



INTERCEPT™ Plasma

Tekniskt Datablad

Innehållsförteckning

Inledning	3
Amotosalen hydroklorid	4
INTERCEPT Plasma	4
Indikationer	4
Patogeninaktiveringskrav	4
Virus	4
Bakterier	5
Parasiter	5
Leukocyter	5
Kliniskt bruk av INTERCEPT Plasma	7
Medfödd koagulationsfaktorbrist	7
Förvärvad koagulationsfaktorbrist	8
Terapeutiskt plasmabyte	8
Kontraindikationer	10
Anmärkningar till läkare	10

INTERCEPT™ Blood System för plasma fotokemisk behandling (PCT) av plasma

Med användning av amotosalenhydroklorid och UVA-ljus

INTERCEPT Blood System för plasma är en medicinteknisk produkt av klass III avsedd för beredning och förvaring ex vivo av patogeninaktiverad plasma avsedd för transfusion. INTERCEPT Blood System för plasma används för att inaktivera bakterier, virus, parasiter och leukocyter. Denna process för behandling av plasmaprodukt är avsedd att minska risken för överföring av virus, bakterier och parasiter i samband med transfusioner och kan också minska risken för biverkningar på grund 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 plasma.

INTERCEPT Blood System för plasma är ett sterilt icke-pyrogent framställningsset i plast för engångsbruk med en integrerad vätskebanan. Satsen består av 15 ml amotosalenlösning i en plastbehållare, en belysningsbehållare av plast, en anordning för adsorption av ämnen och tre förvaringsbehållare av plast som alla är sammanlänkade i sekvens. Satsen för engångsbruk tillverkas av inerta plasterna som är kompatibla med plasma.

Plasma som samlas in med aferes eller bereds från helblod (innehållande 4×10^6 BC/ml) är anslutet till framställningssetet med hjälp av en anordning för sterilanslutning. Plasma som ska behandlas ligger inom ett volymintervall på 385 ml till 650 ml, inklusive antikoagulant och innan amotosalen har tillsatts. Plasman rinner genom amotosalenbehållaren och ner i belysningsbehållaren. Innan belysningen är den nominella koncentrationen av amotosalen i plasma $150 \mu\text{M}$. Belysningen görs med INTERCEPT belysningsinstrument. Den här hjälputrustningen i klass IIa styrs av en mikroprocessor och har utformats för att tillhandahålla den avsedda UVA-behandlingen på 3 Joule/cm^2 .

Behandlingssatsen för INTERCEPT-plasma innehåller en CAD (Compound Adsorption Device) som ger en betydande minskning av det amotosalen som finns kvar i plasman före förvaring. CAD består av krossade adsorberande pärlor och en polyetenbindare med ultrahög molekylvikt. Tyngkraften gör att den belysta plasman rinner genom CAD och in i förvaringsbehållarna. INTERCEPT-plasma förvaras i enlighet med kraven för fryst plasma tills den släpps för transfusion.

Amotosalenhydroklorid

Amotosalen HCl är en syntetisk psoralenförening som infogas i de spiralformade DNA- och RNA-strängarna på ett sätt som är reversibelt. Vid belysningen med UVA-ljus på 320 till 400 nm bildar amotosalen kovalenta bindningar

med pyrimidinbaser i nukleinsyror. När patogenernas och leukocyterna tvärbinds på det här sättet blir de inaktiva och kan inte längre fungera eller reproducera sig. Ingen farmakologisk effekt av kvarvarande amotosalen är avsedd.

