INTERCEPT
PLASMA
TECHNISCH GEGEVENSBLAD

INTERCEPT BLOOD SYSTEM | BE SURE

INTERCEPT BLOOD SYSTEM | BE SURE

TECHNISCH GEGEVENSBLAD VOOR INTERCEPT-**PLASMA**

INHOUD

Inleiding 4

Amotosalenwaterstofchloride 5

INTERCEPT-plasma 5

Indicaties 5

Inactivering van pathogenen 6

Virussen 6

Bacteriën 7

Parasieten 8

Leukocyten 8

Klinisch gebruik van INTERCEPT-plasma 9

Congenitale stollingsfactortekorten 9

Verworven stollingsfactortekorten 9

Therapeutische plasmawisseling 9

Contra-indicaties 10

Opmerkingen voor artsen 10

INTERCEPT Blood System voor Fotochemische Behandeling van Plasma Met Behulp van Amotosalenwatersofchloride en Ultraviolet-A-Licht

Het INTERCEPT Blood System voor plasma is een medisch instrument klasse III dat is bedoeld voor de *ex vivo* bereiding en bewaring van voor transfusie bedoeld plasma waarin de pathogenen zijn geïnactiveerd. Het INTERCEPT Blood System voor plasma wordt gebruikt ter inactivering van bacteriën, virussen, parasieten en leukocyten. Dit proces voor de behandeling van plasmaproducten is bedoeld om het risico van een transfusiegerelateerde overdracht van virussen, bacteriën en parasieten te verminderen. Het kan tevens zorgen voor een vermindering van het risico van ongewenste effecten als gevolg van de transfusie van besmette donorleukocyten. Het instrument maakt gebruik van amotosalen-HCl (een fotoactief bestanddeel) en ultraviolet licht (UV-A) met een lange golflengte voor de fotochemische behandeling van plasma.

Het INTERCEPT Blood System voor plasma is een steriele, niet-pyrogene kunststofverwerkingsset voor eenmalig gebruik met geïntegreerd vloeistofpad. De set bestaat uit 15 ml amotosalenoplossing in een kunststofcontainer, een kunststofbelichtingszak, een Compound Adsorption Device (CAD) en drie kunststofbewaringscontainers, die alle sequentieel zijn geïntegreerd. De voor eenmalig gebruik bedoelde set wordt vervaardigd van inerte polyolefin PL 2411, PL 2410 en PL 269 kunststoffen die compatibel zijn met plasma.

Plasma dat door aferese wordt verzameld of wordt bereid uit vol bloed (dat $< 4 \times 10^6$ RBC/ml bevat), wordt met behulp van een hulpmiddel voor steriele aansluiting op de verwerkingsset aangesloten. Vóór toevoeging van amotosalen heeft het te behandelen plasma een volumebereik van 385 ml tot 650 ml, met inbegrip van antistollingsmiddel. Plasma stroomt door de

amotosalencontainer en komt vervolgens in de belichtingszak terecht. De nominale amotosalenconcentratie in plasma vóór belichting is 150 µM. De belichting wordt uitgevoerd met het INTERCEPT-belichtingstoestel. Dit klasse-I-instrument wordt gestuurd door een microprocessor en is ontwikkeld om een UV-A-behandeling van 3 J/cm^2 te kunnen toedienen.

De INTERCEPT-plasmaverwerkingsset omvat een Compound Adsorption Device (CAD), dat de concentratie amotosalenresten in plasma vóór bewaring aanmerkelijk verlaagt. Het CAD bestaat uit verpulverde adsorberende korrels en een bindmiddel van polyethyleen met een ultrahoog moleculair gewicht. Het belichte plasma stroomt op basis van de zwaartekracht door het CAD en komt vervolgens in de bewaringscontainers terecht. INTERCEPT-plasma wordt bewaard overeenkomstig de vereisten voor ingevroren plasma totdat het wordt vrijgegeven voor transfusie.

