



## Stand van zaken productportfolio trombocytenconcentraten

**Marian van Kraaij**  
hematoloog-transfusiespecialist  
directeur Unit Transfusiegeneeskunde

m.vankraaij@sanquin.nl

Bloed is leven

3 augustus 2015 | 1



## Inleiding

- Sanquin voert momenteel verschillende trombocytenconcentraten:
  - gepoolde trombocyten in plasma (van 5 donors)
  - gepoolde trombocyten in PASIII (van 5 donors)
  - aferesetrombocyten (single donor)
    - neonaten -> pedipacks (plasma)
    - HLA-trombocyten (plasma)
- In studieverband:
  - pilot multicomponentaferese (PASIII)
  - pathogeengereduceerde trombocyten: riboflavine/ UVB in plasma (PREPAREs studie)

3 augustus 2015 | 2

**Sanquin**  
Bloedvoorziening

### Huidige stand van zaken trombocytenconcentraten: plasma, PAS, pathoogeenreductie?

3 augustus 2015 | 3


**Sanquin**  
Bloedvoorziening

### Trombocyten in (♂) plasma

Karakteristieken huidige trombocytenproducten in plasma

Karakteristieken trombocyten samengevoegd	Karakteristieken aferesetrombocyten
buffycoat methode	via aferese
5 donors	1 donor
ca. 350 mL	150 - 400 mL
$\geq 250 \times 10^9$ trombocyten	$\geq 250 \times 10^9$ trombocyten
$< 5 \times 10^6$ leucocyten	$< 5 \times 10^6$ leucocyten
citraat: 15 - 25 mmol/L	citraat: 15 - 25 mmol/L
Toepassing: - generiek (maar niet voor neonaten en niet in geval van HLA en/of HPA specificiteit)	Toepassing: - generiek - neonaten (anti-A/ anti B < 1:64) - HLA en/of HPA identiek/ compatibel

3 augustus 2015 | 4

 **Sanquin**  
Bloedvoorziening


## Trombocyten in PAS

- Wat is PAS?
  - Platelet Addive Solution, verschillende samenstellingen


Active Ingredients	PAS-A	PAS-B	PAS-C	PAS-D	PAS-E	PAS-F	PAS-G
	"PAS"	PAS-2, PAS-II, T-Sol, SSP	PAS-3, PAS-III, InterSol	Composol	PAS-IIIIM, SSP+	Plasma-Lyte A, Isoplate	
Citrate	X	X	X	X	X		X
Phosphate	X		X		X		X
Acetate		X	X	X	X	X	X
Magnesium				X	X	X	X
Potassium	X			X	X	X	X
Glucanate				X		X	
Glucose							X

\*As defined by the International Council for Commonality in Blood Banking Automation. Modified with permission from Ashford et al.<sup>2</sup>

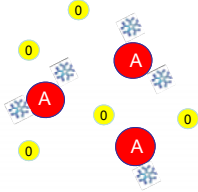
3 augustus 2015 | 5


 **Sanquin**  
Bloedvoorziening

## Waarom PAS?



- minder bijwerkingen (TRALI)
- verlaging ABO antistoffen
- kwalitatief constant (nog wel 15-40% plasma)





- Bewaarduur in vitro en vivo
- Mogelijk hoger risico op bacteriele contaminatie

3 augustus 2015 | 6

**Sanquin**  
Bloedvoorziening

## Resultaten in vitro

Resultaten gebaseerd op CD62P expressie, annexine 5 en lactaat concentraties tijdens bewaren (gebaseerd op score 0-6)

	n	Day 2	Day 6	Day 8
Plasma	37	5.6 ± 0.6	3.7 ± 1.0	2.8 ± 1.0
T-sol PASII	17	4.2 ± 0.6*	2.2 ± 0.4**	1.5 ± 0.5**
→ Composol	12	5.7 ± 0.5	5.1 ± 0.7	4.3 ± 0.5*
→ SSP+	25	5.4 ± 0.6	5.0 ± 1.0*	3.8 ± 0.8*
InterSol PASIII	31	3.9 ± 0.6**	2.0 ± 0.5**	1.7 ± 0.5**

Results are shown as mean ± SD.  
\*P < 0.05 as compared with plasma.  
\*\*P < 0.001 as compared with plasma.

