til lave nivåer når de eksponeres for en Compound Adsorption Device-anordning (CAD-anordning) før de behandlede blodplatene overføres til en lagringsbeholder for frigivelse.

Amotosalen-HCl

Amotosalen-HCl er en syntetisk psoralenforbindelse som reversibelt interkalierer i de heliske områdene av DNA og RNA. Ved UVA-belysning på 320 til 400 nm danner amotosalen kovalente bindinger med pyrimidinbaser i nukleinsyre. Genomer i patogener og leukocytter som kryssbindes på denne måten, er ikke lenger i stand til å fungere eller reprodusere. Rester av amotosalen er ikke ment å ha noen *in vivo*-farmakologisk effekt.

Tilsetningsløsninger for blodplater

Tilsetningsløsninger for blodplater som er godkjent for bruk med INTERCEPT: InterSol, SSP+. Begge leveres separat.

INTERCEPT-blodplater

Blodplater suspendert i 35 % plasma og 65 % tilsetningsløsning som er blitt prosessert ved hjelp av INTERCEPT-blodsystemet, kan lagres i opptil 7 dager fra tidspunktet det ble oppsamlet ved 20 °C til 24 °C med kontinuerlig og forsiktig risting i henhold til blodbankens gjeldende prosedyrer. En eventuell forlengelse av blodplatenes lagringstid må evalueres og godkjennes i henhold til blodbankens gjeldende prosedyrer.

Blodplater suspendert i 100 % plasma som er blitt prosessert ved hjelp av INTERCEPT-blodsystemet, kan lagres i opptil 5 dager fra tidspunktet det ble oppsamlet ved 20 °C til 24 °C med kontinuerlig og forsiktig risting i henhold til blodbankens gjeldende prosedyrer.

Behandling av blodplatekomponenter med INTERCEPT-blodsystemet medfører ikke betydelige forskjeller når det gjelder pH-verdi, laktatkonsentrasjon, antall blodplater, morfologiscore, glukosekonsentrasjon, aggregasjon, sekretorisk og total konsentrasjon av adenosintrifosfat, grad av formendring eller blodplatenes respons på hypotonisk sjokk sammenlignet med ubehandlede blodplatekomponenter.

Indikasjoner

Blodplatekomponenter prosessert ved hjelp av INTERCEPT-blodsystemet ("INTERCEPT-blodplater") er indisert for pasienter som trenger transfusjonsstøtte av blodplater, i henhold til retningslinjer for klinisk praksis. Alle tilfeller av trombocytopeni forårsaket av sykdom, terapi eller skade, kan støttes med INTERCEPT-blodplater. INTERCEPT-behandling kan brukes som et alternativ til gammastråling for å forebygge transfusjonsassosiert graft-versus-host sykdom (TA-GVHD). INTERCEPT-blodplater er ikke klinisk forskjellige fra ubehandlede blodplater, og de infunderes i henhold til standardmetodene for blodplateinfusjon.

TEKNISK DATABLAD FOR INTERCEPT-BLODPLATER

Patogeninaktivering

Ikke-kliniske studier viste at INTERCEPT-blodsystemet for blodplater inaktiverer virus, bakterier, parasitter og leukocytter fra blodgiver.

Virus

Det er påvist at INTERCEPT-blodsystemet for blodplater inaktiverer en rekke virus. Av de virusene som hittil er testet, var kun HAV og PPV resistente mot inaktivering. Nedenfor finner du et sammendrag av resultatene fra disse studiene.