INTERCEPT-plasma

Användningsområde

INTERCEPT-plasma är avsedd att användas för patienter som behöver plasmatransfusioner eller terapeutiskt plasmautbyte i enlighet med riktlinjer för klinisk praxis. Kliniska prövningar på patienter har visat att plasma som behandlats med INTERCEPT Blood System tolererades väl och behöll sin terapeutiska effektivitet i jämförelse med konventionell färskfrost plasma. INTERCEPT-plasma kan användas för att behandla brist på enkel koaguleringsfaktor eller antitrombotiskt protein för vilka det saknas koncentrat, liksom brist på multipel koaguleringsfaktor och antitrombotiskt protein. INTERCEPT Plasma kan också användas för plasmabyte för trombotisk trombocytopen purpura (TTP). INTERCEPT-behandlingen kan användas som ett alternativ till gammastrålning för prevention av

transfusionsassocierad transplanterat-mot-värdsjukdom (TA-GVHD). INTERCEPT-behandlingen kan användas i stället för CMV-testning och leukoreduktion för förebyggande av transfusionsöverförd CMV infektion. Plasma som fotokemiskt behandlats med INTERCEPT Blood System kan förvaras och överföras enligt standardmetoder för frost plasma.

Patogeninaktivering

INTERCEPT Blood System för plasma uppvisade inaktivering av virus, bakterier, parasiter och leukocyter från givaren i icke-kliniska studier.

Virus

INTERCEPT Blood System för plasma har visat sig inaktivera en mängd olika virus. Virus som inaktiverats visas i Tabell 1.

Tabell 1. Inaktiveringskrav - Virus

Virus testades med INTERCEPT Blood System för plasma	Inaktiverings omfattning* (log ₁₀ reduktion)
Höljebärande virus	
HIV-1 (cellassocierat)**	>6.7
HIV-1 (cellfri)	>6.8
HBV (stam MS-2)	>4.5
HCV (Hutchinson-stam)	>4.5
HTLV-I (Humant T-lymfotropt virus)**	≥4.5
HTLV-II (Humant T-lymfotropt virus)**	>5.7
WNV (West Nile-virus)	≥6.8
SARS-CoV (Humant coronavirus)	≥5.5
BVDV (Bovin virusdiarré, modellvirus för människan HCV)	≥6.0
DHBV (Anka hepatit B-virus, modellvirus för människan HBV)	4,4 - 4,5
Chikungunyavirus	≥7.6
Influensa A H5N1-virus (Fågelinfluensa)	≥5.7
Icke höljebärande virus	
BTV (blåtungevirus)	5.1
Humant adenovirus-5	≥6.9
Parvo (Parvovirus B19)	1.8

* ">" avser inaktivering under analysens detektionsgräns, "≥" avser inaktivering vid eller under analysens detektionsgräns.

** intracellulär inokulum.

Bakterier

Även om bakteriell kontaminering inte är ett allvarligt problem när det gäller plasma, har studier som utförts med representativa gramnegativa och grampositiva organismer visat INTERCEPT-processens effektivitet för inaktivering av bakterier. Utöver det visade studier en inaktivering av två spiroketbakterier, *Treponema pallidum*, som blod för närvarande testas för, och *Borrelia burgdorferi*. Studier genomfördes med dessa organismer eftersom de är kända för att vara asymtomatiskt förekommande i blodet under kroniska infektioner. Bakterier, som bevisligen inaktiverats finns i tabell 2.

Parasiter

INTERCEPT Blood System för plasma har visat sig inaktivera kontaminerande parasiter. Olika in vitro-studier har visat att parasiternas replikation inhiberas efter fotokemisk behandling. Resultaten av dessa studier sammanfattas i tabell 3.

Leukocyter

Eftersom plasma är fryst under förhållanden som inte främjar konservering av intakta celler är leukocytorsakad TA-GVHD ett betydligt mindre problem i fryst plasma än i övriga blodkomponenter. Emellertid kan T-celler bibehålla sin funktionalitet efter att de frysts och TA-GVHD har rapporterats resultera från transfusioner av konventionell plasma som inte behandlats med gammastrålning. Två analyser användes för att utvärdera inaktivering av leukocyter: frekvensen av adduktbildning i leukocyt DNA och begränsande spädningsanalys för att detektera klonal utbredning av viabla T-celler. Resultaten från dessa studier i plasma indikerar en effektiv inaktivering av T-celler och leukocyter (se tabell 4). Adduktfrekvensen som påvisades är tillräcklig för att säkerställa en inaktivering av de flesta individuella generna.

