



Sanquin

Bloedvoorziening

Omniplasma®

Marian van Kraaij

hematoloog-transfusiespecialist

Unitdirecteur KCD/ Medische Zaken Sanquin

Bloed is leven

Uitbreiding productassortiment Sanquin

- Uitbreiding van productassortiment per januari 2013
- Virus en prion beveiligd gepooled bevroren plasma: Omniplasma
- Positief advies van Medische Advies Raad Sanquin

Wat is Omniplasma?

- Lijkt op vers bevroren plasma (FFP), want:
 - zelfde indicaties
 - AB0-afhankelijk
 - is ook bevroren
 - handelingen gelijk aan FFP
- Maar:
 - gepooled plasma product (380 / 760 kg, ca. 600 / 1200 donaties)
 - geneesmiddel
 - virus en prion reducerende processtappen

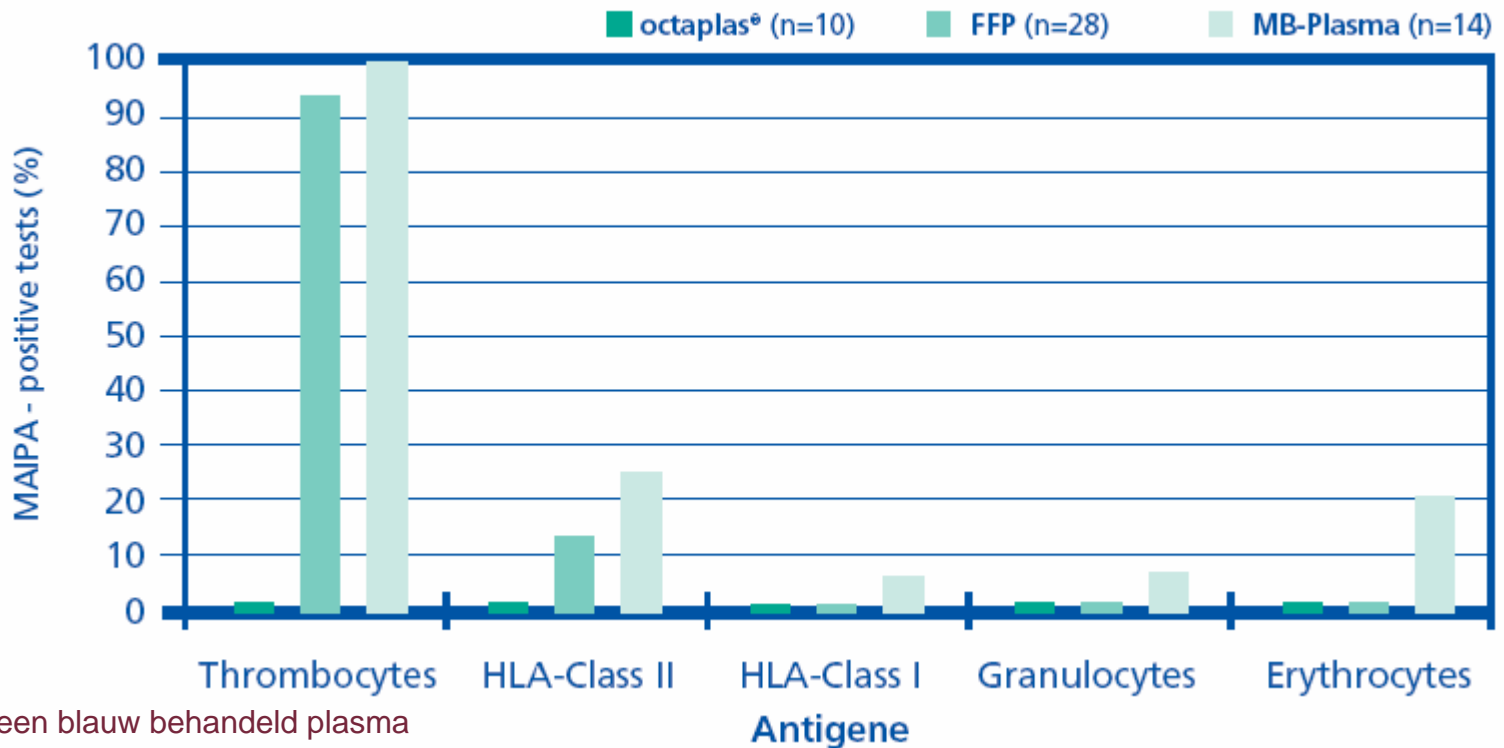
Productieproces Omniplasma



Grondstof:

