



INTERCEPT™ Plasma

Teknisk Dataark

Innhold

Innledning	3
Amotosalen-hydroklorid	4
INTERCEPT Plasma	4
Indikasjoner	4
Påstander om patogeninaktivering	4
Virus	4
Bakterier	5
Parasitter	5
Leukocytter	5
Klinisk bruk av INTERCEPT Plasma	7
Mangel på kongenital koaguleringsfaktor	7
Ervervet mangel på koaguleringsfaktor	8
Terapeutisk plasmautveksling	8
Kontraindikasjoner	10
Merknader til leger	10

INTERCEPT™ Blood System for Plasma Fotokjemisk behandling (PCT) av plasma

Bruke amotosalen-hydroklorid og UVA-lys

INTERCEPT Blood System for Plasma i en klasse III medisinsk innretning er beregnet på ex vivo preparering og oppbevaring av patogeninaktivert plasma beregnet på transfusjon. INTERCEPT Blood System for Plasma brukes til å inaktivere bakterier, virus, parasitter og leukocytter. Denne behandlingsprosessen av plasmaprodukter er beregnet på å redusere faren for overføring av virus, bakterier og parasitter i forbindelse med transfusjonen, og den kan muligens også redusere negative virkninger som er forårsaket av kontaminerende donorleukocytter som overføres. Innretningen bruker amotosalen-HCl (en fotoaktiv forbindelse) og ultrafiolett (UVA) lys med lang bølgelengde til fotokjemisk behandling av plasma.

INTERCEPT Blood System for Plasma er et plastprosesseringssett til engangsbruk med en integrert steril, ikke-pyrogen væskebane. Dette settet inneholder 15 ml amotosalen-løsning i en plastbeholder, en plastillumineringsbeholder, en innretning til sammensetningsadsorpsjon og tre plastbeholdere til oppbevaring. Alle disse er sekvensielt integrert. Settet til engangsbruk produseres fra inert plast som er kompatibel med plasma.

Plasma som samles med aferese eller preparert fra helblod (som inneholder $<4 \times 10^6$ RBC/ml), er koblet til prosesseringssett ved bruk av en steriltilkoblet innretning. Plasma behandles med et volum på mellom 385 ml og 650 ml, inkludert antikoagulant og før amotosalen tilsettes. Plasma flyter gjennom amotosalen-beholderen og inn i illumineringsbeholderen. Før illuminering er den vanlige konsentrasjonen av amotosalen i plasma $150 \mu\text{M}$. INTERCEPT-illuminatoren sørger for illuminering. Denne innretningen i tilleggsklasse IIa er en mikroprosessor som styres og er utformet for UVA-målbehandling på 3 joule/cm^2 .

INTERCEPT-plasmaprosesseringssettet inneholder en CAD (Innretning til sammensetningsadsorpsjon) som gir en vesentlig reduksjon i nivået med amotosalen-rester i plasma før oppbevaring. CAD består av jordabsorberende kuler og polyetelen-bindemiddel med ultra høy molekylvekt. Gravitasjon gjør at det illuminerte plasmaet flyter gjennom CAD-en og inn i oppbevaringsbeholderne. INTERCEPT Plasma oppbevares iht. kravene for frossen plasma til den frigis for transfusjon.

Amotosalen-hydroklorid

Amotosalen-HCl er en syntetisk proselan-sammensetning som omvendt skytes inn i de helikale områdene til DNA og RNA. Ved illuminering med UVA-lys ved 320 til 400 nm, danner amotosalen kovalente bindinger med pyrimidinbaser

i nukleinsyrer. Genomene til patogener og leukocytter som krysskobles på denne måten, kan ikke lenger fungere eller replisere. Ingen farmakologisk effekt er tiltenkt når det gjelder amotosalen-restene.