Van der Meer PF et al. Vox Sang. 2010

3 augustus 2015 | 7

**Sanquin**  
Bloedvoorziening

## CCI-1 en CCI-24 uur PASIII vs Plasma

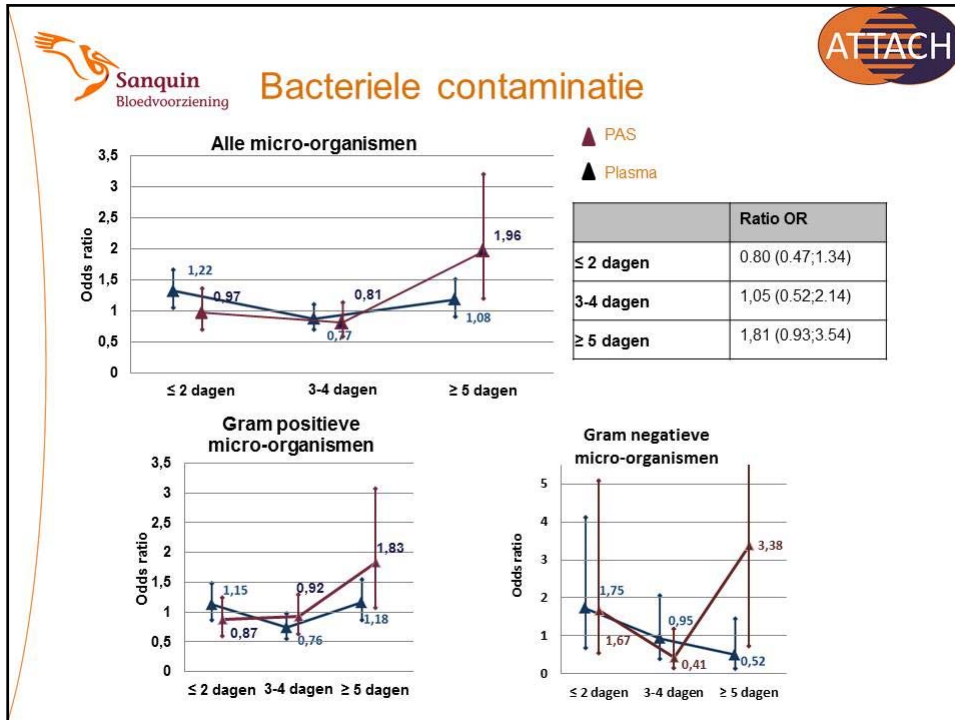
Posttransfusie - Pretransfusie trombocytengetal  
 $CCI = \frac{\text{Aantal getransfundeerde trombocyten (x 10^{11})}}{\text{Lich.Opp (m}^2\text{)}} \times \text{Lich.Opp (m}^2\text{)}$

CCI-1 > 7,5  
CCI-24 > 4,5

CCI-1 en CCI-24 uur PAS III als functie van bewaartijd

Koninkrijks	Koninkrijks	Koninkrijks	Koninkrijks
Plasma	PAS III	Plasma	PAS III
S-don CCI-1	S-don CCI-1	S-don CCI-24	S-don CCI-24
Koninkrijks- n=467	Koninkrijks- n=228	Koninkrijks- n=428	Koninkrijks- n=227
triggen=10	triggen=10	triggen=10	triggen=10

3 augustus 2015 | 8



**Klinische studies plasma versus PAS**

Publication	Patients (n)	Transfusions (n)	Storage Time (days)	CCI		Source	Solution	Plasma vs PAS
				1-Hour CCI	24-Hour CCI			
Bertolini, 1989 <sup>26</sup>	57	246	1-3	31% recovery	20% recovery	PRP	Plasma	NS
Gulliksson, 1992 <sup>27</sup>	5	8	2-5	19.0 ± 7.9	7.2 ± 5.4	PRP	PAS-F	NS
	5	8	2-5	20.4 ± 6.6	10.9 ± 4.0	BC	NaCl	
Oksanen, 1994 <sup>28</sup>	12	23	3.5	NR	12.6 ± 6.4	PRP	Plasma	NS
	24	27	3.5	NR	12.3 ± 6.0	BC	PAS-A	
Strindberg, 1996 <sup>29</sup>	32	146	1-5	15.3 ± 9.9	NR	Apheresis	Plasma	NS
	32	180	0-5	15.4 ± 8.2	NR	BC	PAS-A	
Eriksson, 1996 <sup>30</sup>	36	19	0-2	17 (5 to 34)	4 (-2 to 16)	Apheresis	Plasma	NS
	36	12	0-2	20 (-4 to 47)	7 (-6 to 19)	BC	PAS-A	
	36	57	3-5	14 (0 to 29)	3 (-7 to 22)	Apheresis	Plasma	
	36	41	3-5	16 (4 to 31)	4 (-5 to 16)	BC	PAS-A	

