



Plasma INTERCEPT™

Scheda Tecnica

Indice

Introduzione	3
Cloridrato di amotosalen	4
Plasma INTERCEPT	4
Indicazioni	4
Specifiche di inattivazione degli agenti patogeni	4
Virus	4
Batteri	5
Parassiti	5
Leucociti	5
Uso clinico di plasma INTERCEPT	7
Carenze congenite di fattori di coagulazione	7
Carenze acquisite di fattori di coagulazione	8
Plasmaferesi terapeutica	8
Controindicazioni	10
Note per i medici	10

INTERCEPT™ Blood System per trattamento fotochimico (TFP) di plasma

Uso di cloridrato di amotosalen e luce UVA

INTERCEPT Blood System per plasma è un dispositivo medico di Classe III destinato alla preparazione e alla conservazione ex vivo del plasma inattivato patogeno destinato alla trasfusione. INTERCEPT Blood System per plasma viene utilizzato per inattivare batteri, virus, parassiti e leucociti. Questa procedura per il trattamento dei prodotti a base di plasma intende ridurre il rischio di diffusione di virus, batteri e parassiti associato alla trasfusione, nonché il rischio di effetti avversi dovuti alla trasfusione di leucociti donatori contaminanti. Il dispositivo utilizza HCl di amotosalen (composto fotoattivo) e luce ultravioletta (UVA) a grande lunghezza d'onda (UVA) per il trattamento fotochimico del plasma.

INTERCEPT Blood System per plasma è un set di trattamento della plastica monouso con percorso del fluido integrato sterile e apirogeno. Il set è costituito da 15 mL di soluzione di amotosalen in un contenitore di plastica, un contenitore di illuminazione in plastica, un dispositivo di assorbimento del composto e tre contenitori di conservazione di plastica, tutti integrati in sequenza. Il set monouso è fabbricato con plastica inerte compatibile con plasma.

Il plasma raccolto tramite aferesi o preparato da sangue intero (contenente $<4 \times 10^6$ RBC/mL) è collegato al set di trattamento utilizzando un dispositivo di collegamento sterile. Il volume di plasma da trattare è di 385 mL-650 mL, compreso l'anticoagulante e prima dell'aggiunta di amotosalen. Il plasma fluisce attraverso il contenitore di amotosalen e nel contenitore di illuminazione. Prima dell'illuminazione, la concentrazione nominale di amotosalen nel plasma è di 150 μ M. L'illuminazione è fornita dall'illuminatore INTERCEPT. Questo dispositivo accessorio di Classe IIa è controllato da un microprocessore ed è progettato per fornire un trattamento UVA target di 3 joule/cm².

Il set di trattamento con plasma INTERCEPT include un dispositivo di assorbimento di composto (DAC), che riduce nettamente il livello di amotosalen residuo nel plasma prima della conservazione. Il DAC è costituito da microsferi assorbenti frantumate e un legante di polietilene ad altissimo peso molecolare. Il plasma illuminato scorre per gravità attraverso il DAC e nei contenitori di stoccaggio. Il plasma INTERCEPT viene conservato in base ai requisiti per il plasma congelato finché non viene rilasciato per la trasfusione.

Cloridrato di amotosalen

L'HCl di amotosalen è un composto di psoralene sintetico che si interconnette reversibilmente nelle regioni elicoidali di DNA e RNA. Illuminandolo con luce UVA da 320 a 400 nm, l'amotosalen forma legami covalenti con basi pirimidiniche

in acidi nucleici. I genomi di patogeni e leucociti reticolati in questo modo non possono più funzionare o replicarsi. Non è previsto alcun effetto farmacologico di amotosalen residuo.

