

SISTEMA DE TRATAMIENTO DE SANGRE INTERCEPT BLOOD SYSTEM PARA PLASMA TRATAMIENTO FOTOQUÍMICO (TFQ) DE PLASMA MEDIANTE CLORHIDRATO DE AMOTOSALENO Y LUZ UVA

El sistema de tratamiento de sangre INTERCEPT Blood System para plasma es un dispositivo médico de clase III diseñado para la preparación y el almacenamiento *ex vivo* de plasma para transfusiones con los patógenos inactivados. El INTERCEPT Blood System para plasma se utiliza para inactivar bacterias, virus, parásitos y leucocitos. Este proceso para el tratamiento de productos de plasma pretende reducir el riesgo de transmisión transfusional de virus, bacterias y parásitos, así como reducir el riesgo de efectos adversos debidos a la transfusión de leucocitos contaminantes del donante. El dispositivo emplea clorhidrato de amotosaleno (un compuesto fotoactivo) e iluminación ultravioleta (UVA) de longitud de onda larga para el tratamiento fotoquímico de plasma.

El INTERCEPT Blood System para plasma es un equipo de procesamiento de plástico desechable con paso de fluidos integrado estéril y apirógeno. El equipo consiste en 15 mL de solución de amotosaleno en un recipiente de plástico, un recipiente de iluminación de plástico, un dispositivo de adsorción de compuestos y tres recipientes de almacenamiento de plástico, todos integrados secuencialmente. El equipo de un solo uso está fabricado con plásticos de poliolefina inerte PL 2411, PL 2410 y PL 269 compatibles con el plasma.

El plasma recogido mediante aféresis o preparado a partir de sangre entera (con $<4 \times 10^6$ glóbulos rojos/mL) se conecta al equipo de procesamiento mediante un dispositivo de conexión estéril. El volumen del plasma que se vaya a tratar deberá ser de 385-650 mL, incluido el anticoagulante y antes de la adición de amotosaleno. El plasma fluye a través del recipiente de amotosaleno y al interior del recipiente de iluminación. Antes de la iluminación, la concentración nominal de amotosaleno en plasma es 150 μM . El iluminador INTERCEPT suministra la iluminación. Este dispositivo auxiliar de clase I está controlado por un microprocesador y está diseñado para suministrar un tratamiento pretendido de UVA de 3 julios/cm².

El equipo de procesamiento de plasma INTERCEPT incluye un dispositivo de adsorción de compuestos (CAD, por sus siglas en inglés) que reduce considerablemente el nivel de amotosaleno residual en el plasma antes del almacenamiento. El CAD consiste en gránulos de adsorbente molido y un aglutinante de polietileno de peso molecular ultraalto. El plasma iluminado fluye por acción de la gravedad a través del CAD y al interior de los recipientes de almacenamiento. El plasma INTERCEPT se almacena de acuerdo con los requisitos para el plasma congelado hasta que se utiliza para la transfusión.

Clorhidrato de amotosaleno

El clorhidrato de amotosaleno es un compuesto sintético de psoraleno que se intercala reversiblemente en las regiones helicoidales del ADN y el ARN. Al iluminarlo con luz UVA de entre 320 y 400 nm, el amotosaleno forma enlaces covalentes con las bases de pirimidina de los ácidos nucleicos. Los genomas de los patógenos y los leucocitos entrecruzados de este

FICHA TÉCNICA DEL SISTEMA INTERCEPT PARA PLASMA

modo ya no pueden funcionar ni multiplicarse. No se pretende ningún efecto farmacológico del amotosaleno residual.

Plasma INTERCEPT

Indicaciones

El plasma INTERCEPT está indicado para su administración a pacientes que precisen transfusiones de plasma o plasmaféresis terapéutica conforme a las pautas de la práctica médica. Estudios clínicos realizados con pacientes demostraron que el plasma tratado con el INTERCEPT Blood System era bien tolerado y conservaba una eficacia terapéutica comparable a la del plasma congelado fresco convencional. El plasma INTERCEPT puede utilizarse para tratar deficiencias únicas de factores de coagulación o de proteínas antitrombóticas para las que no haya concentrados disponibles, así como para deficiencias múltiples de factores de coagulación y proteínas antitrombóticas. El plasma INTERCEPT también puede utilizarse para el intercambio de plasma en casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). El tratamiento con INTERCEPT puede utilizarse como alternativa a la radiación gamma para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusiones (TA-GVHD, por sus siglas en inglés). El plasma tratado fotoquímicamente con el INTERCEPT Blood System puede almacenarse y transfundirse de acuerdo con los métodos habituales para plasma congelado.

