

INTERCEPT BLOOD SYSTEM FÖR FOTOKEMISK BEHANDLING (PCT) AV TROMBOCYTER MED HJÄLP AV AMOTOSALENHYDROKLORID OCH UVA-LJUS

INTERCEPT Blood System för trombocyter

INTERCEPT Blood System för trombocyter är en medicinsk klass III-produkt som är avsedd för beredning och förvaring *ex vivo* av aferestrombocyter som härstammar från helblod. Systemet används för att inaktivera ett brett spektrum av virus, bakterier och parasiter samt kontaminerande leukocyter från givaren i trombocytkomponenter. Denna process är avsedd att minska risken för överföring av virus, bakterier och parasiter i samband med transfusion samt att förhindra transfusionsrelaterad transplantat-mot-värdsjukdom. Den kan även minska risken för andra biverkningar orsakade 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 trombocytkomponenter.

INTERCEPT-set för behandling av trombocyter

INTERCEPT Blood System för trombocyter är ett sterilt icke-pyrogen framställningsset i plast för engångsbruk som är integrerat i en vätskebanan. INTERCEPT-setet för behandling av trombocyter består av engångsbehållare med liten volym (SV), engångsbehållare med stor volym (LV) samt dubbla förvaringsbehållare (DS) för engångsbruk. Både INTERCEPT-behandlingssetet för stora volymer trombocyt koncentrat och behandlingssetet för små volymer trombocyt koncentrat tillhandahålls som fyra integrerade behållare i ett förseglat emballage. INTERCEPT-setet med dubbla förvaringsbehållare för behandling av trombocyter tillhandahålls som fem integrerade behållare i ett förseglat emballage. Trombocyter suspenderade i plasma med eller utan additiva lösningar kan behandlas med detta system. Trombocyter suspenderade i 100 % plasma får endast behandlas med LV-behandlingssetet. Vid användning av additiva lösningar för trombocyter kan antingen LV-, DS- eller SV-behandlingsseten användas och förhållandet mellan mängden plasma och mängden additiv lösning för trombocyter i suspensionsmediet ska då vara ca 35 %/65 %. Trombocyterna flödar genom amotosalenbehållaren och in i belysningsbehållaren. Den nominella amotosalenkoncentrationen i trombocytblandningen är 150 µM före belysning. Fotoaktivering sker med hjälp av INTERCEPT belysningsinstrument. Denna klass I-utrustning styrs av en mikroprocessor och tillhandahåller den avsedda UVA-behandlingen på 3 J/cm². Resterande amotosalen och fria fotokemiska produkter minskas till låga nivåer genom exponering för en CAD (Compound Adsorption Device) innan de behandlade trombocyterna överförs till en förvaringsbehållare för användning.

Amotosalenhydroklorid

Amotosalenhydroklorid är en syntetisk psoralenförening som infogas i de spiralformade DNA- och RNA-strängarna på ett sätt som är reversibelt. När amotosalen belyses med UVA-ljus på mellan 320 och 400 nm bildas 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 *in vivo*.

Additivlösningar för trombocyter

Additiv lösning för trombocyter godkänd för användning tillsammans med INTERCEPT: InterSol, SSP+. Båda tillhandahålls separat.

INTERCEPT-trombocyter

Trombocyter suspenderade i 35 % plasma/65 % additivlösning som har behandlats med INTERCEPT Blood System kan förvaras i upp till 7 dagar från insamlingstidpunkten vid 20 °C till 24 °C med kontinuerlig varsam agitation i enlighet med rådande riktlinjer för blodcentraler. Om trombocyterna ska förvaras en längre tid ska detta först utvärderas och godkännas i enlighet med lokalt rådande riktlinjer för blodcentraler.

Trombocyter suspenderade i 100 % plasma som har behandlats med INTERCEPT Blood System kan förvaras i upp till 5 dagar från insamlingstidpunkten vid 20 °C till 24 °C med kontinuerlig varsam agitation i enlighet med rådande riktlinjer för blodcentraler.

Behandling av trombocytkomponenter med INTERCEPT Blood System orsakar inga väsentliga skillnader i pH, laktatkoncentration, trombocytantal, morfologivärde, glukoskoncentration, aggregering, sekretorisk och total koncentration av adenosintrifosfat, grad av formändring eller hypoton trombocytreaktion jämfört med obehandlade trombocytkomponenter.