Tabell 2. inaktiveringskrav - Bakterier

Bakteriearter testades med INTERCEPT Blood System för plasma	Inaktiverings omfattning* (log ₁₀ reduktion)
Gramnegativa bakterier	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥7.4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>7.3
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (HGE-agens)	>4.2
Grampositiva bakterier	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>7.3
Spiroketbakterier	
<i>Treponema pallidum</i> (Syfilis)**	>5.9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lymesjukdom)	>10.6

* ">" avser inaktivering under analysens detektionsgräns, "≥" avser inaktivering vid eller under analysens detektionsgräns.

** intracellulär inokulum.

Tabell 3. inaktiveringskrav - Parasiter

Parasiter testades med INTERCEPT Blood System för plasma	Inaktiverings omfattning* (log ₁₀ reduktion)
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malaria)	≥6.9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas sjukdom)	>5.0
<i>Babesia microti</i> (babesios)	>5.3

* ">" hänvisar till inaktivering under deteksjonsgrenen till assayet, "≥" hänvisar till inaktivering vid eller under deteksjonsgrenen till assayet.

** intracellulært inokulum.

Tabell 4. inaktiveringskrav - Leukocyter

Analys	Inaktiverings omfattning*
DNA-modifiering	Ungefär 1 amotosalenaddukt per 89 baspar
Begränsande spädninganalys	≥6,1 log ₁₀ reduktion av livsdugliga T-celler

Kliniskt bruk av INTERCEPT-plasma

Tolerabilitet och säkerhet hos friska försökspersoner

Tolerabilitet, säkerhet och amotosalen sanering efter transfusion av plasma som behandlats av INTERCEPT Blood System till friska försökspersoner utvärderades. Detta var ett öppet, stegvis stigande övergående prov med dosökning (100, 200, 400, och 1 000 ml); 15 friska frivilliga försökspersoner fick autolog plasma som behandlats med INTERCEPT Blood System eller obehandlad färskfryst plasma (FFP). För patienter som fick den behandlade plasman, var den maximala koncentrationen av amotosalen 11,5 ng/ml vid 1 000 ml med en medelkoncentration på $0,52 \pm 0,10$ ng/ml under 16-24 timmar och en terminal halveringstid på 138,5 minuter. En jämförelse av koagulationsfaktorns aktivitet efter transfusion visade inga skillnader mellan transfusion av behandlad plasma kontra FFP. Inga kliniskt relevanta biverkningar observerades hos patienter som exponerades för INTERCEPT-behandlad plasma vid doser så höga som 1 000 ml.

Transfusion hos friska försökspersoner efter Warfarinnatrium antikoagulation

Transfusion av INTERCEPT-behandlad plasma till friska försökspersoner antikoagulerade med warfarinnatrium utvärderades. Effekten av behandlingen av plasma med INTERCEPT Blood System på koagulationsfaktorer beroende av vitamin K bedömdes i en prospektiv randomiserad, enkelblind övergående, farmakokinetik och säker provning hos 27 friska försökspersoner som tog emot autolog plasma. Autologa plasmaprover, som erhöles genom aferes, delades och behandlades eller frystes sedan som FFP. Efter en fyra dagars behandling (7,5 mg/dag) av warfarinnatrium för att minska koagulationsfaktorer beroende av vitamin K fick personerna cirka 1 000 ml behandlad plasma eller FFP i slumpmässig ordning.