Virus testet ved bruk av INTERCEPT-blodsystemet	Grad av inaktivering* (log ₁₀ -reduksjon)	
	Blodplater i plasma/ tilsetningsløsning	Blodplater i plasma
Virus med kappe		
HIV-1 (celleassosiert) ***	>6,1	>6,7
HIV-1 (ikke celleassosiert)	>6,2	≥4,7
Klinisk isolat av HIV-1	>3,4	-
Klinisk isolat av HIV-2	>2,5	-
Latent HIV-1-provirus	Inaktivert til deteksjonsgrensen	-
HBV (typen MS-2)	>5,5	>4,5
HCV (typen Hutchinson)	>4,5	>4,5
HTLV-I (humant T-cellelymfotropt virus) ***	4,7**	≥4,5
HTLV-II (humant T-cellelymfotropt virus) ***	5,1**	>5,7
Celleassosiert cytomegalovirus (CMV) ***	>5,9	-
Bovin virusdiaré-virus (BVDV, modellvirus for humant HCV)	>6,0	≥5,4
Hepatitt B-virus fra ender (DHBV, modellvirus for humant HBV)	>6,2	4,4-4,5
PRV (pseudorabiesvirus, modell for CMV)	-	≥4,7
Vestnilvirus	>6,0	≥6,8
SARS-CoV (humant coronavirus)	-	≥5,5
Chikungunyavirus	>6,4	≥7,6
Influenzavirus A H5N1 (fugleinfluensa)	>5,9	>5,7
Virus uten kappe		
Bluetongue-virus, type 11	>5,0	5,1
Calicivirus	1,7 til 2,4	-
Humant adenovirus-5	>5,9	≥6,9
Parvo (parvovirus B19)	-	1,8

* ">" vil si at inaktiveringen ligger under assayets deteksjonsgrense. I noen tilfeller har assayene et meget lite dynamisk verdiområde pga. av begrensningene på oppnåelige virustitre.

** iboende lavnivåbakgrunn i ikke-infiserte indikatorceller utelukker ">" av HTLV

*** intracellulær

"- " betyr ikke testet

TEKNISK DATABLAD FOR INTERCEPT-BLODPLATER

Bakterier

Det er påvist at INTERCEPT-blodsystemet for blodplater inaktiverer en rekke bakterier i blodplatekomponenter. Inaktiveringsstudier med bruk av en rekke grampositive og gramnegative patogene bakterier påviste inaktivering av en organismemengde på ca. 6 log, med unntak av *P. aeruginosa* og *B. cereus* (inkludert sporer), som viste en reduksjon på henholdsvis 4,5 og 3,6 log. Bakteriesporer er resistente mot inaktivering. Sporedannende bakterier i vegetativ tilstand er imidlertid følsomme overfor inaktivering. Nedenfor finner du et sammendrag av resultatene fra disse studiene.

Bakteriearter testet ved bruk av INTERCEPT-blodsystemet	Grad av inaktivering* (log ₁₀ -reduksjon)	
	Blodplater i plasma/ tilsetningsløsning	Blodplater i plasma
Gramnegative bakterier		
<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
Grampositive bakterier		
<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> (inkludert sporer)	3,6	-
<i>Bacillus cereus</i> (vegetativ form)	>6,0	-
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	>6,5	-
<i>Propionibacterium acnes</i>	>6,7	-
<i>Lactobacillus-arter</i>	>6,9	-
<i>Clostridium perfringens</i> (vegetativ form)	>7,0	-
Spirokete bakterier		
<i>Treponema pallidum</i> (syfilis)	≥6,8 til ≤7,0	>5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme-sykdom)	>6,8	>10,6

* “>” vil si at inaktiveringen ligger under assayets deteksjonsgrense

** intracellulær

“-” betyr ikke testet

Parasitter

Det er påvist at INTERCEPT-blodsystemet for blodplater inaktiverer kontaminerende parasitter i blodplateprodukter. Ulike *in vitro*-studier har vist at reproduksjon av parasitter hemmes etter fotokjemisk behandling. Nedenfor finner du et sammendrag av resultatene fra disse studiene.

Parasitter testet ved bruk av INTERCEPT-blodsystemet	Grad av inaktivering* (log ₁₀ -reduksjon)	
	Blodplater i plasma/ tilsetningsløsning	Blodplater i plasma
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malaria)	≥6,0	≥6,9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas' sykdom)	>5,3	>5,0
<i>Leishmania mexicana</i> (metasyklisk promastigotfase)	>5,0	-
<i>Leishmania major</i> Jish (amastigotfase)	>4,3	-
<i>Babesia microti</i> (babesiose)	>5,3	>5,3

* ">" vil si at inaktiveringen ligger under assayets deteksjonsgrense

** intracellulær

"-" betyr ikke testet

Leukocytter

Det er påvist at INTERCEPT-blodsystemet for blodplater inaktiverer kontaminerende leukocytter fra blodgiver innbefattet T-celler i blodplateprodukter. Flere *in vitro*-studier har vist at reproduksjonen av leukocytter samt leukocyttenes cytokinsyntese hemmes etter fotokjemisk behandling. Nedenfor finner du et sammendrag av resultatene fra disse studiene.