Användningsområde

Trombocytkomponenter som behandlats med INTERCEPT Blood System ("INTERCEPT-trombocyter") indikeras för transfusionsstöd till patienter i behov av trombocyttransfusioner enligt riktlinjerna för klinisk praxis. All trombocytopeni som orsakats av sjukdom, behandling eller skador kan behandlas med INTERCEPT-trombocyter. INTERCEPT-behandling kan utgöra ett alternativ till gammastrålning för prevention av TA-GVHD (transfusionsassocierad transplantat-mot-värdsjukdom). Det finns ingen klinisk skillnad mellan INTERCEPT-trombocyter och obehandlade trombocyter och de ska ges till patienten i enlighet med det vanliga tillvägagångssättet för trombocyttransfusion.

Inaktivering av patogener

I icke-kliniska studier har det visats att INTERCEPT Blood System för trombocyter inaktiverar virus, bakterier, parasiter och leukocyter från givaren.

INTERCEPT-TROMBOCYTER – TEKNISKA DATA

Virus

Det har visats att INTERCEPT Blood System för trombocyter inaktiverar ett antal olika virus. Av de virus som har testats fram till idag har endast HAV och PPV visat sig vara resistent mot inaktiveringen. Resultaten av dessa studier sammanfattas nedan.

Virus som testats med INTERCEPT Blood System	Inaktiveringsomfattning* (log ₁₀ minskning)	
	Trombocyter i plasma/additivlösning	Trombocyter i plasma
Höljevirus		
HIV-1 (cellbunden)***	>6,1	>6,7
HIV-1 (cellfri)	>6,2	≥4,7
Kliniskt isolat av HIV-1	>3,4	-
Kliniskt isolat av HIV-2	>2,5	-
Latent proviral HIV-1	Inaktiverat till detektionsgränsen	-
HBV (MS-2-stammen)	>5,5	>4,5
HCV (Hutchison-stammen)	>4,5	>4,5
HTLV-I (humant T-lymfotropt virus)***	4,7**	≥4,5
HTLV-II (humant T-lymfotropt virus)***	5,1**	>5,7
Cytomegalovirus (CMV)***	>5,9	-
Bovint virusdiarrévirus (BVDV, modellvirus för human hepatit C (HCV))	>6,0	≥5,4
Ankhepatit (DHBV, modellvirus för human hepatit B)	>6,2	4,4-4,5
PRV (pseudorabiesvirus, modell för CMV)	-	≥4,7
West Nile-virus	>6,0	≥6,8
SARS-CoV (humant Coronavirus)	-	≥5,5
Chikungunyavirus	>6,4	≥7,6
Influensa A H5N1-virus (fågelinfluensa)	>5,9	>5,7
Nakna virus		
Bluetongue-virus, typ 11	>5,0	5,1
Calicivirus	1,7 till 2,4	-
Humant adenovirus-5	>5,9	≥6,9
Parvo (Parvovirus B19)	-	1,8

* ”>” anger inaktivering under analysens detektionsnivå. I vissa fall har testerna ett mycket litet dynamiskt omfång på grund av begränsningar för vilka virus titrar som är möjliga att uppnå.

** inneboende bakgrund med låg nivå i icke-infekterade indikatorceller utesluter ”>” av HTLV

*** intracellulära

”-” innebär ej testat

INTERCEPT-TROMBOCYTER – TEKNISKA DATA

Bakterier

INTERCEPT Blood System för trombocyter har visat sig inaktivera en mängd olika bakterier i trombocytkomponenter. Inaktiveringsstudier som utfördes med ett antal grampositiva och gramnegativa patogena bakterier visade på inaktivering av ungefär 6 logaritmer organismer, med undantag för *P. aeruginosa* och *B. cereus* (inklusive sporer), som visade minskningar på 4,5 respektive 3,6 logaritmer. Bakteriesporer är resistenta mot inaktivering. Sporbildande bakterier i det vegetativa stadiet är emellertid känsliga för inaktivering. Resultaten av dessa studier sammanfattas nedan.

Bakteriestammar som testats med INTERCEPT Blood System	Inaktiveringsomfattning* (logg ₁₀ minskning)	
	Trombocyter i plasma/ additivlösning	Trombocyter i plasma
Gramnegativa 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
Grampositiva 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> (inklusive sporer)	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> (vegetativ form)	>7,0	-
Spirochet-bakterie		
<i>Treponema pallidum</i> (syfilis)	≥6,8 till ≤7,0	>5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme-borreliosis)	>6,8	>10,6

* ">" är lika med inaktivering under analysens detektionsnivå

** intracellulära

"-" innebär ej testat

Parasiter

Det har visats att INTERCEPT Blood System för trombocyter inaktiverar kontaminerande parasiter i trombocyterprodukter. Flera *in vitro*-studier har påvisat att parasiternas replikation hämmas efter fotokemisk behandling. Resultaten av dessa studier sammanfattas nedan.