- aferese plasma
- NL donors
- onbetaald
- vrijwillig
- man **en** vrouw

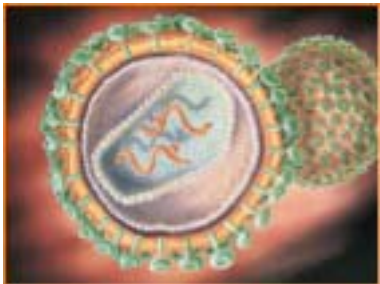
Productieproces Omniplasma: Verwijdering van cellen en celfragmenten



Productieproces Omniplasma

Verwijderen van pathogenen: SD behandeling

- S= solvens: Tri-n-butyl-phosphate (TNBP)
- D= detergens: Octoxynol-9; Triton X-100™
- SD geschikt voor inactivatie van lipide-omhulde virussen zoals
 - HIV
 - HCV
 - HBV
 - WNV
 - CMV
- Bij Octaplas geen melding van transmissie van lipide-omhulde virussen



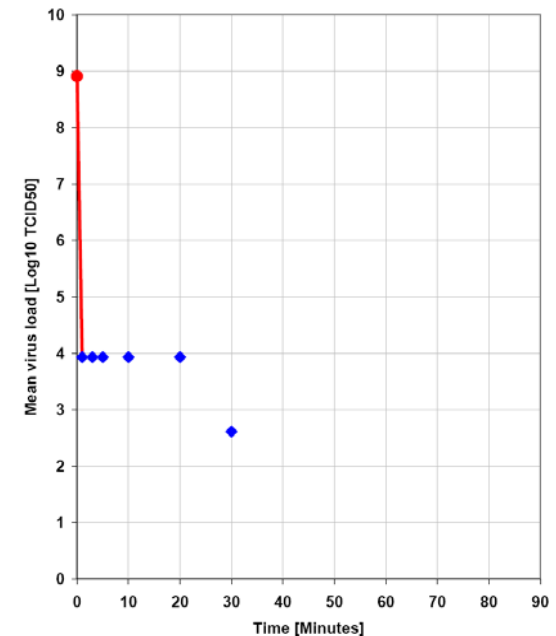
Een Log-reductie van $\geq 4 \log_{10}$ wordt beschouwd als een effectieve stap (99,99% reductie).

Uitvoering validatiestudie

- Downscaling van proces (laboratorium setting)
- Spiking van startmateriaal met hoge titer virus
- Meten van virustiter voorafgaande aan de processtap
- Uitvoering processtap
- Meten van virustiter na uitvoer van de processtap
- Berekenen van “reductie-factor”

$$\text{Reductiefactor} = \text{Log}_{10} \frac{\text{virustiter voor processtap}}{\text{virustiter na processtap}}$$

HIV: model voor HIV 1/2



Verwijderen van SD-chemicaliën

- Tijdens het zuiveringsproces worden de SD-chemicaliën verwijderd
- Olie-extractie (fase-scheiding mbv wonderolie) gevolgd door C-18 kolom (vaste fase extractie)
- In eindproduct: TNBP $\leq 2 \mu\text{g/ml}$
Triton X-100TM $\leq 5 \mu\text{g/ml}$
- Bijkomstigheid van de procedure is dat deze bijdraagt aan verwijdering van enveloped en non-enveloped virussen

Omniplasma en virusveiligheid

- Donorselectie en donorscreening
 - Additionele NAT-screening voor HAV en parvovirus B19 op pools
 - SD-behandeling; effectief voor lipide omhulde virussen
 - Verwijdering SD-chemicaliën met als bijkomstigheid verwijdering van virussen
 - **Immuunneutralisatie; aanwezigheid van neutraliserende antistoffen**
 - hepatitis A
 - parvovirus B19
 - hepatitis E?
- NB: effectiviteit van immuunneutralisatie is afhankelijk van viral load en hoeveelheid antistoffen**