Blodprover för att bedöma vitamin K-beroende faktornivåer drogs över 24 timmar efter transfusion. Efter en två veckors spolningsperiod fick personerna den andra transfusionen med en kontralateral produkt efter en identisk warfarin-kur. Inga statistiska signifikanta skillnader för sanering, återhämtning, halveringstid, genomsnittlig uppehållstid eller distributionsvolymen för Faktor VII observerades mellan behandlad plasma och FFP. Dessutom observerades inga skillnader i återhämtningar av andra vitamin K-beroende faktorer (FII, FIX och FX). Inga kliniskt relevanta biverkningar observerades hos patienter antikoagulerade med warfarinnatrium som mottagit en transfusion av 1 000 ml plasma behandlad med INTERCEPT Blood System.

Medfödd koagulationsfaktorbrist

En enkelarmad, öppen klinisk prövning utfördes för att utvärdera effekten och säkerheten med INTERCEPT-plasma hos patienter med medfödda brist på koagulationsfaktorer I (fibrinogen), II, V, VII, X, XI och XIII samt protein C. Resultaten av denna prövning hos 34 patienter visade, för de flesta utvärderade faktorerna, att INTERCEPT Plasma tillhandahöll en återhämtning av koagulationsfaktorn och farmakokinetik jämförbara med konventionell plasma, som rapporterats i litteraturen, och PT och aPTT-reaktioner tillräckliga för hemostas. Respektive terminala halveringstider och saneringar för patienter med brist på koagulationsfaktorer V, VII, X, XI och protein C var jämförbara med litteraturreferenser. Terminal halveringstid resultat faktorer I, II och XIII var låg i förhållande till den medicinska litteraturen. Dessa resultat kan ha berott på att ett mycket litet antal patienter utvärderades (n av 1-3 för varje faktor) och skillnader i analysmetoderna. Hemostas uppnåddes för alla terapeutiska transfusioner och INTERCEPT Plasma väl tolererad.

Förvärvad koagulationsfaktorbrist

En randomiserad, kontrollerad, dubbelblind klinisk prövning genomfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos INTERCEPT Plasma jämfört med konventionell färskfryst plasma hos patienter med förvärvade koagulationsrubbningar. Resultaten av denna klinisk studie på 121 patienter har visat att effekten av INTERCEPT Plasma för behandling av koagulopati till följd av kronisk leversjukdom, inklusive en betydande andel patienter som genomgår ortotop levertransplantation. Tillgodoseende av tillräcklig hemostas under ortotop levertransplantation och andra invasiva procedurer var likartade mellan behandlingsgrupperna. Det fanns inga signifikanta skillnader i biverkningar, inklusive leverartärtrombos, dödsfall eller transfusionsreaktioner mellan patienter som behandlats med INTERCEPT Plasma och de som behandlats med konventionell färskfryst plasma.

Multipel koagulationsfaktorbrist

En randomiserad, prospektiv, dubbelblind prövning genomfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos INTERCEPT Plasma jämfört med konventionell färskfryst plasma hos patienter med multipel koagulationsfaktorbrist. Denna kohort av 13 patienter (6 INTERCEPT-behandlad plasma och 7 obehandlad FFP) omfattade i första hand patienter med leversjukdom. Patienterna erhöll en enda transfusion av upp till 2 liter av antingen INTERCEPT-behandlad plasma eller obehandlad FFP. Det fanns ingen skillnad i reaktionen av protrombintiden (PT) eller aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) vid någon tidpunkt efter transfusion mellan av INTERCEPT Blood System behandlad plasma och obehandlade FFP. Inga oväntade biverkningar observerades hos patienter som exponerats för plasma som behandlats av INTERCEPT Blood System (604-1 589 ml). En allvarlig biverkning av lungödem i samband med transfusion av 1 589 ml plasma som behandlats av INTERCEPT rapporterades. Denna händelse löstes med diuretikaterapi.