- eerste studies
- niet gerandomiseerd
- conclusie: PAS is bruikbaar

## Vergelijkende studies

studie	jaar	opzet	n	PAS	CCI-1 PAS	CCI-1 plasma	AE PAS	AE plasma
De Wildt-Eggen	2000	prosp gerand	12 vs 12	PASII	17,9±5,3	21,6±10,3	5,3%	12%
Kerkhoffs	2006	prosp gerand	84 vs 84	PASII	11,2±6,4	13,9±7,0	2,4%	5,5%
Kerkhoffs	2010	prosp gerand DB	99 vs 94	PASIII	15,3±6,5	17,1±7,3	8%	11%
Van Rhenen	2004	subgroup analyse	16 vs 35	PASII	9,4±7,6	13,9±7,5	NV	NV
Tobian	2014	retrosp.	604 vs 345	PASIII	p<0,001		ATR: 1.01% FNHTR: 0.59%	1,85% 0,7%
Cohn	2014	retrosp.	2202 vs 1444	PASIII	NV	NV	1,37%	0,55%

3 augustus 2015 | 11

## Conclusies PAS II/III versus plasma klinisch

- Twee prospectief gerandomiseerde studies met PAS II vs plasma laten een lagere CCI – 1 uur zien met PAS II
- Geen significant verschil in CCI met PAS III vs plasma in 1 prospectief gerandomiseerd onderzoek. Klinische bloedingen secundair eindpunt: ook NS
- Minder transfusiële reacties, zowel met PAS II als PAS III. Vooral gegevens uit 2 retrospectieve studies, waarbij premedicatie niet is vastgelegd.

Ontwikkeling nieuwe PAS met betere eigenschappen (m.n. opbrengst) -> Dirk de Korte

3 augustus 2015 | 12

**Sanquin**  
Bloedvoorziening

## Pathogeenreductie trombocytenconcentraten

- Intercept®: psoralen icm UVA (alleen in PASIII)
- Mirasol®: riboflavine icm UVB (in PAS en plasma)
- Theraflex®: UVC zonder gebruik van foto-actieve stof (alleen in PAS)

**Blocking the Reproduction of Pathogens By Crosslinking DNA and RNA**

Riboflavine

**THERAFLEX UV-PLATELETS**

3 augustus 2015 | 13

**Sanquin**  
Bloedvoorziening

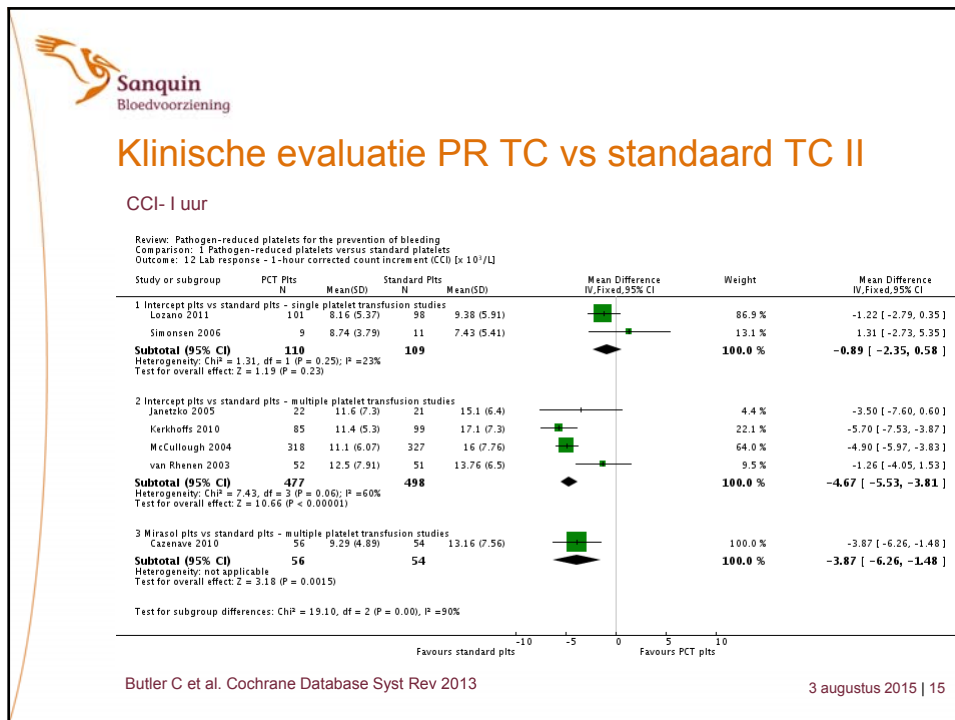
## Klinische evaluatie PR TC vs standaard TC I