Verwijderingsstappen: prionen

- In vergelijking tot productieproces Octaplas wordt bij Octaplas LG en Omniplasma een prion-reductiestap toegepast
- Prionreductie: affiniteitschromatografie met prion-specifiek ligand (ProMetic Biosciences, Cambridge, UK)

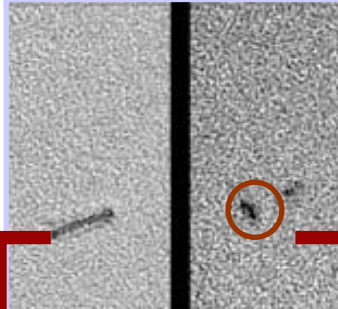
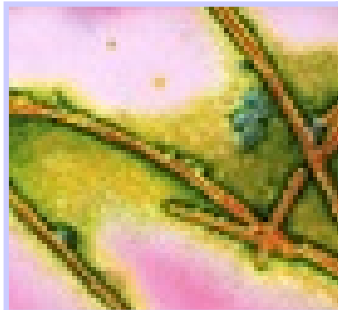
- Testen zijn uitgevoerd conform:
Vigerende CHMP position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products.

T-E Svae et al. Prion safety of transfusion plasma and plasma-derivatives typically used for prophylactic treatment. *Transfus Apher Sci.* 2008 Aug;39(1):59-67.

A. Neisser-Svae et al. Prion removal effect of a specific affinity ligand introduced into the manufacturing process of the pharmaceutical quality solvent/detergent (S/D)-treated plasma OctaplasLG. *Vox Sang.* 2009 Oct;97(3):226-33.

Productieproces Omniplasma - verwijderen van pathogenen

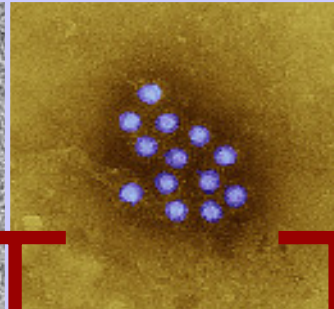
**Prion protein
(PrP^{Sc}; vCJD)**



The highly infectious units have a molecular diameter of 17-27 nm

Affiniteitschromatografie

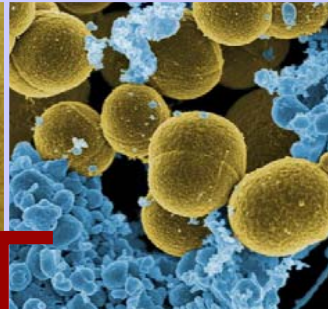
**Enveloped (HIV; top)
and non-enveloped
(HAV; bottom)**



Most viruses have a capsid diameter of 18-120 nm.

**SD-behandeling +
immuunneutralisatie**

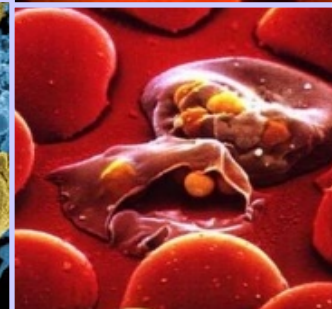
**Bacteria
(*E. coli*; top,
S. aureus; bottom)**



Almost all bacteria range from 0.5 to 5 μm in size.

steriel filtratie (0.2 μm)

**Parasites
(*Trypanozoma cruzi*; top,
P. falciparum; bottom)**



The parasite life-cycle stage found in blood vary from 1.0 to 20 μm in size.

Omniplasma klinische aspecten

Biochemische aspecten

- Omniplasma is een gepooled product, hierdoor geen grote variaties in samenstelling in tegenstelling tot versbevoren plasma
- Voor specifieke eiwitten (proteïne S en alfa-2antiplasmine) lagere waarden
- Controles op productie-batches van diverse biochemische parameters tbv vrijgifte

Omniplasma: Proteïne S en alfa2-antiplasmine

- Proteïne S verlaagd tov FFP
- α 2-antiplasmine verlaagd tov FFP
- Vermelding SPC (Summary Product Characteristics), zie www.cbg-meb.nl
- Geen variatie per eenheid door poolen

4.3 Contra-indicaties

- IgA-deficiëntie met gedocumenteerde antistoffen tegen IgA.
- Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel, voor een van de hulpstoffen of residuen uit het fabricatieproces, zoals vermeld in rubriek 5.3.
- **Ernstig proteïne S- tekort**