Plasma INTERCEPT

Indicazioni

Il plasma INTERCEPT è indicato per pazienti che richiedono trasfusioni di plasma o plasmaferesi terapeutica, secondo le linee guida sulla corretta pratica clinica. Studi clinici condotti su pazienti hanno dimostrato che il plasma trattato con INTERCEPT Blood System è stato ben tollerato e ha conservato l'efficacia terapeutica paragonabile a quella del plasma fresco congelato convenzionale. Il plasma INTERCEPT può essere usato per trattare una carenza singola di fattore di coagulazione o di proteine antitrombotiche per le quali non sono disponibili concentrati, così come carenze multiple di fattore di coagulazione e di proteine antitrombotiche. Il plasma INTERCEPT può anche essere utilizzato per la plasmaferesi per porpora trombotica trombocitopenica (PTT). Il trattamento INTERCEPT può essere utilizzato come alternativa all'irradiazione gamma per la prevenzione di reazioni del trapianto contro l'ospite associate alla trasfusione

(TA-GVHD). Il trattamento INTERCEPT può essere utilizzato in sostituzione del test per CMV e della leucoriduzione al fine di prevenire le infezioni CMV trasmissibili tramite trasfusione. Il plasma trattato fotochimicamente con INTERCEPT Blood System può essere conservato e trasfuso in base ai metodi abituali per plasma congelato

Specifiche di inattivazione degli agenti patogeni

Negli studi non clinici, INTERCEPT Blood System per plasma ha dimostrato la capacità di inattivazione di virus, batteri, parassiti e leucociti donatori.

Virus

È stato dimostrato che INTERCEPT Blood System per plasma è in grado di inattivare diversi virus. Nella Tabella 1 sono elencati tutti i virus che possono essere inattivati.

Tabella 1. Specifiche di inattivazione - Virus

Virus testati con INTERCEPT Blood System per plasma	Grado di inattivazione* (riduzione di log ₁₀)
Virus con involucro	
HIV-1 (associato a cellule)**	>6.7
HIV-1 (senza cellule)	>6.8
HBV (ceppo MS-2)	>4.5
HCV (ceppo Hutchinson)	>4.5
HTLV-I (virus linfotropico umano a cellule T)**	≥4.5
HTLV-II (virus linfotropico umano a cellule T)**	>5.7
WNV (virus del Nilo occidentale)	≥6.8
SARS-CoV (coronavirus umano)	≥5.5
BVDV (virus della diarrea virale bovina, virus modello per HCV umano)	≥6.0
DHBV (virus dell'epatite B dell'anatra, virus modello per HBV umano)	4.4 - 4.5
Virus Chikungunya	≥7.6
Virus dell'influenza A H5N1 (influenza aviaria)	≥5.7
Virus senza involucro	
BTV (virus della lingua blu)	5.1
Adenovirus umano 5	≥6.9
Parvo (Parvovirus B19)	1.8

* ">" indica l'inattivazione al di sotto del limite di rilevamento dell'analisi, "≥" indica l'inattivazione nel limite di rilevamento dell'analisi o al di sotto del limite.

** inoculo intracellulare.

Batteri

Sebbene la contaminazione batterica non sia comune per il plasma, gli studi condotti con organismi gram-negativi e gram-positivi rappresentativi hanno dimostrato l'efficacia del processo INTERCEPT per l'inattivazione batterica. Inoltre, degli studi hanno dimostrato l'inattivazione di due batteri spirochete, *Treponema pallidum*, per i quali è attualmente testato il sangue, e *Borrelia burgdorferi*. Gli studi sono stati condotti con questi organismi, in quanto è noto che siano asintomaticamente presenti nel sangue durante le infezioni croniche. Nella Tabella 2 sono elencati tutti i batteri che possono essere inattivati.

Parassiti

È stato dimostrato che INTERCEPT Blood System per plasma è in grado di inattivare parassiti contaminanti. Vari studi in vitro hanno dimostrato l'inibizione della moltiplicazione di parassiti a seguito del trattamento fotochimico. I risultati di questi studi sono riepilogati nella Tabella 3.