Amotosalenwaterstofchloride

Amotosalen HCl is een synthetische psoraleenverbinding die zich reversibel invoegt in de spiraalvormige DNA- en RNA-strengen. Na belichting met UV-A-licht van 320 tot 400 nm vormt het amotosalen een covalente binding met de pyrimidinebasen in nucleïnezuren. De genomen van pathogenen en leukocyten die op deze manier worden gekruiskoppeld, kunnen niet langer functioneren of repliceren. Resten amotosalen zullen naar verwachting geen farmacologisch effect hebben.

INTERCEPT-plasma

Indicaties

INTERCEPT-plasma is bedoeld voor de ondersteuning van patiënten die volgens klinische richtlijnen plasmatransfusies of een therapeutische plasmawisseling nodig hebben. Klinische onderzoeken bij patiënten hebben uitgewezen dat met het INTERCEPT Blood System behandeld plasma goed werd verdragen en zijn therapeutische werkzaamheid behield in vergelijking met conventioneel vers ingevroren plasma. INTERCEPT-plasma kan worden gebruikt ter behandeling van tekorten aan een enkele stollingsfactor of antitrombotische eiwitten waarvoor geen concentraten verkrijgbaar zijn, evenals van tekorten aan meerdere stollingsfactoren en antitrombotische eiwitten. INTERCEPT-plasma kan ook worden gebruikt voor plasmawisseling voor trombotische trombocytopenische purpura (TTP). Er kan een behandeling met INTERCEPT worden toegepast in plaats van gammabestraling ter preventie van graft-versus-host-ziekte na bloedtransfusie (TA-GvHD). De INTERCEPT-behandeling kan in plaats van CMV-tests en leukoreductie worden gebruikt voor de preventie van via transfusies overgebrachte CMV-infecties. Plasma dat fotochemisch met het INTERCEPT Blood System is behandeld, kan worden bewaard en getransfundeerd volgens de standaardmethoden voor ingevroren plasma.

Inactivering van pathogenen

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

Virussen

Aangetoond is dat met behulp van het INTERCEPT Blood System voor plasma verschillende virussen worden geïnactiveerd. Virussen waarvan is aangetoond dat deze worden geïnactiveerd, worden hieronder vermeld:

Tabel 1: Inactiveringsclaims – virussen

Virussen getest met behulp van het INTERCEPT Blood System voor plasma	Mate van inactivering* (log_{10}-verlaging)
Omhuld virus	
HIV-1 (celgebonden)**	>6,7
HIV-1 (celvrij)	>6,8
HBV (stam MS-2)	>4,5
HCV (Hutchinson-stam)	>4,5
HTLV-I (humaan T-cel lymfotroop virus)**	≥4,5
HTLV-II (humaan T-cel lymfotroop virus)**	>5,7
WNV (West-Nijl-virus)	≥6,8
SARS-CoV (humaan coronavirus)	≥5,5
BVDV (boviene virale diarree-virus, modelvirus voor menselijk HCV)	≥6,0
DHBV (duck hepatitis-B-virus, modelvirus voor menselijk HBV)	4,4 - 4,5
Chikungunyavirus	≥7,6
Influenza-A-H5N1-virus (aviaire influenza)	>5,7
Niet-omhuld virus	
BTV (blauwtongvirus)	5,1
Humaan adenovirus type 5	≥6,9
Parvo (parvovirus B19)	1,8

* “>” verwijst naar inactivering tot onder de detectielimiet van de testmethode.
“≥” verwijst naar inactivering tot op of onder de detectielimiet van de testmethode.