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

octoplasLG[®] mag niet gebruikt worden:

- Als volume-expander.
- In gevallen van bloeding als gevolg van stollingsfactordeficiënties als een specifiek concentraat met de factor beschikbaar is.
- **Voor het behandelen van hyperfibrinolyse bij een levertransplantatie of andere aandoeningen met complexe stoornissen van de hemostase als gevolg van een deficiëntie aan plasmine-inhibitor, ook α 2-antiplasmine genoemd.**

QC parameters voor vrijgifte

Parameters	FFP (plasma ref SQ)	Ph.Eur. 6.3 01/2009:1646*	FPS Octaplas(LG)**	OctaplasLG Mean (n=6) ± Std.dev.
Totaal eiwit [mg/mL]	≥ 50	≥ 45	45 - 70	58 ± 1
Fibrinogeen [mg/mL]	(2.0 - 4.0)	n.s.	1.5 - 4.5	2.6 ± 0.1
FV [IU/mL]	≥ 0.7	≥ 0.5	≥ 0.5	0.8 ± 0.1
FVIII [IU/mL]	≥ 0.7	≥ 0.5	≥ 0.5	0.8 ± 0.1
FXI [IU/mL]	≥ 0.7	≥ 0.5	≥ 0.5	0.9 ± 0.1
aPTT [sec]	(lab.afh. ≤ 35)	n.s.	23 - 40	30 ± 1
NaPTT [sec]		≥ 150	≥ 150	362 ± 52
Proteine C [IU/mL]	(≥ 0.7)	≥ 0.7	≥ 0.7	0.95 ± 0.08
Proteine S [IU/mL]	(≥ 0.6)	n.s.	≥ 0.3	0.61 ± 0.04
Plasmine inhibitor [IU/mL]	0.72-1.32***	≥ 0.2	≥ 0.2	0.56 ± 0.06

Voor meer parameters zie SPC

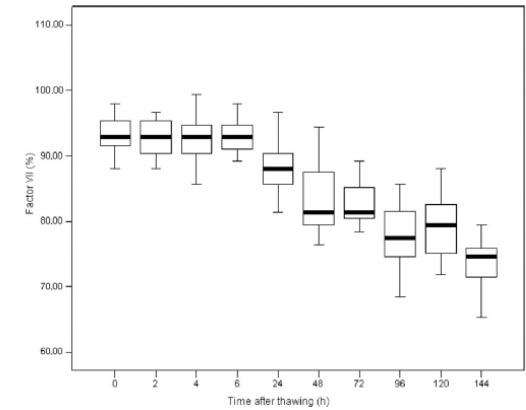
* Europese farmacopee: beschrijft standaard eisen voor farmaceutische producten

** Finished product specification

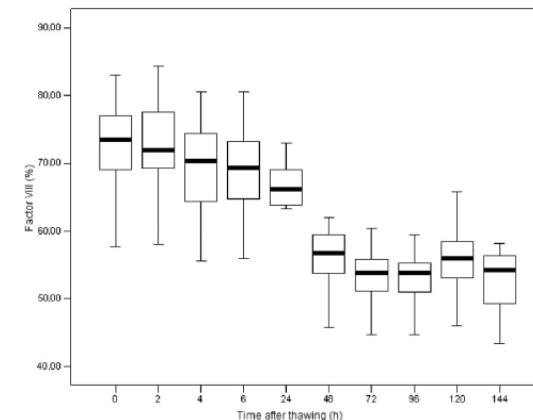
*** Ref op basis van 100 gezonde bloeddonors (bron SPC Octaplas LG)

Stollingsfactoren Octaplas LG

	Immediately after thawing	6 h After thawing	24 h After thawing	6 days After thawing
Fibrinogen mg/dL	280 (273–284)	281 (275–287)	279 (271–287)	287 (275–299)
FII%	91 (89–94)	94 (92–97)	94 (92–97)	89 (87–92)
FV%	95 (91–99)	96 (93–99)	94 (93–97)	80 (76–85)
FVII%	93 (92–95)	94 (90–95)	88 (86–90)	74 (71–76)
FVIII%	72 (68–78)	68 (63–74)	65 (63–69)	53 (48–56)
FIX%	87 (83–92)	87 (84–89)	89 (86–93)	86 (83–90)
FXI%	100 (96–102)	100 (97–103)	99 (96–102)	87 (85–90)
fPS%	87 (84–91)	88 (87–92)	85 (83–87)	83 (81–84)
PC%	92 (89–94)	92 (90–94)	92 (88–96)	92 (91–94)
PI%	57 (56–58)	58 (57–60)	56 (55–57)	56 (54–59)