INTERCEPT Plasma

Indikasjoner

INTERCEPT PLASMA er indisert som en støtte hos pasienter som trenger plasmatransfusjoner eller terapeutisk plasmautveksling, iht. retningslinjene ved klinikker. Kliniske studier med pasienter har vist at plasma som er behandlet med INTERCEPT Blood System ble godt tolerert og beholdt terapeutisk virkning som var sammenlignbar med konvensjonell ferskfrosset plasma. INTERCEPT Plasma kan brukes til behandling av mangel på enkeltkoaguleringsfaktor eller antitromboseprotein der det ikke finnes noen tilgjengelige konsentrater samt ved mangel på multikoaguleringsfaktor og antitromboseprotein. INTERCEPT Plasma kan også brukes ved plasmautveksling av TTP (Trombotisk trombocytopenisk purpura). INTERCEPT-behandling kan brukes som alternativ til gammastråling for å hindre TA-GVHD (Graft-versus-host sykdom) i forbindelse med transfusjonen. INTERCEPT-behandling kan brukes istedenfor CMV-testing og leukoreduksjon

for å hindre transfusjonsoverført CMV-infeksjon. Plasma som er fotokjemisk behandlet med INTERCEPT Blood System, kan oppbevares og overføres iht. standardmetoder for frosset plasma. Tint INTERCEPT Plasma som er blitt oppbevart ved 2–6 °C, kan brukes i inntil 5 dager. Som ved alle plasmaprodukter, skal klinisk bruk vurderes for nedsatte labile koaguleringsfaktorer i tiden etter tint oppbevaring.

Påstander om patogeninaktivering

INTERCEPT Blood System for Plasma utviste inaktivering av virus, bakterie, parasitter og donorleukocytter i ikke-kliniske studier.

Virus

INTERCEPT Blood System for Plasma har vist seg å være inaktiv i en rekke forskjellige virus. Virus som har vist seg å være inaktive, står oppført i tabell 1.

Tabell 1. Påstander om inaktivering - Virus

Virus som ble testet ved bruk av INTERCEPT Blood System for Plasma	Utstrekning av inaktivering* (log ₁₀ -reduksjon)
Kappekleddede virus	
HIV-1 (celleassosiert)**	>6.7
HIV-1 (cellefri)	>6.8
HBV (stamme MS-2)	>4.5
HCV (stamme Hutchinson)	>4.5
HTLV-I (Humant T-celle lymfotropvirus)**	≥4.5
HTLV-II (Humant T-celle lymfotropvirus)**	>5.7
WNV (Vestnilvirus)	≥6.8
SARS-CoV (Humant coronavirus)	≥5.5
BVDV (Bovin virusdiaré, modellvirus for humant HCV)	≥6.0
DHBV (Duck hepatitt B-virus, modellvirus for humant HBV)	4.4 - 4.5
Chikungunyavirus	≥7.6
Influenza A H5N1-virus (Fugleinfluenza)	≥5.7
Nakne virus	
BTV (Blåtungevirus)	5.1
Humant Adenovirus-5	≥6.9
Parvo (Parvovirus B19)	1.8

* ">" henviser til inaktivering under deteksjonsgrensen til assayet, "≥" henviser til inaktivering ved eller under deteksjonsgrensen til assayet.

** intracellulært inokulum.

Bakterier

Selv om bakteriekontaminasjon ikke er vanlig for plasma, har studier som er utført med representative gramnegative og grampositive organismer, demonstrert virkningen til INTERCEPT-prosessen ved inaktivering av bakterier. I tillegg har studier demonstrert inaktivering av to spiroketbakterier, *Treponema pallidum* som for tiden testes for blod og *Borrelia burgdorferi*. Det ble foretatt studier med disse organismene fordi man vet at de er asymtomatisk tilstede i blodet under kroniske infeksjoner. Bakterier som har vist seg å være inaktive, står oppført i tabell 2.

Parasitter

INTERCEPT Blood System for Plasma har vist seg å inaktivere kontaminerende parasitter. Forskjellige in vitro studier har demonstrert hemming av parasitreplicering etter fotokjemisk behandling. Det finnes et sammendrag av resultatene ved disse studiene i tabell 3.