Leucociti

Poiché il plasma viene congelato in condizioni che non promuovono la conservazione delle cellule intatte, la TA-GVHD causata dai leucociti è molto meno preoccupante nel plasma congelato rispetto ad altri componenti del sangue. Tuttavia, le cellule T possono mantenere la funzionalità dopo il congelamento e sono stati riportati casi di TA-GVHD a seguito di trasfusioni di plasma convenzionale non trattato con irradiazione gamma. Per valutare l'inattivazione dei leucociti, sono state usate due analisi: frequenza della formazione di addotti nel DNA dei leucociti e analisi di diluizione limitante per rilevare l'espansione clonale di cellule T vitali. I risultati di questi studi nel plasma indicano l'inattivazione efficace delle cellule T e dei leucociti (vedere Tabella 4). La frequenza di addotti dimostrata è sufficiente per garantire l'inattivazione della maggior parte dei geni individuali.

Tabella 2. Specifiche di inattivazione - Batteri

Specie di batteri testate con INTERCEPT Blood System per plasma	Grado di inattivazione* (riduzione di log ₁₀)
Batteri gram-negativi	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥7.4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>7.3
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (agente di HGE)	>4.2
Batteri gram-positivi	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>7.3
Batteri spirochete	
<i>Treponema pallidum</i> (sifilide)**	>5.9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (malattia di Lyme)	>10.6

* ">" indica l'inattivazione al di sotto del limite di rilevamento dell'analisi, "≥" indica l'inattivazione nel limite di rilevamento dell'analisi o al di sotto del limite.

** inoculo intracellulare.

Tabella 3. Specifiche di inattivazione - Parassiti

Parassiti testati con INTERCEPT Blood System per plasma	Grado di inattivazione* (riduzione di log ₁₀)
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malaria)	≥6.9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (malattia di Chagas)	>5.0
<i>Babesia microti</i> (babesiosi)	>5.3

* ">" indica l'inattivazione al di sotto del limite di rilevamento dell'analisi, "≥" indica l'inattivazione nel limite di rilevamento dell'analisi o al di sotto del limite.

** inoculo intracellulare.

Tabella 4. Specifiche di inattivazione - Leucociti

Analisi	Grado di inattivazione
Modifica del DNA	Circa un addotto di amotosalen per 89 coppie di basi
Analisi di diluizione limitante	≥6.1 riduzione log ₁₀ di cellule T vitali

Uso clinico di plasma INTERCEPT

Tolleranza e sicurezza nei volontari sani

È stata valutata la tolleranza, la sicurezza e l'eliminazione di amotosalen dopo la trasfusione del plasma trattato con INTERCEPT Blood System in soggetti sani. È stato realizzato un test crossover e in aperto con aumento graduale delle dosi (100, 200, 400 e 1000 mL); 15 volontari sani hanno ricevuto plasma autologo trattato con INTERCEPT Blood System o plasma fresco congelato (PFC) non trattato. Per i pazienti trattati con plasma trattato, la concentrazione massima di amotosalen a 1.000 mL era di 11,5 ng/mL con una concentrazione media a 16-24 ore di $0,52 \pm 0,10$ ng/mL e un'emivita terminale di 138,5 minuti. Il confronto tra l'attività dei fattori di coagulazione dopo la trasfusione non ha rivelato differenze tra la trasfusione di plasma trattato rispetto al PFC. Non sono stati osservati eventi avversi clinicamente rilevanti in soggetti esposti a plasma trattato con INTERCEPT in dosi fino a 1.000 mL.

Trasfusione in volontari sani dopo l'anticoagulazione con warfarin sodico

È stata valutata la trasfusione di plasma trattato con INTERCEPT in soggetti sani dopo l'anticoagulazione con warfarin sodico. L'effetto del trattamento del plasma con INTERCEPT Blood System su fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K è stato valutato in uno studio prospettico, aleatorio e in singolo cieco di farmacocinetica e sicurezza in 27 volontari sani che hanno ricevuto plasma autologo. I campioni di plasma autologo, ottenuti mediante aferesi, sono stati divisi e, quindi, trattati o congelati come PFC. Dopo un regime di quattro giorni (7,5 mg/giorno) di warfarin sodico per ridurre i fattori di coagulazione dipendenti dalla vitamina K, i soggetti hanno ricevuto circa 1.000 mL di plasma trattato o PFC in ordine aleatorio. I campioni di sangue per valutare i livelli di fattore dipendente dalla vitamina K sono stati prelevati nelle 24