Factor VII



Factor VIII

Vergelijkende studies SD plasma/ FFP

Table 2

Clinical trials on the efficacy of solvent/detergent-treated plasma (SDP) compared with standard fresh frozen plasma (FFP) or methylene blue/light-treated plasma (MBP)

Study group	Study design	Clinical setting	Main results
Hellstem et al. [44]	observational, SDP, <i>n</i> = 30	complex coagulopathy, massive transfusion	significant decrease in PT, significant increase in fibrinogen and AT levels
Inbal et al. [45]	observational, SDP, <i>n</i> = 8	hereditary deficiencies of FVII, FX, and FXI	prevention or arrest of bleeding, normal half-life times of clotting factors
Solheim et al. [46]	observational, SDP (<i>n</i> = 43) vs. FFP (<i>n</i> = 20)	openheart surgery	no clinical difference
Horowitz and Pehta [47]	observational, 396 treatment episodes, 164 patients	hereditary deficiencies of fibrinogen, FII, FV, FVII, FX, FXI, FXIII (<i>n</i> = 47); TTP (<i>n</i> = 32)	clinical efficacy (prevention or arrest of bleeding) 87%, TTP: no difference between SDP and FFP
Williamson et al. [48]	prospective, randomized, <i>n</i> = 49, SDP vs. FFP	complex coagulopathy in hepatopathy or liver transplantation	equal correction of coagulation parameters, equal clinical efficacy
Wieding et al. [49]	prospective, randomized, <i>n</i> = 71, SDP vs. MBP	cardiopulmonary bypass surgery	no increase in PS and PI levels after SDP; no clinical difference
Beck et al. [50]	prospective, randomized, <i>n</i> = 40, SDP vs. FFP	severe coagulopathy	no differences in coagulation parameters, no clinical difference
Lerner et al. [51]	prospective, randomized, <i>n</i> = 45, SDP vs. FFP	prolonged PT due to severe coagulopathy	no clinical difference, no differences in correction of PT
Haubelt et al. [27]	prospective, SDP (<i>n</i> = 36) vs. FFP (<i>n</i> = 31)	severe coagulopathy after openheart surgery	no clinical difference, pretreatment/posttreatment differences in PS and PI activity significantly different

AT = antithrombin; PI = plasmin inhibitor; PS = protein S; PT = prothrombin time; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura.

Octaplas: fibrinolyse (lager alfa-2-antiplasmine)

**A randomized trial of solvent/detergent-treated
and standard fresh-frozen plasma in the coagulopathy
of liver disease and liver transplantation**

*L.M. Williamson, C.A. Llewelyn, N.C. Fisher, J.P. Allain, M.C. Bellamy, T.P. Baglin,
J. Freeman, J.R. Klinck, F.A. Ala, N. Smith, J. Neuberger, and T.G. Wreghitt*

Transfusion 1999; 39: 1227

**Fibrinolysis During Liver Transplantation Is Enhanced by
Using Solvent/Detergent Virus-Inactivated Plasma (ESDEP®)**

Jeroen de Jonge, MD, Theo H. N. Groenland, MD†, Herold J. Metselaar, MD, PhD‡,
Jan N. M. IJzermans, MD, PhD*, Huub H. D. M. van Vliet, PhD§, Loes Visser, MD†, and
Hugo W. Tilanus, MD, PhD**

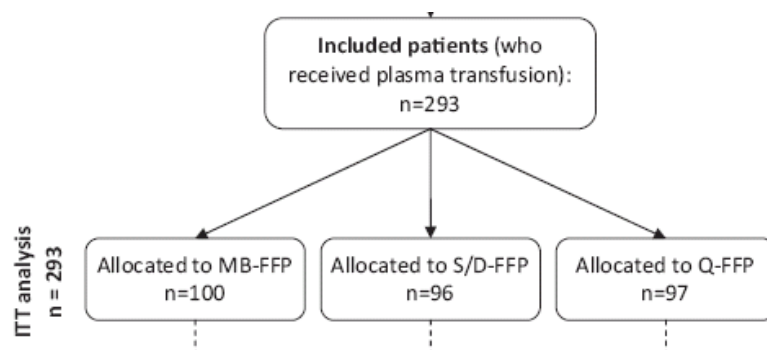
Anesth Analg 2002; 94: 1127

Departments of *Surgery, †Anesthesiology, ‡Hepato-gastroenterology, and §Hematology, Erasmus University Medical
Centre Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands

Plasma transfusion in liver transplantation: a randomized, double-blind, multicenter clinical comparison of three virally secured plasmas

Transfusion
2012, epub

Tonine Bartelmaos, Anne Chabanel, Julie Léger, Loïc Villalon, Marie Christine Gillon, Claude Rouget, Alexandra Gomola, Marie Hèleène Denninger, René Tardivel, Christian Naegelen, Françoise Courtois, Laurent Bardiaux, Bruno Giraudeau, and Yves Ozier



In conclusion, we found a statistical difference in dis-favor of MB-FFP, suggesting that a greater volume of plasma needs to be used when compared to Q-FFP and S/D-FFP for a similar clinical efficacy. However, differences in conditioning volume per plasma unit as well as imbalance in bleeding risk factors preclude definitive conclusions as to differential efficacy between MB-FFP, S/D-FFP, and Q-FFP in the setting of LT.

Octaplas: TTP & aHUS

Normal levels of ADAMTS13 and factor H are present in the pharmaceutically licensed plasma for transfusion (Octaplas®) and in the universally applicable plasma (Uniplas) in development

A. Heger,¹ C. Kannicht,² J. Römisch¹ & T.-E. Svae¹

¹Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H, Pre-Clinical Research & Development, Oberlaaer Strasse 235, A-1100 Vienna, Austria

²Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H, Molecular Biochemistry, Amimallee 22, D-14195 Berlin, Germany

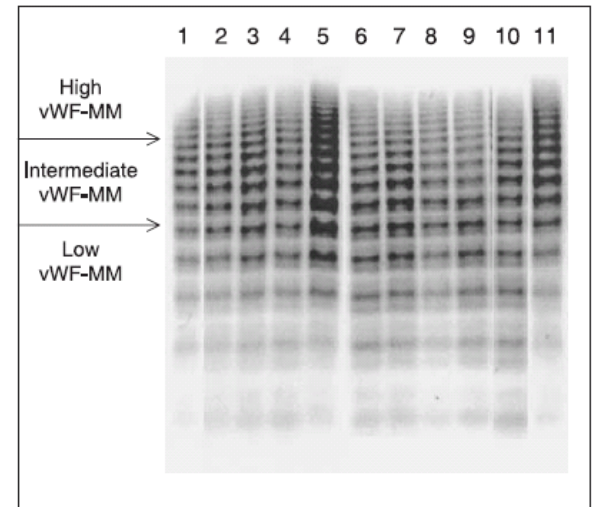


Fig. 1 Comparison of von Willebrand factor (vWF) multimeric pattern in different plasma products. Low (1–5), intermediate (6–10), high (11–15) molecular weight vWF multimers (vWF-MM) are indicated. Lanes 2–5, Octaplas® produced from US plasma of blood groups A, B, O, and AB, respectively; Lanes 6–9, Octaplas® produced from European plasma of blood groups A, B, O, and AB, respectively; Lane 10, Uniplas; Lanes 1 and 11, Normal Plasma Reference Standard.

Plasma products	ADAMTS13 activity (U/ml)	ADAMTS13 antigen (µg/ml)	Factor H antigen (mg/ml)
Single-donor FFP (n = 20)	1.24 ± 0.11	0.96 ± 0.08	0.48 ± 0.09
Octaplas® (n = 24)	0.96 ± 0.06^a	0.89 ± 0.07^a	0.47 ± 0.03
Uniplas (n = 3)	0.99 ± 0.05	0.90 ± 0.06	0.49 ± 0.01

^aStatistically significant difference compared with mean of single-donor fresh-frozen plasma (FFP) units. Mean levels ± standard deviation are presented.