Leukocytter

Fordi plasmaet er frossen under forhold som ikke fremmer preservering av intakte celler, er TA-GVHD som forårsakes av leukocytter, av vesentlig mindre bekymring i frossen plasma enn andre blodkomponenter. T-celler kan imidlertid beholde funksjonalitet etter at de fryses, og det er rapportert at transfusjoner av konvensjonelt plasma som ikke er behandlet med gammastråling, har ført til TA-GVHD. To assayer ble brukt til å evaluere inaktivering av leukocytter: Frekvensen av addukt-dannelse i leukocyt-DNS og begrensning av assayet for å bevise klonal utvidelse av levedyktige T-celler. Resultatene av disse studiene i plasma indikerer effektiv inaktivering av T-celler og leukocytter (se tabell 4). Den demonstrerte at addukt-frekvensen er tilstrekkelig for å sikre inaktivering i de fleste enkeltgener.

Tabell 2. Påstander om inaktivering - Bakterier

Bakterielle arter som ble testet ved bruk av INTERCEPT Blood System for Plasma	Utstrekning av inaktivering* (log ₁₀ -reduksjon)
Gramnegative bakterier	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥7.4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>7.3
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (HGE-agens)	>4.2
Grampositive bakterier	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>7.3
Spiroketbakterier	
<i>Treponema pallidum</i> (syfilis)**	>5.9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme sykdom)	>10.6

* ">" henviser til inaktivering under deteksjonsgrensen til assayet, "≥" henviser til inaktivering ved eller under deteksjonsgrensen til assayet.

** intracellulært inokulum.

Tabell 3. Påstander om inaktivering - Parasitter

Parasitter som ble testet ved bruk av INTERCEPT Blood System for Plasma	Utstrekning av inaktivering* (log ₁₀ -reduksjon)
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malaria)	≥6.9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas' sykdom)	>5.0
<i>Babesia microti</i> (babesiose)	>5.3

* ">" henviser til inaktivering under deteksjonsgrensen til assayet, "≥" henviser til inaktivering ved eller under deteksjonsgrensen til assayet.

** intracellulært inokulum.

Tabel 4. Inaktiveringclaims - Leukocyten

Assay	Utstrekning av inaktivering
DNA-modifikasjon	Omtrent ett amotosalen-addukt per 89 grunnpar
Begrense fortynningsassay	≥6,1 log ₁₀ -reduksjon av levedyktige T-celler

Klinisch gebruik van INTERCEPT Plasma

Toleransen og sikkerheten til friske frivillige

Toleransen, sikkerheten og amotosalen-clearance etter transfusjon av INTERCEPT Blood System-prosessert plasma til friske forsøkspersoner, ble evaluert. Dette er en kryssoverstudie med åpen etikett og trinnvis stigende doseøkning (100, 200, 400 og 1 000 ml). Femten friske frivillige mottok autologplasma som var prosessert med INTERCEPT Blood System eller ubehandlet FFP (Ferskfrosset plasma). Hos pasienter som mottok prosessert plasma, var toppkonsentrasjonen med amotosalen ved 1 000 ml 11,5 ng/ml med en gjennomsnittlig konsentrasjon ved 16-24 timer på 0,52 ±0,10 ng/ml og en terminal halveringstid på 138,5 minutter. En sammenligning av koaguleringsfaktor-aktiviteten etter transfusjonen, viste ingen forskjeller mellom transfusjon av prosessert plasma og FFP. Ingen kliniskrelevante negative hendelser ble observert hos forsøkspersoner som ble utsatt for INTERCEPT-prosessert plasma med doser på inntil 1 000 ml.

Transfusjon hos friske frivillige etter warfarinnatrium-antikoagulering

Transfusjon av INTERCEPT-prosessert plasma hos friske forsøkspersoner som var antikoagulert med warfarinnatrium, ble evaluert. Virkningen av å prosessere plasma med INTERCEPT Blood System på vitamin K-avhengig koaguleringsfaktorer ble vurdert i en randomisert, enkeltblindet kryssover, farmakonetisk og sikkerhetsstudie med 27 friske frivillige, som mottok autologplasma. Autologe plasmaprøver, skaffet med aferese, ble delt og deretter enten prosessert eller frosset som FFP. Etter en regime på fire dager (7,5 mg/dag) med warfarinnatrium for å redusere vitamin K-avhengige koaguleringsfaktorer, fikk forsøkspersonene omtrent 1 000 ml prosessert plasma eller FFP i tilfeldig rekkefølge. Det ble tatt blodprøver