ore successive alla trasfusione. Dopo un periodo di washout di due settimane, i soggetti hanno ricevuto la seconda trasfusione con un prodotto controlaterale a seguito di un regime di warfarin identico. Non sono state osservate differenze statisticamente significative per eliminazione, recupero, emivita, tempo di permanenza medio o volume di distribuzione per il fattore VII tra plasma trattato e PFC. Inoltre, non sono state osservate differenze nei recuperi di altri fattori dipendenti dalla vitamina K (FII, FIX e FX). Non sono stati osservati eventi avversi clinicamente rilevanti in soggetti trattati con anticoagulanti con warfarin sodico e trasfusi con 1.000 mL di plasma trattato con INTERCEPT Blood System.

Carenze congenite di fattori di coagulazione

È stato condotto uno studio clinico in aperto di un solo gruppo per valutare l'efficacia e la sicurezza di plasma INTERCEPT in pazienti con carenze congenite dei fattori di coagulazione I (fibrinogeno), II, V, VII, X, XI e XIII, nonché proteina C. I risultati di questo studio su 34 pazienti hanno dimostrato che, per la maggior parte dei fattori valutati, il plasma INTERCEPT ha fornito il recupero del fattore di coagulazione e una farmacocinetica paragonabili al plasma convenzionale, come riportato nella bibliografia pertinente, e risposte di PT e aPTT sufficienti per ottenere un'adeguata emostasi. Le rispettive emivite terminali e l'eliminazione per i pazienti con carenze dei fattori di coagulazione V, VII, X, XI e di proteina C erano paragonabili ai riferimenti bibliografici. I risultati dell'emivita terminale per i fattori I, II e XIII erano bassi rispetto alla bibliografia medica. Questi risultati possono essere dovuti al numero estremamente ridotto di pazienti valutati (n di 1-3 per ciascun fattore) e alle differenze nei metodi di analisi. L'emostasi è stata raggiunta per tutte le trasfusioni terapeutiche e il plasma INTERCEPT è stato ben tollerato.

Carenze acquisite di fattori di coagulazione

È stato condotto uno studio clinico aleatorio, controllato, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza del plasma INTERCEPT rispetto al plasma fresco congelato convenzionale in pazienti con carenze acquisite di coagulazione. I risultati di questo studio clinico su 121 pazienti hanno dimostrato l'efficacia del plasma INTERCEPT per il trattamento della coagulopatia derivante da malattia epatica cronica, inclusa una percentuale significativa di pazienti sottoposti a trapianto di fegato ortotopico. Il mantenimento di un'adeguata emostasi durante il trapianto di fegato ortotopico e altre procedure invasive era simile tra i gruppi di trattamento. Non si sono verificate differenze significative negli eventi avversi, inclusa la trombosi dell'arteria epatica, i decessi o le reazioni trasfusionali, tra i pazienti trattati con plasma INTERCEPT e quelli trattati con plasma fresco congelato convenzionale.

Carenze multiple di fattori di coagulazione

È stato condotto uno studio clinico aleatorio, prospettico, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza del plasma INTERCEPT rispetto al plasma fresco congelato convenzionale in pazienti con carenze multiple di fattori di coagulazione. Questa coorte di 13 pazienti (6 con plasma trattato con INTERCEPT e 7 con PFC non trattato) comprendeva principalmente pazienti con malattia epatica. I pazienti hanno ricevuto una singola trasfusione di fino a 2 litri di plasma trattato con INTERCEPT o PFC non trattato. Non si è verificata alcuna differenza nella risposta del tempo di protrombina (PT) o del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) in qualsiasi momento dopo la trasfusione tra plasma trattato con INTERCEPT Blood System e PFC non trattato. Non sono stati osservati eventi avversi imprevisti nei pazienti esposti al plasma trattato con INTERCEPT Blood System (da 604 a 1589 mL). È stato segnalato un evento avverso grave di edema polmonare correlato alla trasfusione di 1589 mL di plasma trattato con INTERCEPT. Questo evento è stato risolto con terapia diuretica.