Terapeutiskt plasmabyte

En randomiserad, kontrollerad, dubbelblind klinisk prövning genomfördes för att utvärdera effekten och säkerheten hos INTERCEPT-plasma jämfört med konventionell färskfryst plasma för terapeutiskt plasmabyte hos patienter med förvärvade koagulationsrubbningar (TTP). Resultaten av denna klinisk studie på 35 patienter har visat att en terapeutisk reaktion på plasmabyte med INTERCEPT-plasma inte var annorlunda än reaktionen på konventionell färskfryst plasma både när det gäller andelen TTP-remission och återfall och tid till remission och återfall. Eftersom patienterna fick dagliga volymer av plasmabyte över en eller två 35-dagars cykler byte, motsvarande exponering för INTERCEPT-plasma i denna studie en 10 gånger högre exponering jämfört med transfusionsstudier där patienterna behandlades för medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningar. Säkerhetsprofilen för INTERCEPT-plasma i denna inställning liknade konventionell färskfryst plasma. Inga belägg för antikropps bildning mot amotosalen-neoantigener observerades.

Terapeutiskt plasmabyte – Studie efter marknadsföring

Erfarenheten efter marknadsföringen med transfusion av plasma som behandlats med INTERCEPT Blood System till patienter med TTP utvärderades i två specialiserade behandlingscentrum med hjälp av en tvåperiodisk sekventiell kohortdesign. I en retrospektiv studie med undersökningar hos patienter med TTP (N = 31) uppnådde 61 % av patienterna som fått plasma som behandlats med INTERCEPT Blood System och 46 % av patienterna som behandlades med FFP en remission inom 30 dagar (p = 0,570). Dessutom uppnådde 78 % av patienterna som behandlades med av INTERCEPT Blood System behandlad plasma en remission inom 60 dagar, med en 15 dagars mediantid till remission. Den genomsnittliga totala exponeringen för plasma som

behandlats av INTERCEPT Blood System och obehandlad plasma var jämförbar (32 L och 28 L). Inga signifikanta skillnader i relaterade biverkningar eller liknande allvarliga biverkningar observerades mellan grupperna. Incidensen av behandlingsrelaterade biverkningar i Cardiac SOC, inklusive EKG-förändringar, ökade inte hos patienter som behandlats med INTERCEPT behandlad plasma. Incidensen av behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar i Cardiac SOC var likartad hos patienter som behandlades med behandlad plasma och konventionell plasma, respektive (hjärtstillestånd 1 mot 2, arytm 0 mot 1, bradykardi 0 mot 1, nodal rytm 0 mot 1, ventrikelflimmer 0 mot 1, akut koronarsyndrom 1 mot 0 och angina pectoris 1 mot 0).

Stöd för levertransplantation - Studie efter marknadsföring

Erfarenheten efter marknadsföringen med transfusion av plasma som behandlats med INTERCEPT Blood System till patienter som genomgår en levertransplantation utvärderades i regionalt center för levertransplantation med hjälp av en tvåperiodisk sekventiell kohortdesign. I en retrospektiv studie av patienter som genomgår levertransplantation sekundärt till akut eller kronisk leversjukdom, utfördes 335 levertransplantationer hos 328 patienter med plasmatransfusion. I studien undersöktes blodproduktkonsumtion, behandlingsskillnader i överför volym av FFP, total överförd trombocytos och överförda RBC-komponenter från operationen och fram till postoperativ dag 7, liksom säkerhetsresultat, såsom leverartärtrombos (HAT) inom nio dagar efter transplantationen och dödlighet inom sju dagar efter transplantation. Hundrasjuttiofyra transplantationer hos 171 patienter stöddes med plasma som behandlats med INTERCEPT Blood System och 161 transplantationer hos 157 patienter stöddes med konventionell FFP. Medianvolymen plasma som behandlats med INTERCEPT Blood System (2 160 ml) som krävdes för transfusionstöd skiljde sig inte från konventionella plasma (1 969 ml). På liknande sätt skiljde sig inte antalet RBC och antalet blodkomponenter som överfördes till alla patienter med plasmastöd mellan den behandlade och konventionella plasman. Sammantaget påvisades inga kliniskt relevanta

skillnader mellan behandlingsgrupperna i fråga om effektivitet eller säkerhetsåtgärder. De enda biverkningar som övervakades i denna studie var leverartärtrombos (HAT) upp till 9 dagar efter initial exponering för behandlad plasma och dödlighet. Förekomsten av HAT ökade inte efter exponeringen för plasma som behandlats med INTERCEPT Blood System jämfört med konventionell plasma, (2,3 % mot 5,0 %). Likaså dödligheten var likartad för behandlad och konventionell plasma, (4,6 % mot 3,7 %).