Gebruik Octaplas bij acute TTP

Cryosupernatant and solvent detergent fresh-frozen plasma (Octaplas) usage at a single centre in acute thrombotic thrombocytopenic purpura

M. Scully,¹ I. Longair,² M. Flynn,² J. Berryman² & S. J. Machin¹

¹Haemostasis Research Unit, Department of Haematology, University College London, London, UK

²Department of Haematology, University College London Hospitals, London, UK

Table 1 Rate of allergic and citrate reactions documented for cryosupernatant and Octaplas

	Total	Citrate reactions (%)	Allergic reactions (%)
Cryosupernatant PEX	172	31 (18%)	16 (9.3%)
Octaplas PEX	509	35 (6.9%)	16 (3.1%)

PEX, plasma exchange.

n = 50

12: cryosupernatant

21: octaplas

17: combinatie (start cryo-> octaplas)

Conclusion There was no difference in number of PEX to remission with cryosupernatant and solvent/detergent fresh-frozen plasma (Octaplas). However, allergic/urticarial and citrate reactions were more common with cryosupernatant. There was no documented viral transmission with either product.

Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura

HELEN YARRANTON,¹ HANNAH COHEN,² SUE R. PAVORD,³ SYLVIA BENJAMIN,⁴ DIANA HAGGER⁵
AND SAMUEL J. MACHIN¹ ¹Haemostasis Research Unit, Department of Haematology, University College London (UCL), ²Department of Haematology, UCL Hospitals NHS Trust, London, ³Department of Haematology, Leicester Royal Infirmary, Leicester, ⁴National Blood Service, John Radcliffe Hospital, Oxford, and ⁵Department of Haematology, Charing Cross Hospital, London, UK

n = 68 opeenvolgende casus met TTP

(M; 25; F: 43)

7 patiënten met VTE (allen F), waarvan 6 behandeld met Octaplas

Discussie:

- niet bekend verhouding FFP/ Octaplas gebruik
- andere risicofactoren voor VTE (zwangerschap, OAC, obesitas, FVLeiden)

Table IV. Functional protein S (PS) and free protein S antigen levels in FFP, CSP and Octaplas[®].

	Functional PS IU/ml	Free PS:Ag IU/ml
Reference values	0.65–1.45 (male) 0.50–1.20 (female)	0.70–1.48 (male) 0.50–1.34 (female)
FFP	0.91 (0.81–1.05)	0.81 (0.65–1.11)
CSP	1.02 (0.98–1.09)	1.1 (0.98–1.24)
Octaplas [®]	0.58 (0.56–0.60)	0.65 (0.63–0.67)

Results are given as the medians (25th to 75th percentiles).

Omniplasma - veiligheid

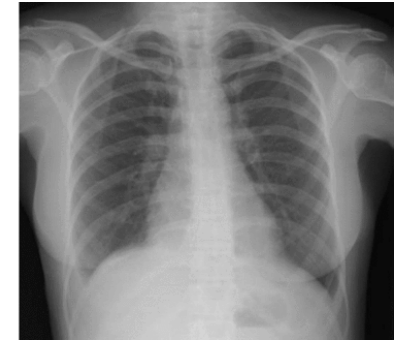
- TRALI (transfusion related acute lung injury)
- Allergische reacties
- Transmissie infecties (reeds besproken)

Octaplas: TRALI

- Omniplasma is een gepooled product bestaande uit plasma van mannen en vrouwen
- Geen rapportage van TRALI (6,5 miljoen eenheden in 2 miljoen patienten: geen TRALI, Hellstern et al)
 - door poolen verdunnen van antistoffen die bijwerkingen kunnen veroorzaken;
 - mogelijke neutralisatie van leukocytenantistoffen;
 - afwezigheid celfragmenten door productieproces

Hellstern, et al Transf Apher Sci. 2008; 39: 69

Sachs U.J. et al. Transfusion 2005; 45: 1628



White blood cell-reactive antibodies are undetectable in solvent/detergent plasma

Ulrich J.H. Sachs, Dörte Kauschat, and Gregor Bein

CONCLUSIONS: Different strategies to reduce the risk of TRALI are currently discussed. These include screening of all potentially immunized donors for WBC-reactive antibodies and exclusion of multiparous or all women from donating FFP. Here, it is demonstrated that neither granulocyte- nor lymphocyte-reactive antibodies are detectable in S/D FFP. Thus, S/D FFP may represent a potential alternative to reduce the risk of TRALI associated with the transfusion of FFP.