Parasiter som testats med INTERCEPT Blood System	Inaktiveringsomfattning* (log ₁₀ minskning)	
	Trombocyter i plasma/additivlösning	Trombocyter i plasma
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malaria)	≥6,0	≥6,9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas sjukdom)	>5,3	>5,0
<i>Leishmania mexicana</i> (metacykliskt promastigotstadium)	>5,0	-
<i>Leishmania major</i> Jish (amastigotstadium)	>4,3	-
<i>Babesia microti</i> (babesios)	>5,3	>5,3

* ”>” är lika med inaktivering under analysens detektionsnivå

** intracellulära

”-” innebär ej testat

Leukocyter

INTERCEPT Blood System för trombocyter har påvisats inaktivera kontaminerande leukocyter från blodgivare, inklusive T-celler, i trombocyterprodukter. Flera *in vitro*-studier har visat att både leukocytreplikation och cytokinsyntes hämmas av leukocyter vid fotokemisk behandling. Resultaten av dessa studier sammanfattas nedan.

Analyssystem		Inaktiveringsgrad	
		Trombocyter i plasma/additivlösning	Trombocyter i plasma
<i>In-vitro</i>	Limiting dilution-analys	>5,4 logg ₁₀ minskning av livsdugliga T-celler	≥6,1 logg ₁₀ minskning av livsdugliga T-celler
	DNA-modifiering	Ungefär 1 amotosalenaddukt per 83 baspar	Ungefär 1 amotosalenaddukt per 89 baspar
	Polymeraskedje-reaktion	Förstärkning hämmades av amotosalen – DNA-addukter	-
	Cytokinsyntes	Eliminering av IL-8-, IL-1β-syntes under förvaring	-
<i>In-vivo</i>	Murin transfusionsmodell	Prevention av TA-GVHD i en murin modercell till F ₁ -transfusionsmodell	-

”-” innebär ej testat

Klinisk utvärdering av INTERCEPT-trombocytkomponenter

Buffy coat-trombocyter utvunna ur helblod

En randomiserad, kontrollerad, dubbelblind klinisk prövning genomfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos trombocyter beredda med buffy coat-metoden, suspenderade i 35 % plasma/65 % InterSol och behandlade med INTERCEPT Blood System. Resultaten från denna kliniska studie med 103 patienter påvisade att buffy coat-beredda INTERCEPT-trombocyter kan användas på samma sätt som obehandlade trombocyter för patienter med trombocytopeni. En lika hög dos av buffy coat-beredda INTERCEPT-trombocyter gav liknande ökning i antalet trombocyter 1 och 24 timmar efter transfusionen, och patienter som behandlats med buffy coat-beredda INTERCEPT-trombocyter uppvisade liknande biverkningar som de som behandlades med kontrolltrombocyterna.

Aferestrombocyter

En randomiserad, kontrollerad, dubbelblind klinisk prövning genomfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos aferestrombocyter insamlade med Amicus-cellseparator, suspenderade i 35 % plasma/65 % InterSol och behandlade med INTERCEPT Blood System. Resultaten av den här kliniska studien med 43 patienter bekräftade resultaten hos den större studien som utfördes med buffy coat-trombocyter.

En andra randomiserad, kontrollerad, dubbelblind klinisk prövning genomfördes för att utvärdera den hemostatiska effekten och säkerheten vid transfusion av aferestrombocyt koncentrat insamlade med Amicus-cellseparator, suspenderade i 35 % plasma/65 % InterSol och behandlade med INTERCEPT Blood System hos patienter med trombocytopeni (n=645). Resultaten från denna stora studie visade likvärdighet mellan INTERCEPT-aferestrombocyter och konventionella aferestrombocyter vad gäller prevention och behandling av blödning av grad 2 och högre, enligt Världshälsoorganisationens (WHO) kriterier. En ökning av tre specifika pulmonella händelser observerades i INTERCEPT-gruppen: akut respiratoriskt distresssyndrom, ospecificerad pneumonit och pleuritrelaterade bröstsmärtor. Efterföljande analyser och expertkonsultation indikerade att de observerade skillnaderna i dessa biverkningar var relaterade till inkonsekventa ordagranna termer som användes för MedDRA-kodlexikon och till inkonsekventa rapporter av händelser med akut respiratoriskt distresssyndrom av studiepersonal, och att det inte fanns några skillnader mellan INTERCEPT-trombocyterna och konventionella trombocyter med hänsyn till allvarliga pulmonella händelser.