Plasmaferesi terapeutica

È stato condotto uno studio clinico aleatorio, controllato, in doppio cieco per valutare l'efficacia e la sicurezza del plasma INTERCEPT rispetto al plasma fresco congelato convenzionale per plasmaferesi terapeutica in pazienti con

porpora trombotica trombocitopenica (PTT). I risultati di questo studio clinico su 35 pazienti hanno dimostrato che la risposta terapeutica alla plasmaferesi con plasma INTERCEPT non era diversa dalla risposta al plasma fresco congelato convenzionale in termini di tassi di remissione e recidiva di PTT e tempo trascorso fino a remissione e recidiva. Poiché i pazienti hanno ricevuto plasmaferesi quotidiana in uno o due cicli di 35 giorni, l'esposizione al plasma INTERCEPT in questo studio rappresenta un'esposizione 10 volte superiore rispetto agli studi trasfusionali in cui i pazienti sono stati trattati per coagulopatie congenite o acquisite. Il profilo di sicurezza del plasma INTERCEPT in questo contesto era simile al plasma fresco congelato convenzionale. Non è stato osservato alcun indizio di formazione di anticorpi contro i neoantigeni di amotosalen.

Plasmaferesi terapeutica – Studio successivo alla commercializzazione

L'esperienza successiva alla commercializzazione con la trasfusione di plasma trattato con INTERCEPT Blood System in pazienti con PTT è stata valutata in due centri di trattamento specializzati utilizzando un modello di coorte sequenziale di due periodi. In uno studio retrospettivo su pazienti con PTT (N=31), il 61% dei pazienti trattati con plasma trattato con INTERCEPT Blood System e il 46% dei pazienti trattati con PFC hanno ottenuto la remissione entro 30 giorni ($p = 0,570$). Inoltre, il 78% dei pazienti trattati con plasma trattato con INTERCEPT Blood System ha ottenuto la remissione entro 60 giorni, con un tempo medio di remissione di 15 giorni. L'esposizione totale media al plasma trattato e non trattato con INTERCEPT Blood era comparabile (32 L e 28 L rispettivamente). Non sono state osservate differenze significative tra eventi avversi correlati o eventi avversi gravi correlati tra i gruppi. L'incidenza degli eventi avversi emergenti correlati al trattamento nel SOC cardiaco, incluse le anomalie elettrocardiografiche, non era maggiore nei pazienti trattati con plasma trattato con INTERCEPT. L'incidenza degli eventi avversi emergenti correlati al trattamento nel SOC cardiaco era simile nei pazienti trattati rispettivamente con plasma trattato e plasma convenzionale (arresto cardiaco 1 su 2, aritmia 0 su 1, bradicardia 0 su 1, ritmo nodale 0 su 1; fibrillazione ventricolare 0 su 1, sindrome coronarica acuta 1 su 0 e angina pectoris 1 su 0).

Supporto per trapianto di fegato – Studio successivo alla commercializzazione

L'esperienza successiva alla commercializzazione con la trasfusione di plasma trattato con INTERCEPT Blood System in pazienti sottoposti a trapianto di fegato è stata valutata in un centro regionale di trapianto di fegato utilizzando un modello di coorte sequenziale di due periodi. In uno studio retrospettivo su pazienti sottoposti a trapianto di fegato secondario derivato da malattia epatica acuta o cronica, sono stati eseguiti 335 trapianti di fegato in 328 pazienti con trasfusione di plasma. Lo studio ha esaminato il consumo di emocomponenti, le differenze di trattamento nel volume di PFC trasfuso, la dose piastrinica totale trasfusa e i componenti di RBC trasfusi dal momento dell'intervento al giorno 7 postoperatorio, così come gli esiti di sicurezza, come la trombosi dell'arteria epatica (TAE) entro nove giorni dal trapianto e la mortalità entro sette giorni dal trapianto. Sono stati realizzati 174 trapianti in 171 pazienti con plasma trattato con INTERCEPT Blood System e 161 trapianti in 157 pazienti con PFC convenzionale. Il volume medio di plasma trattato con INTERCEPT Blood System (2.160 ml) necessario per il supporto trasfusionale non era diverso da quello del plasma convenzionale (1.969 ml). Allo stesso modo, il numero di componenti di RCB e piastrine trasfusi in tutti i pazienti trattati con plasma non era diverso tra le coorti di plasma trattato e convenzionale. In generale, non sono state rilevate differenze clinicamente rilevanti tra i gruppi di trattamento in termini di efficacia o misure di sicurezza. Gli unici eventi avversi monitorati in questo studio erano la trombosi dell'arteria epatica (TAE) fino a 9 giorni dopo l'esposizione iniziale al plasma trattato e la mortalità. L'incidenza di TAE non è aumentata dopo l'esposizione al plasma trattato con INTERCEPT Blood System rispetto al plasma convenzionale (rispettivamente del 2,3% sul 5,0%). Allo stesso modo, la mortalità era simile per il plasma trattato e convenzionale (4,6% sul 3,7%).