Patienten met klinisch significante bloeding WHO graad  $\geq 2$  (follow-up > 7 dagen)

Study or Subgroup	PCT Pits		Standard Pits		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI
<b>1.3.1 Intercept pits vs standard pits - multiple platelet transfusion studies</b>							
Janetzko 2005	6	22	5	21	2.5%	1.15	[0.41, 3.19]
Kerkhoffs 2010	11	85	7	99	3.1%	1.83	[0.74, 4.51]
McCullough 2004	186	318	190	327	90.9%	1.01	[0.88, 1.15]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>425</b>		<b>447</b>	<b>96.5%</b>	<b>1.04</b>	<b>[0.91, 1.18]</b>
Total events	203		202				
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.76$ , $df = 2$ ( $P = 0.42$ ); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 0.55$ ( $P = 0.58$ )							
<b>1.3.2 Mirasol pits vs standard pits - multiple platelet transfusion studies</b>							
Cazenave 2010	12	56	7	54	3.5%	1.65	[0.70, 3.88]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>56</b>		<b>54</b>	<b>3.5%</b>	<b>1.65</b>	<b>[0.70, 3.88]</b>
Total events	12		7				
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: $Z = 1.15$ ( $P = 0.25$ )							
<b>Total (95% CI)</b>		<b>481</b>		<b>501</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.06</b>	<b>[0.93, 1.21]</b>
Total events	215		209				
Heterogeneity: $\chi^2 = 3.05$ , $df = 3$ ( $P = 0.38$ ); $I^2 = 2\%$ Test for overall effect: $Z = 0.86$ ( $P = 0.39$ ) Test for subgroup differences: $\chi^2 = 1.12$ , $df = 1$ ( $P = 0.29$ ), $I^2 = 10.7\%$							

Favours PCT pits      Favours standard pits

Butler C et al. Cochrane Database Syst Rev 2013 3 augustus 2015 | 14



 **Sanquin**  
Bloedvoorziening

## Lopende studies

- PREPAREs (Nederland, Noorwegen en Canada):
  - Mirasol TC's versus standaard TC's (gepooled)
- IPTAS (Italië)
  - Intercept TC's vs Mirasol TC's vs standaard TC's (voortijdig gesloten door achterblijvende inclusie)
- MiPlate (VS)
  - Mirasol aferese TC's vs standaard aferese TC's

Primaire uitkomstmaat: hemostatische effectiviteit (klinisch)

3 augustus 2015 | 16





### Eindconclusies

- Op basis van CCI trombocyten in plasma > trombocyten in PAS II/ PAS III/ pathogeenreductie
- Op basis van WHO bloedingscore (pathogeenreductie): geen verschil. Lopende studies moeten uitsluitel geven.
- Minder bijwerkingen PAS, maar mogelijk meer kans op bacteriele contaminatie -> pathogeenreductie
- Nieuwe vormen van PAS mogelijk beter -> Dirk de Korte
- Kosteneffectiviteit?????