INTERCEPT-trombocytkomponenter som förvarats i sju dagar

En randomiserad, dubbelblind, klinisk korsningsstudie över två perioder och med två behandlingar vid ett center genomfördes för att bedöma om buffy coat-trombocyter som behandlats med INTERCEPT Blood System och förvarats i 7 dagar i 35 % plasma/65 % InterSol gav en säker och acceptabel klinisk effekt i jämförelse med 7 dagar gamla referenskoncentrat av trombocyter vid behandling av patienter med trombocytopeni.

Transfusion av INTERCEPT-trombocyter som hade förvarats i sju dagar resulterade i acceptabla kliniska resultat, men det kunde inte påvisas att de inte var underlägsna sju dagar gamla kontrolltrombocyter när man mätte den korrigerade ökningen (CCI, Corrected Count Increment) efter 1 timme vid tillämpning av den prespecificerade marginalen på $2,2 \times 10^3$.

Resultatet av studien påvisade att både INTERCEPT- och kontrolltrombocyter som har förvarats i sju dagar kunde stoppa blödning. Trombocytttransfusioner med 7 dagar gamla trombocyter beredda med INTERCEPT Blood System visade sig vara säkra och tolererades väl hos patienter med trombocytopeni och hade en profil liknande den för transfusion med konventionellt producerade 7 dagar gamla trombocyter.

Erfarenhet efter INTERCEPT-trombocytkomponenter efter lansering

Efter godkänd CE-märkning påbörjades ett hemovigilansprogram (HV-program) för att dokumentera och karakterisera säkerhetsprofilen för INTERCEPT-trombocyter vid rutinmässig användning. Programmet pågår fortlöpande. Målet med det icke-randomiserade, icke-kontrollerade, empiriska hemovigilansprogrammet är att erhålla ytterligare erfarenheter kring säkerheten med INTERCEPT-trombocyterna, eftersom beredning och transfusion sker under rutinmässiga blodcentral- resp. kliniska förhållanden, samt att erhålla ytterligare erfarenhet från breda patientpopulationer. Hittills har nära 250 000 transfusioner av INTERCEPT-trombocyter administrerats till patienter med trombocytopeni under rutinmässig klinisk användning. Säkerhetsdata för 16 631 transfusioner av INTERCEPT-trombocytkomponenter, som administrerats till 3 274 patienter, har insamlats i tre separata HV-studier (HV1, HV2 och HV3). Dessa icke-interventionella studier har utförts på flera centra i Europa. INTERCEPT-behandling användes istället för gammastrålning för prevention av TA-GVHD på de flesta av dessa centra. Relaterade biverkningar efter transfusion av INTERCEPT-trombocyter var sällsynta och de flesta var lindriga (grad 1). De oftast rapporterade tecknen/symptomen var feber, frossa, urticaria och övriga dermatologiska reaktioner. Dessa typer av reaktioner har tidigare beskrivits i samband med transfusion av konventionella trombocytkomponenter. Inga oförutsedda biverkningar observerades när dessa studier utfördes. I HV1 uppstod 3 biverkningar av grad 2 eller högre (av vilka en var eventuellt relaterad). I HV2 uppstod 5 biverkningar av grad 2 eller högre (av vilka samtliga var orelaterade eller förmodligen orelaterade). Inga rapporter om transfusionsrelaterade TA-GVHD-händelser noterades i någon av studierna. Detta är särskilt viktigt eftersom >95 % av trombocytkomponenterna inte gammastrålades och många gavs till immunkomprometterade patienter i riskzonen.

Kontraindikationer

INTERCEPT-trombocyter ska inte användas för patienter med tidigare allergiska reaktioner mot amotosalen eller psoralener.

Information till läkare

Nyfödda patienter som behöver trombocytttransfusion under ljusterapibehandling mot hyperbilirubinemi ska behandlas med belysningsinstrument som inte avger ljus under

INTERCEPT-TROMBOCYTER – TEKNISKA DATA

425 nm, för att undvika en möjlig förstärkning av interaktion mellan UVA-ljus och psoralen, vilket kan leda till erytem.

Även om laboratoriestudier av fotokemisk behandling med INTERCEPT Blood System för trombocyter har visat en minskad nivå av vissa virus, bakterier och parasiter så har man ännu inte kunnat visa total eliminering av alla patogener för någon process för inaktivering av 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