Assaysystem		Grad av inaktivering	
		Blodplater i plasma/ tilsetningsløsning	Blodplater i plasma
<i>In vitro</i>	Seriefortynning	>5,4 log ₁₀ -reduksjon av levedyktige T-celler	≥6,1 log ₁₀ -reduksjon av levedyktige T-celler
	DNA-modifisering	Ca. ett amotosalen-addukt per 83 basepar	Ca. ett amotosalen-addukt per 89 basepar
	Polymerasekjedereaksjon	Ampiflikasjon hemmet av amotosalen – DNA-addukter	-
	Cytokinsyntese	Eliminering av IL-8-, IL-1β-syntese under lagring	-
<i>In vivo</i>	Murin transfusjonsmodell	Forebygging av TA-GVHD i en murin-stamme til F ₁ transfusjonsmodell	-

“-” betyr ikke testet

Klinisk evaluering av INTERCEPT-blodplatekomponenter

Buffy coat-blodplater avledet av fullblod

Det ble gjennomført en randomisert, kontrollert, dobbeltblind klinisk studie for å evaluere effektiviteten og sikkerheten til blodplater preparert med buffy coat-metoden suspendert i 35 % plasma/65 % InterSol og behandlet med INTERCEPT-blodsystemet. Resultatene fra denne kliniske studien, som omfattet 103 pasienter, viste at INTERCEPT buffy coat-blodplater kan brukes på samme måte som ubehandlede blodplater, til støtte for pasienter med trombocytopeni. Like doser av INTERCEPT buffy coat-blodplater ga lik økning ved telling av 1 og 24 timer etter transfusjon, og pasientene som mottok INTERCEPT buffy coat-blodplater hadde like uønskede hendelsesprofiler som pasientene som mottok referanseblodplater.

Aferese-blodplater

Det ble gjennomført en randomisert, kontrollert, dobbeltblind klinisk studie for å evaluere effektiviteten og sikkerheten til aferese-blodplater oppsamlet på Amicus-celleseparatoren, suspendert i 35 % plasma/65 % InterSol og behandlet med INTERCEPT-blodsystemet. Resultatene fra denne kliniske studien, som omfattet 43 pasienter, bekreftet resultatene fra den mer omfattende studien som ble gjennomført med buffy coat-blodplater.

Det ble gjennomført en annen randomisert, kontrollert, dobbeltblind klinisk studie for å evaluere den hemostatiske effektiviteten og sikkerheten til transfusjon av aferese-blodplatekonsentrat, oppsamlet på Amicus-celleseparatoren, suspendert i 35 % plasma/65 % InterSol og behandlet med INTERCEPT-blodsystemet hos pasienter med trombocytopeni (n=645). Resultatene fra denne meget omfattende studien viste at INTERCEPT-afere-se-blodplater hadde lik verdi som vanlige aferese-blodplater når det gjaldt forebygging og behandling av blødning grad 2 og høyere, i henhold til kriterier fra WHO. I INTERCEPT-gruppen ble det konstatert en økning i 3 spesifikke pulmonale hendelser: akutt åndenødssyndrom, pneumonitt - ellers ikke spesifisert, og brystmerter pga. plevritt. Etterfølgende analyser og konsultasjon med eksperter tydet på at de observerte differanser i disse uønskede hendelsene var forbundet med uforenlighet når det gjaldt ordrett gjengivelse av termer som brukes for MedDRA-kodingsordbok og uoverensstemmende rapportering av akutt åndenødssyndrom-hendelser utført av studiens personell, og at det ikke fantes forskjell mellom INTERCEPT-blodplater og vanlige blodplater med hensyn til alvorlige pulmonale hendelser.

INTERCEPT-blodplatekomponenter lagret i syv dager

Det ble gjennomført en randomisert, dobbeltblind klinisk crossoverstudie som omfattet ett senter, to behandlinger og to perioder, for å finne ut om buffy coat-blodplater behandlet med INTERCEPT-blodsystemet og lagret i 7 dager i 35 % plasma/65 % InterSol, var forsvarlig å bruke og ga en akseptabel terapeutisk effekt sammenlignet med 7 dager gammelt referanseblodplatekonsentrat ved behandling av pasienter med trombocytopeni.