for å vurdere de vitamin K-avhengige faktornivåene i løpet av 24 timer etter transfusjonen. Etter en to ukers utvaskingsperiode, fikk forsøkspersonene ny transfusjon med et kontralateralt produkt etter en identisk warfarin-regime. Det ble ikke observert noen statistisk signifikante forskjeller for clearance, gjenoppretting, halveringstid, gjennomsnittlig oppholdstid eller volum ved fordeling av faktor VII for prosessert plasma og FFP. I tillegg ble de ikke observert noen forskjeller i gjenvinning av andre vitamin K-avhengige faktorer (FII, FIX og FX). Ingen kliniskrelevante negative hendelser ble observert hos forsøkspersoner som ble antikoagulert med warfarinnatrium og som fikk 1 000 ml INTERCEPT Blood System-prosessert plasma.

Mangel på kongenital koaguleringsfaktor

En enkeltarmet klinisk studie med åpen etikett, ble utført for å evaluere virkningen og sikkerheten til INTERCEPT Plasma hos pasienter med kongenital manglende koaguleringsfaktorer I(fibrinogen), II, V, VII, X, XI og XIII samt protein C. Resultatene av denne studien med 34 pasienter, demonstrerte at hos de fleste faktorene som ble evaluert, ga INTERCEPT Plasma koaguleringsfaktor-gjenvinning og farmakonetikk som er sammenlignbar med konvensjonelt plasma som rapport i litteratur, og PT- og aPPT-respons som var tilstrekkelig for å gi nok hemostase. De respektive terminale halveringstidene og clearance hos pasienter med manglende koaguleringsfaktorer V, VII, X, XI og protein C var sammenlignbare med litteraturhenvisninger. Resultatene av den terminale halveringstiden for faktor I, II og XIII var lave i forhold til medisinsk litteratur. Disse resultatene kan være forårsaket av et lite antall pasienter som ble evaluert (n var 1-3 for hver faktor) og forskjellene i analysemetodene. Hemostase ble oppnådd ved alle de terapeutiske transfusjonene, og INTERCEPT ble godt tolerert.

Ervervet mangel på koaguleringsfaktor

En randomisert, kontrollert, dobbeltblindet klinisk studie ble utført for å evaluere virkningen og sikkerheten til INTERCEPT Plasma sammenlignet med konvensjonell ferskfrosset plasma hos pasienter med ervervet mangel på koagulering. Resultatene av denne kliniske studien med 121 pasienter, demonstrerte virkningen til INTERCEPT Plasma ved behandling av koagulopati som er et resultat av kronisk leversykdom, inkludert en signifikant prosentandel av pasientene som gjennomgår ortotopisk levertransplantat. Opprettholdelsen av tilstrekkelig hemostase under et ortotopisk levertransplantat og andre invasive inngrep, var lignende mellom behandlingsgruppene. Det var ikke signifikante forskjeller når det gjelder negative hendelser, inkludert hepatisk arterietrombose, dødsfall eller transfusjonsreaksjoner mellom pasienter behandlet med INTERCEPT Plasma og de som ble behandlet med konvensjonelt ferskfrosset plasma.

Mangler med flere koaguleringsfaktorer

En randomisert, prospektiv, dobbeltblindet studie ble utført for å evaluere virkningen og sikkerheten til INTERCEPT Plasma sammenlignet med konvensjonell ferskfrosset plasma hos pasienter som manglet flere koaguleringsfaktorer. Denne gruppen med 13 pasienter (6 INTERCEPT-prosessert plasma og 7 ubehandlet FFP) inneholdt primært pasienter med leversykdom. Pasientene mottok en enkelttransfusjon av inntil 2 liter med enten INTERCEPT-prosessert plasma eller ubehandlet FFP. Det var ikke noen forskjell i responsen på protrombintiden (PT) eller en aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) på et hvilket som helst tidspunkt etter transfusjon mellom INTERCEPT Blood System-prosessert plasma og ubehandlet FFP. Det ble ikke observert noen uventede negative hendelser hos pasienter som ble eksponert for INTERCEPT Blood System-prosessert plasma (604 til 1 589 ml). En alvorlig negativ hendelse med lungeødem i forbindelse med transfusjonen på 1 589 ml INTERCEPT-prosessert plasma ble rapportert. Denne hendelsen ble løst med vanddrivende behandling.