Emovigilanza – Esperienza successiva alla commercializzazione

Uno studio osservazionale, prospettico, non controllato, di emovigilanza condotto da Cerus ha valutato 57.171 componenti del plasma trattati con INTERCEPT Blood System trasfusi su 9.669 pazienti in 22.101 episodi di trasfusione. Il criterio principale dello studio sull'emovigilanza successiva alla commercializzazione era il numero di episodi di trasfusione con almeno una reazione trasfusionale acuta (RTA) durante l'uso routinario di plasma trattato con INTERCEPT Blood System. Trentadue soggetti (0,3%) hanno sperimentato una RTA dopo 41 episodi trasfusionali separati (0,2%), compresi cinque soggetti (0,05%) che hanno sperimentato una RTA dopo più di un episodio trasfusionale. I segni/sintomi più comuni di RTA erano orticaria, brividi, eruzioni cutanee e prurito. La maggior parte di RTA erano lievi. Sei RTA sono stati valutati come gravi ed eventualmente o probabilmente correlati alla trasfusione dello studio; i sintomi di queste reazioni erano coerenti con le reazioni trasfusionali riconosciute e includevano tre casi di reazione allergica o sintomi di reazione allergica (es. Eruzioni cutanee, tachicardia, ipotensione, sintomi respiratori, brividi), due casi di eccesso di liquidi e un rapporto di difficoltà respiratorie.

Francia

Durante il periodo di 3 anni dopo l'implementazione del plasma trattato con INTERCEPT Blood System per uso routinario in Francia, i tassi di reazioni trasfusionali acute (RTA) per il plasma INTERCEPT sono stati paragonabili a quelli di altri componenti del plasma, ovvero circa 0,4 eventi per 1.000 componenti del plasma.

Controindicazioni

L'uso di plasma INTERCEPT è controindicato nei pazienti con anamnesi di reazione allergica ad amotosalen o psoraleni.

Note per i medici

Mentre studi di laboratorio sul trattamento con amotosalen con luce UVA hanno dimostrato una riduzione dei livelli di determinati virus, batteri e parassiti; non è stato dimostrato alcun processo di inattivazione degli agenti patogeni per eliminare tutti gli agenti patogeni. Si consiglia di non prescrivere plasma sottoposto a procedura INTERCEPT a pazienti neonati

trattati con dispositivi di fototerapia che emettono una lunghezza d'onda di picco dell'energia inferiore a 425 nm e/o presentano un limite inferiore a 375 nm della larghezza di banda di emissione, a causa del rischio di eritema derivante dalla potenziale interazione tra la luce ultravioletta (inferiore a 400 nm) e l'amotosalene residuo.

cerus 

INTERCEPT Blood System

www.interceptbloodsystem.com

Sede centrale mondiale

Cerus Corporation
1220 Concord Avenue
Concord, CA 94520, USA
+1 925 288 6000

Sede centrale europea

Cerus Europe B.V.
Stationsstraat 79-D
3811 MH Amersfoort
Paesi Bassi
+31 33 496 0600

E-Mail: customer_services@cerus.com

www.cerus.com