Transfusjon av INTERCEPT-blodplater lagret i 7 dager ga akseptable kliniske resultater. Det kunne likevel ikke påvises at disse blodplatene var like gode som 7 dager gamle referanseblodplater med hensyn til CCI etter 1 time med den forhåndsspesifiserte "non-inferiority"-marginen på $2,2 \times 10^3$.

Resultatene fra studien viste at både INTERCEPT-blodplater og referanseblodplater som hadde blitt lagret i 7 dager, var i stand til å hindre blødning. Transfusjoner med 7 dager gamle blodplater preparert med INTERCEPT-blodsystemet viste seg å være forsvarlig og godt tolerert av pasienter med trombocytopeni, og profilen var tilsvarende transfusjoner med 7 dager gamle blodplater fremstilt på vanlig måte.

Erfaring med INTERCEPT-blodplatekomponenter etter markedsføring

Etter CE-godkjennelsen ble det opprettet et hemovigilansprogram (HV) for å dokumentere og betegne sikkerhetsprofilen til INTERCEPT-blodplater i rutinemessig bruk. Dette programmet pågår. Formålet til det empiriske, ikke-randomiserte, ikke-kontrollerte hemovigilansprogrammet er å få ytterligere sikkerhetserfaring med INTERCEPT-blodplater etter som de prepareres og transfunderes under vanlige forhold innenfor blodbanker og kliniske miljøer, og for å oppnå ytterligere erfaring hos brede pasientpopulasjoner. Hittil har over 250 000 transfusjoner av INTERCEPT-blodplater blitt administrert til pasienter med trombocytopeni i rutinemessig klinisk bruk. Det ble samlet inn sikkerhetsdata fra 16 631 transfusjoner av INTERCEPT-blodplatekomponenter, administrert til 3274 pasienter i tre separate HV-studier (HV1, HV2 og HV3). Disse ikke-intervensjonsmessige studiene ble utført ved en rekke steder i Europa. INTERCEPT-behandlingen ble brukt istedenfor gammastråling for forebygging av TA-GVHD ved de fleste av disse sentrene. Relaterte uønskede hendelser etter

INTERCEPT-blodpladettransfusjoner var sjeldne og de fleste var milde (grad 1). Tegn/symptomer som ble hyppigst rapportert var feber, kuldegysninger, urtikaria og andre dermatologiske reaksjoner. Disse typer reaksjoner har tidligere blitt beskrevet i forbindelse med transfusjoner av vanlige blodplatekomponenter. Det ble ikke observert uventede uønskede hendelser mens disse studiene pågikk. I HV1 oppsto det 3 uønskede hendelser med grad 2 eller høyere (av disse var én muligens relatert). I HV2 oppsto det 5 uønskede med grad 2 eller høyere (alle var urelaterte eller trolig urelaterte). Ingen rapporter om TA-GVHD-hendelser forbundet med transfusjonen ble kommentert i studiene. Dette er spesielt viktig da >95 % av blodplatekomponentene ikke var gammabestrålt og mange ble gitt til pasienter som var i fare for immunsvikt.

Kontraindikasjoner

Bruk av INTERCEPT-blodplater er kontraindisert for pasienter som har hatt allergiske reaksjoner på amotosalen eller psoralener.

Merknader til legen

Nyfødte pasienter som trenger transfusjon av blodplater under lysbehandling for hyperbilirubinemi, må behandles med lysbehandlingsutstyr som ikke sender ut lys på under 425 nm. Dette er for å unngå den teoretiske muligheten for en gjensidig påvirkning mellom UVA-lyset og psoralen, som kan gi erytem.

Selv om laboratoriestudier av fotokjemisk behandling med INTERCEPT-blodsystemet for blodplater har vist en reduksjon av nivåene av enkelte virus, bakterier og parasitter, finnes det ingen prosess for patogeninaktivering som har vist seg å fjerne alle patogener. Denne patogeninaktiveringsprosessen er laget som et lukket system. Patogeninaktivering erstatter ikke gjeldende standarder for behandling i lukkede og åpne systemer.

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