Terapeutisk plasmautveksling

En randomisert, kontrollert, dobbeltblindet klinisk studie ble utført for å evaluere virkningen og sikkerheten til INTERCEPT Plasma sammenlignet med konvensjonell ferskfrosset plasma til plasmautveksling hos pasienter med TTP (Trombotisk trombocytopenisk purpura). Resultatene av denne kliniske studien med 35 pasienter, demonstrerte at den terapeutiske responsen til plasmautveksling med INTERCEPT Plasma ikke var forskjellig fra responsen til konvensjonell ferskfrosset plasma både når det gjelder TTP-remisjons- og TTP-relapsfrekvens og remisjons- og relapstiden. I det pasienter mottok de daglige plasmavolum-utvekslingen i løpet av én eller to 35 dagers utvekslingsssykluser, representerte eksponeringen for INTERCEPT Plasma i denne studien en 10-fold høyere eksponering sammenlignet med transfusjonsstudier der pasientene ble behandlet med kongenitale eller ervervede koagulopati. Sikkerhetsprofilen til INTERCEPT Plasma i dette tilfellet lignet på konvensjonell ferskfrosset plasma. Det ble ikke observert noen bevis på antikroppdannelse til amotosalen-neoantigener.

Terapeutisk plasmautveksling - Post-marketing studier

Erfaringen med post-marketing som gjelder transfusjon av INTERCEPT Blood System-prosessert plasma hos pasienter med TTP, ble evaluert ved to spesialiserte behandlingssentre ved bruk av sekvensiell gruppedesign med to perioder. I en retrospektiv studie som undersøkte pasienter med TTP (N=31), oppnådde 61 % av pasientene behandlet med INTERCEPT Blood System-prosessert plasma og 46 % av pasientene behandlet med FFP ervervet remisjon innen 30 dager ($p = 0,570$). I tillegg oppnådde 78 % av pasientene som ble behandlet med INTERCEPT Blood System-prosessert plasma, remisjon innen 60 dager med en median remisjonstid på 15 dager. Den gjennomsnittlige totale eksponeringen av prosessert INTERCEPT Blood System og ubehandlet plasma var sammenlignbar (henholdsvis 32 l og 28 l). Ingen signifikante forskjeller i relaterte negative hendelser eller relaterte alvorlige negative hendelser ble observert mellom

gruppene. Tilfeller med negative hendelser som plutselig oppstod i Cardiac SOC, inkludert elektrokardiografisk abnormalitet, økte ikke hos pasienter som ble behandlet med INTERCEPT-prosessert plasma. Tilfeller med negative hendelser som plutselig oppstod i Cardiac SOC, var lignende for pasienter som ble behandlet med henholdsvis prosessert plasma og konvensjonell plasma (hjertestans 1 versus 2, arytmi 0 versus 1, bradykardi 0 versus 1, nodal rytme 0 versus 1, ventrikkelflimmer 0 versus 1, akutt koronarsyndrom 1 versus 0 og angina pectoris 1 versus 0).

Støtte ved levertransplantat - Post-marketing studie

Erfaringen med post-marketing som gjelder transfusjon av INTERCEPT Blood System-prosessert plasma hos pasienter som gjennomgår levertransplantat, ble vurdert ved et regionalt levertransplantatsenter ved bruk av sekvensiell gruppedesign med to perioder. I en retrospektiv studie av pasienter som gjennomgår levertransplantat sekundær til akutt eller kronisk leversykdom, ble 335 levertransplantater utført på 328 pasienter med plasma-transfusjonsstøtte. Studien undersøkte forbruket av blodprodukt, behandlingsforskjeller i FFP-volumet som ble overført, total blodplatedose som ble overført og RBS-komponenter som ble overført i tiden fra inngrepet til postoperativdag 7 samt sikkerhetsresultatene som hepatisk arterietrombose (HAT) innen ni dager av transplantatet og dødelighet innen sju dager etter transplantatet. Etthundresyttifire transplantater i 171 pasienter ble støttet med INTERCEPT Blood System-prosessert plasma, og 161 transplantater i 157 pasienter ble støttet med konvensjonell FFP. Det mediane volumet til INTERCEPT Blood System-prosessert plasma (2 160 ml) som trengtes til transfusjonsstøtte var ikke forskjellig fra konvensjonell plasma (1 969 ml). På lignende måten var antall RBC- og blodplatekomponenter som ble overført til alle pasienter som ble støttet med plasma, ikke forskjellige i de prosesserte og konvensjonelle plasmagruppene. Samlet ble det ikke påvist noen klinisk relevante forskjeller mellom behandlingsgruppene når det gjelder tiltak i forbindelse med virkningen og sikkerheten. De eneste negative