Octaplas: allergische reacties

- Reductie in ernst en aantal (minus 80-90%) allergische reacties
- Verdunningseffect (verdunnen van allergenen)

Eenheden x1000	Ery	FFP	S/D-Plasma	Thrombo-Pool	Thrombo-Apherese	Ery-Eigenblut	Plasma-Eigenblut	Summe Fremdblut	Summe
Meldungen zu UAW/Mängel/Fehltransfusionen									
sofort meldepflichtig									
Verdacht auf bakterielle Kontamination	10	1		2				13	13
Verdacht auf virale Kontamination	2		1		1			4	4
Produktmangel	5		8					13	13
andere UAW	1							1	1
jährlich meldepflichtig									
febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion	146	1		9	16			172	172
non febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion	135	2		6	14			157	157
allergische Reaktion	106	14	2	20	80			222	222
akute hämolytische TR – AB0-inkompatible Transfusion	1*							1*	1*
akute hämolytische TR – Transfusion gegen klin. rel. AK	1*							1*	1*
akute hämolytische TR – Sonstiges	2							2	2
verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion	8							8	8
GvHD	1							1	1
TRALI	2							2	2
Fehltransfusionen	14*(+2)		1		2			17*(+2)	17*(+2)
Summe	434	18	12	37	113			614	614
transfundierte Produkte (gerundet auf 100 EH)	412.200	23.500	52.400	8.700	27.000	6.000	1.200	523.800	531.100**
UAW je 1.000 transfundierte Produkte	1,01	0,77	0,06	4,25	4,11			1,11	1,10
Mängel je 1.000 transfundierte Produkte	0,01		0,15					0,02	0,02
Fehltransfusionen je 1.000 transfundierte Produkte	0,04		0,02		0,07			0,04	0,04
Zwischenfälle je 1.000 transfundierte Produkte*)	1,05	0,77	0,23	4,25	4,19			1,17	1,16

FFP:
5,96/10.000

S/D-plasma:
0,38/10.000

Factor 15,6

Omniplasma: praktische aspecten

- Verpakking:
Omdoos met 10 stuks Omniplasma
- Vermelding AB0 bloedgroep, geen RhD
- Steriele, geplastificeerde polyvinyl chloride bloedzakken omwikkeld met een polyamide/polyethyleen film
- Een zak bevat 200 ml Omniplasma
- Label: afwijkend tav barcodes



Omniplasma: praktische aspecten

- Bewaarconditie:
 - ≤ -18 °C
 - Na ontdooien: max. 8 uur bij 4 °C, max. 4 uur bij 20-25 °C
- Houdbaarheid:
 - 4 jaar (na productie)
- Ontdooien (beschreven in SPC):
 - waterbad: 30 – 37° C in buitenzak, niet langer dan 30 minuten
 - droogopwarmsystemen zoals SAHARA-III, conform instructie fabrikant
 - andere gevalideerde methodes

Omniplasma: logistieke aspecten

- Bestellen: reguliere kanaal, dus bloedbank
- Levering incl. pakbon door bloedbank
- Ontvangst in kliniek: klinisch chemisch lab

- Maar...., geneesmiddel, hierdoor formeel rol ziekenhuisapotheker (eindverantwoordelijke)
- In samenspraak met NVZA en IGZ wordt gekeken naar oplossing om huidige infrastructuur via kc-lab te kunnen behouden

- Facturatie: divisie Plasmaproducten stuurt factuur incl. 6% BTW
- Prijs: Euro 1550 / 10 stuks; Euro 155 zak a 200 ml

Omniplasma: hemovigilantie vs farmacovigilantie?

- Hemovigilantie versus farmacovigilantie?
 - Geneesmiddel -> farmacovigilantie -> Lareb/ producent
 - > Omniplasma: Octapharma (binnen 24 uur rapport, gaat in Europese registry)
 - Kort houdbaar bloedproduct -> hemovigilantie -> TRIP/ producent
 - > FFP: Sanquin
- Voorkeur gaat uit naar hemovigilantie
 - Bekende route voor gebruiker
 - Bekende route binnen de bloedbank
 - Echter: andere route dan Octapharma gewend is, andere route voor IGZ, samenwerking BB en Divisie P essentieel
- Overleg TRIP/ Sanquin BB en DivisieP/ IGZ/ Octapharma