Hemovigilans - Eftermarknadserfarenhet

En observationsbaserad, prospektiv, okontrollerad, hemovigilansstudie utförd av Cerus utvärderade 57 171 plasmakomponenter som behandlats med INTERCEPT Blood System som överförts till 9 669 patienter i 22 101 transfusionsepisoder. Det primära effektmåttet av den eftermarknads hemovigilansstudien var antalet transfusionsepisoder med åtminstone en akut transfusionsreaktion (ATR) under rutinmässig användning av plasma som behandlats med INTERCEPT Blood System. Trettiotvå försökspersoner (0,3 %) upplevde en ATR efter 41 separata transfusionsepisoder (0,2 %), varav fem personer (0,05 %) upplevde en ATR efter mer än en transfusionsepisod. De vanligaste tecknen/symtom på dessa ATR:er var urtikaria, frossa, hudutslag och klåda. De flesta ATR:er ansågs vara lindriga. Sex ATR:er bedömdes som allvarliga och möjligen eller troligen relaterade till studiens transfusion; symptomen av dessa reaktioner var i överensstämmelse med erkända transfusionsreaktioner och omfattade tre fall av allergisk reaktion eller symtom på allergisk reaktion (t. ex. utslag, takykardi, hypotension, luftvägssymtom, frossa), två fall av vätskeöverbelastning och en rapport av andnöd.

Frankrike

Under tre år efter genomförandet av plasma behandlad av INTERCEPT Blood System för rutinmässig användning i Frankrike, har andelen akuta transfusionsreaktioner (ATR) för INTERCEPT-plasma varit jämförbar med andra plasmakomponenter, det vill säga cirka 0,4 fall per 1 000 plasmakomponenter.

Kontraindikationer

Användning av INTERCEPT-plasma är kontraindicerat hos patienter med en historik av allergisk reaktion för amotosalen eller psoralener.

Anmärkningar till läkare

Även laboratoriestudier av amotosalenbehandling med UVA-ljus har visat en nivåminskning av vissa virus, bakterier och parasiter, det finns ingen patogen inaktiveringsprocess som har visat sig eliminera alla patogener. INTERCEPT plasmakomponenter ska inte ordineras till neonatala patienter som behandlas med

ljusterapienheter som utsänder en toppvåglängd under 425 nm och/eller som har en lägre gräns på emissionsbandbredden <375 nm, p.g.a. risken för erytem som resulterar från potentiell interaktion mellan ultraviolett ljus (under 400 nm) och resterande amotosalen.

INTERCEPT MYNDIGHETSGODKÄNNANDEN

Brasilien (ANVISA)

2015 (trombocyter och plasma)

USA (FDA)

2014 (trombocyter och plasma)

Mexiko (COFEPRIS)

2014 (trombocyter och plasma)

Singapore (HSA)

2014 (trombocyter)

Schweiz (Swissmedic)

2009 (trombocyter), 2010 (plasma)

Tyskland (PEI)

2007* (trombocyter), 2011* (plasma)

Frankrike (ANSM)

2003 (trombocyter), 2006 (plasma)

CE-märkning, klass III

2002 (trombocyter), 2006 (plasma)

* Första försäljningstillstånd för blodcentral godkänt.

Globala huvudkontor

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

Huvudkontor i Europa

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

Användning av INTERCEPT plasma eller trombocyter är kontraindicerat hos patienter med en historik av allergisk reaktion för amotosalen eller psoralener. Konsultera bruksanvisningen för indikationer, kontraindikationer, varningar och försiktighetsåtgärder.