hendelsene som ble overvåket i denne studien, var hepatisk arterietrombose (HAT) inntil 9 dager etter den første eksponeringen til prosessert plasma og dødelighet. Tilfeller med MAT økte ikke etter eksponering av INTERCEPT Blood System-prosessert plasma sammenlignet med konvensjonell plasma (henholdsvis 2,3 % versus 5,0 %). På lignende måte lignet dødeligheten ved prosessert og konvensjonell plasma (4,6 % versus 3,7 %).

Hemovigilans - Post-marketing erfaring

En observasjonell, prospektiv, ukontrollert hemovigilansstudie som ble utført av Cerus, evaluerte 57 171 INTERCEPT Blood System-prosesserte plasmakomponenter som ble overført til 9 669 pasienter i 22 101 transfusjonsepisoder. Det primære slutt punktet til post-marketing-hemovigilansstudien var antall transfusjonsepisoder med minst én akutt transfusjonsreaksjon (ATR) under rutinemessig bruk av INTERCEPT Blood System-prosessert plasma. Trettito forsøkspersoner (0,3 %) opplevde en ATR etter 41 separate transfusjonsepisoder (0,2 %), inkludert fem forsøkspersoner (0,05 %) som opplevde en ATR etter flere enn én transfusjonsepisode. De vanligste tegnene/symptomene på disse ATR-ene var urtikaria, kuldegysninger, utslett og kløe. De fleste ATR-ene ble regnet som milde. Seks ATR-er ble vurdert som alvorlig og muligens eller sannsynligvis relatert til studietransfusjon. Symptomene ved disse reaksjonene samsvarte med kjente transfusjonsreaksjoner og inkludert tre tilfeller med allergisk reaksjon eller symptomer på allergisk reaksjon (f.eks. utslett, takykardi, hypotensjon, luftveissymptomer, kuldegysninger), to tilfeller med væskeoverbelastning og ett rapportert tilfelle med åndenød.

Frankrike

I løpet av de tre årene etter implementering av INTERCEPT Blood System-prosessert plasma med rutinemessige bruk i Frankrike, har frekvensen av ATR (Akutte transfusjonsreaksjoner) for INTERCEPT Plasma vært sammenlignbar med andre komponenter, dvs. omtrent 0,4 hendelser per 1 000 plasmakomponenter.

Kontraindikasjoner

Bruken av INTERCEPT Plasma er kontraindisert hos pasienter som har hatt en allergisk respons mot amotosalen eller psoralens.

Merknader til leger

Selv om laboratoriestudier med amotosalen-prosessering med UVA-lys har vist en reduksjon i nivåene til visse virus, bakterier og parasitter, finnes det ingen patogen-inaktiveringsprosess som har vist seg å eliminere alle patogener. INTERCEPT-plasmakomponenter skal ikke foreskrives neonatale pasienter som behandles med

fototerapiinnretninger som avgir en bølgelengde med toppenergi på mindre enn 425 nm og/eller har en lavere binding av emisjonsbåndbredden <375 nm. Grunnen til dette er fare for erytem som er et resultat av potensiell interaksjon mellom ultrafiolett lys (mindre enn 400 nm) og amotosalen-rester.

cerus 

INTERCEPT Blood System

www.interceptbloodsystem.com

Globalt hovedkontor

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

Europeisk hovedkontor

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

Email: customer_services@cerus.com

www.cerus.com

©2019 Cerus Corporation. Cerus, INTERCEPT Blood System og INTERCEPT er varemærker som tilhører Cerus Corporation. PRD-TDS 00120-NO, v9.0