** intracellular inoculum.

Bacteriën

Hoewel bacteriële contaminatie niet veel voorkomt bij plasma, hebben met representatieve gram-negatieve en gram-positieve organismen uitgevoerde onderzoeken de werkzaamheid van het INTERCEPT-proces voor bacteriële inactivering uitgewezen. Voorts hebben onderzoeken de inactivering van twee spirochetensoorten uitgewezen: *Treponema pallidum*, waarop bloed nu wordt getest, en *Borrelia burgdorferi*. De onderzoeken zijn uitgevoerd met deze organismen, omdat bekend is dat deze bij chronische infecties asymptomatisch aanwezig zijn in het bloed. Bacteriën waarvan is aangetoond dat deze worden geïnactiveerd, worden hieronder vermeld:

Tabel 2: Inactiveringsclaims – bacteriën

Bacteriële soorten getest met behulp van het INTERCEPT Blood System voor plasma	Mate van inactivering* (log_{10}-verlaging)
Gram-negatieve bacteriën	
Klebsiella pneumoniae	≥7,4
Yersinia enterocolitica	>7,3
Anaplasma phagocytophilum (HGE-agens)**	>4,2
Gram-positieve bacteriën	
Staphylococcus epidermidis	>7,3
Spirochete bacteriën	
Treponema pallidum (syfilis) **	>5,9
Borrelia burgdorferi (Lyme-ziekte)	>10,6

* ">" verwijst naar inactivering tot onder de detectielimiet van de testmethode
"≥" verwijst naar inactivering tot op of onder de detectielimiet van de testmethode

** intracellulair inoculum

Parasieten

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

Tabel 3: Inactiveringsclaims – parasieten

Parasieten getest met behulp van het INTERCEPT Blood System voor plasma	Mate van inactivering* (log_{10}-verlaging)
*Plasmodium falciparum*** (malaria)	≥6,9
Trypanosoma cruzi (ziekte van Chagas)	>5,0
Babesia microti (babesiose)	>5,3

* “>” verwijst naar inactivering tot onder de detectielimiet van de testmethode
“≥” verwijst naar inactivering tot op of onder de detectielimiet van de testmethode

** intracellulair

Leukocyten

Omdat plasma wordt ingevroren onder omstandigheden die het behoud van intacte cellen niet bevorderen, vormt door leukocyten veroorzaakte TA-GvHD aanzienlijk minder reden tot zorg in ingevroren plasma dan in andere bloedcomponenten. T-cellen behouden echter hun werkzaamheid na het invriezen en er is melding gemaakt van TA-GvHD als gevolg van transfusies van niet met gammastraling behandeld conventioneel plasma. Er zijn twee testmethoden gebruikt om de inactivering van leukocyten te evalueren: de frequentie van adductvorming in leukocyten-DNA en verdunningsreeksen (limiting dilution assay) om klonale expansie van levensvatbare T-cellen op te sporen. De resultaten van deze plasmaonderzoeken wijzen op een doeltreffende inactivering van T cellen en leukocyten (zie onderstaande tabel). De aangetoonde frequentie van adducten is voldoende om de inactivering van de meeste afzonderlijke genen te waarborgen.

Tabel 4: Inactiveringsclaims – leukocyten

Testmethode	Mate van inactivering
DNA-modificatie	Ongeveer één amotosalen-adduct per 89 basenparen
Verdunningsreeksen (limiting dilution assay)	log_{10}-verlaging van ≥ 6,1 van het aantal levensvatbare T-cellen

Klinisch gebruik van INTERCEPT-plasma

Congenitale stollingsfactortekorten

Er is een eenarmig, open-label klinisch onderzoek uitgevoerd ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van INTERCEPT-plasma bij patiënten met congenitale tekorten aan de stollingsfactoren I (fibrinogeen), II, V, VII, X, XI en XIII, alsmede proteïne-C. De resultaten van dit onderzoek, waaraan 34 patiënten deelnamen, hebben uitgewezen dat INTERCEPT-plasma voor de meeste factoren die zijn geëvalueerd een stollingsfactorrecuperatie en farmacokinetische eigenschappen biedt die vergelijkbaar is met die van conventioneel plasma, zoals gemeld in de literatuur, en een PT- en aPTT-reactie die voldoende is voor adequate hemostase. De respectieve terminale halfwaardetijden en klaringen voor patiënten met tekorten aan stollingsfactoren V, VII, X, XI en proteïne-C waren vergelijkbaar met de referenties in de literatuur. De terminale halfwaardetijden voor de factoren I, II en XIII waren laag in vergelijking met die in de medische literatuur. Deze waarden kunnen te wijten zijn aan het zeer kleine aantal geëvalueerde patiënten (n van 1-3 voor elke factor) en door verschillen in de analysemethoden. Hemostase werd bewerkstelligd bij alle therapeutische transfusies en INTERCEPT-plasma werd goed verdragen.