3 augustus 2015 | 17



### TRANSFUSION COMPLICATIONS

#### The cost-effectiveness of pathogen reduction technology as assessed using a multiple risk reduction model

Brian Custer, Maria Agapova, and Rebecca Hawlr Martinez

Model:

- I: standaard product vs pathogeen gereduceerd (PR) product
- II: leeftijd ontvangers (0-39; ≥ 40 jaar) en immuundeficientie (25%)
- III: type bloedcomponent (tabel 1)
- IV: bijwerkingen en outcome

**TABLE 1. Percentage of patients receiving transfusions by component combination from British Columbia and Yukon transfusion registry data and assumed risk reduction achieved in the PLTs-and-plasma PRT model**

Transfused table component combinations for 2007 (n = 184,842 components)	Percentage receiving each type of a component	Assumed PRT risk reduction adjustment factor (PRT AF)
RBCs only	75.7	None
Plasma-containing transfusions	9.9	Mixed
Plasma only	6.0 (61)	100% of PRT AF
RBCs with plasma (no PLTs)	3.9 (39)	50% of PRT AF
PLT-containing transfusions	14.4	Mixed
PLTs only	8.2 (57)	100% of PRT AF
PLTs and plasma (no RBCs)	0.6 (4)	100% of PRT AF
RBCs with PLTs and plasma	2.1 (15)	50% of PRT AF
RBCs with PLTs (no plasma)	3.5 (24)	50% of PRT AF

**TABLE 2. Blood safety interventions and assumed costs**

Cost	Cost element	Per donation cost	Range for sensitivity analysis
Current screens	HIV antibody	44.00	33.00-55.00
	HIV NAT		
	HCV antibody		
	HCV NAT		
	HBV surface antigen		
	HBV core antibody		
	WNV NAT		
	HTLV(I/II) antibody		
	Serologic test for syphilis		
	Total		
Bacterial culture after diversion	Bacterial culture <sup>a</sup>	10.30	7.72-12.88
CMV antibody		5.00	3.75-6.25
Gamma irradiation		100.00	75.00-125.00
PRT			

- handhaven huidige testen en leukodepletie, m.n. single donor aferese
- 1 ontvanger, transfusie met 1 product, nooit dezelfde donor
- analyse voor PR volbloed en PR plasma en trombocyten

3 augustus 2015 | 18

### Volbloed PR

**TABLE 4. Costs and effects of current interventions, with PRT and incremental cost-effectiveness of PRT by transfusion recipient age group for whole blood PRT**

Results category	Overall (all ages)	Costs and effects	
		0- to 39-year-old group	40 years or older group
Total costs for current screens/interventions (SCAD)	44.77	44.92	44.76
Effects with current screens/interventions (QALY)	7.885246	19.550197	7.311080
Total cost for PRT adoption (SCAD)	158.30	158.31	158.30
Effects with PRT adoption (QALY)	7.895335	19.550463	7.311161
Incremental cost of PRT (SCAD)	113.53	113.40	113.54
Incremental effectiveness of PRT (QALY)	0.000089	0.000266	0.000081
Incremental cost-effectiveness of PRT (SCAD/QALY) (95% CI approximation)	\$1,276,000 (600,000-3,313,000)	\$426,000 (197,000-1,173,000)	\$1,405,000 (653,000-3,693,000)

per individu 47 quality – adjusted minuten

### TC en plasma PR

**TABLE 5. Costs and effects of current interventions, with PRT and incremental cost-effectiveness of PRT by transfusion recipient age group for PLTs-and-plasma PRT**

Results category	Overall (all ages)	Costs and effects	
		0- to 39-year-old group	40 years or older group
Total costs for current screens/interventions (SCAD)	44.37	44.55	44.36
Effects with current screens/interventions (QALY)	7.838611	19.458178	7.266893
Total costs for PRT adoption (SCAD)	72.43	72.55	72.42
Effects with PRT adoption (QALY)	7.838631	19.458243	7.266911
Incremental cost of PRT (SCAD)	28.06	28.00	28.07
Incremental effectiveness of PRT (QALY)	0.000020	0.000065	0.000018
Incremental cost-effectiveness of PRT (SCAD/QALY) (95% CI approximation)	1,423,000 (834,000-2,818,000)	429,000 (256,000-805,000)	1,579,000 (965,000-3,174,000)

per individu 11 quality – adjusted minuten

3 augustus 2015 | 19

## Vragen?