Verworven stollingsfactortekorten

Er is een gerandomiseerd, vergelijkend, dubbelblind klinisch onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van INTERCEPT-plasma in vergelijking met conventioneel vers ingevroren plasma bij patiënten met verworven stollingstekorten te evalueren. De resultaten van dit klinische onderzoek, waaraan 121 patiënten deelnamen, heeft de werkzaamheid van INTERCEPT-plasma uitgewezen ter behandeling van coagulopathie als gevolg van chronische leveraandoening, waaronder een significant percentage patiënten dat orthotope levertransplantatie onderging. Handhaving van toereikende hemostase tijdens orthotope levertransplantatie en andere invasieve ingrepen was vergelijkbaar bij de behandelgroepen. Er waren geen significante verschillen in ongewenste voorvallen, met inbegrip van trombose van de a. hepatica, overlijdens of transfusiereacties tussen patiënten die met INTERCEPT-plasma werden behandeld en patiënten die met conventioneel vers ingevroren plasma werden behandeld.

Therapeutische plasmawisseling

Er is een gerandomiseerd, vergelijkend, dubbelblind klinisch onderzoek uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van INTERCEPT-plasma in vergelijking met conventioneel vers ingevroren plasma voor therapeutische plasmawisseling bij patiënten met trombotische trombocytopenische purpura (TTP) te evalueren. De resultaten van dit onderzoek, waaraan 35 patiënten deelnamen, hebben

uitgewezen dat de therapeutische respons op plasmawisseling met INTERCEPT-plasma niet verschilde van de respons op conventioneel vers ingevroren plasma wat betreft de remissie- en relapspercentages van TTP alsmede de tijd tot remissie en relaps. Omdat de patiënten dagelijks een plasmavolumewisseling ondergingen gedurende één of twee wisselingscycli van 35 dagen vertegenwoordigt de blootstelling aan INTERCEPT-plasma in dit onderzoek een 10 maal zo grote blootstelling in vergelijking met transfusieonderzoeken waarbij patiënten werden behandeld voor congenitale of verworven coagulopathieën. Het veiligheidsprofiel van INTERCEPT-plasma in dit onderzoek was vergelijkbaar met dat van conventioneel vers ingevroren plasma. Er zijn geen tekenen van vorming van neoantigenen tegen amotosalen waargenomen.

Contra-indicaties

Er bestaat een contra-indicatie voor het gebruik van INTERCEPT-plasma 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 plasma 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 amotosalen, wat kan leiden tot erytheem.

Hoewel uit laboratoriumonderzoek naar de fotochemische behandeling met het INTERCEPT Blood System voor plasma blijkt dat er een beduidende vermindering optreedt in de besmettelijkheid van bepaalde virussen, bacteriën en parasieten, is er van geen enkel pathogeeninactiveringsproces aangetoond dat het de besmettelijkheid van 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.

INTERCEPT BLOOD SYSTEM | BE SURE

INTERCEPT BLOOD SYSTEM | BE SURE

www.INTERCEPTBloodSystem.com

CERUS

Wereldwijd hoofdkantoor
Cerus Corporation
2550 Stanwell Drive
Concord, CA 94520, VS
+1 925 288 6000

Europees hoofdkantoor
Cerus Europe BV
Stationsstraat 79-D
3811 MH Amersfoort, Nederland
+31 33 496 0600

e-mail: customer_services@cerus.com
www.cerus.com

Niet toegelaten voor verkoop in de VS.

© 2010 Cerus Corporation. Cerus, INTERCEPT Blood System en INTERCEPT zijn handelsmerken van Cerus Corporation. PRD-TDS 00120-DU, v.6.0