Inactivación de patógenos

En estudios no clínicos, el INTERCEPT Blood System para plasma demostró que inactivaba virus, bacterias, parásitos y leucocitos del donante.

FICHA TÉCNICA DEL SISTEMA INTERCEPT PARA PLASMA

Virus

Se ha comprobado que el INTERCEPT Blood System para plasma inactiva diversos virus. A continuación se incluye una lista de virus que se sabe que son inactivados:

Virus probados con el INTERCEPT Blood System para plasma	Grado de inactivación* (reducción de log₁₀)
Virus envueltos	
VIH-1 (asociado a células)**	>6,7
VIH-1 (sin células)	>6,8
VHB (cepa MS-2)	>4,5
VHC (cepa Hutchinson)	>4,5
VLTH-I (virus linfotrópico de células T humanas)**	≥4,5
VLTH-II (virus linfotrópico de células T humanas)**	>5,7
VNO (virus del Nilo Occidental)	≥6,8
CoV del SRAG (coronavirus humano)	≥5,5
VDVB (virus de la diarrea viral bovina, virus modelo para el VHC humano)	≥6,0
VHBP (virus de la hepatitis B de pato, virus modelo para el VHB humano)	4,4 – 4,5
Virus Chikungunya	≥7,6
Virus de la gripe A (gripe aviar), H5N1	>5,7
Virus no envueltos	
VLA (virus de la lengua azul)	5,1
Adenovirus humano-5	≥6,9
Parvo (parvovirus B19)	1,8

* «>» significa inactivación por debajo del límite de detección del análisis

«≥» significa inactivación en el límite de detección del análisis o por debajo de él

** inóculo intracelular

FICHA TÉCNICA DEL SISTEMA INTERCEPT PARA PLASMA

Bacterias

Aunque la contaminación bacteriana no es frecuente en el caso del plasma, estudios realizados con organismos gramnegativos y grampositivos representativos demostraron que el proceso INTERCEPT es eficaz para la inactivación bacteriana. Además, hay estudios que demostraron que el proceso inactivaba dos bacterias espiroquetas, *Treponema pallidum*, para la que se está analizando actualmente sangre, y *Borrelia burgdorferi*. Se realizaron estudios con estos organismos porque se sabe que están presentes asintóticamente en la sangre durante las infecciones crónicas. A continuación se incluye una lista de bacterias que se sabe que son inactivadas:

Especies bacterianas probadas con el INTERCEPT Blood System para plasma	Grado de inactivación* (reducción de log₁₀)
Bacterias gramnegativas	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥7,4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>7,3
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (agente de EGH)	>4,2
Bacterias grampositivas	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>7,3
Bacterias espiroquetas	
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis)**	>5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme)	>10,6

* «>» significa inactivación por debajo del límite de detección del análisis

«≥» significa inactivación en el límite de detección del análisis o por debajo de él

** inóculo intracelular

Parásitos

Se ha comprobado que el INTERCEPT Blood System para plasma inactiva parásitos contaminantes. Varios estudios *in vitro* han demostrado la inhibición de la multiplicación de parásitos después del tratamiento fotoquímico. A continuación se resumen los resultados de estos estudios:

Parásitos probados con el INTERCEPT Blood System para plasma	Grado de inactivación* (reducción de log₁₀)
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malaria)	≥6,9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (enfermedad de Chagas)	>5,0
<i>Babesia microti</i> (babesiosis)	>5,3

* «>» significa inactivación por debajo del límite de detección del análisis

«≥» significa inactivación en el límite de detección del análisis o por debajo de él

** intracelular

Leucocitos

Como el plasma se congela en condiciones que no fomentan la conservación de las células intactas, la TA-GVHD causada por los leucocitos es mucho menos preocupante en plasma congelado que en otros componentes sanguíneos. No obstante, las células T pueden seguir siendo funcionales después de la congelación, y se han descrito casos de TA-GVHD causados por la transfusión de plasma convencional no tratado con radiación gamma. La inactivación de leucocitos se evaluó mediante dos análisis: frecuencia de la formación de aductos en ADN de leucocitos y análisis de dilución limitante para detectar la expansión clónica de células T viables. Los resultados de estos estudios de plasma indican que hay una inactivación eficaz de células T y leucocitos (consulte la tabla siguiente). La frecuencia de aductos demostrada es suficiente para garantizar la inactivación de la mayoría de los genes individuales.

Análisis	Grado de inactivación
Modificación de ADN	Aproximadamente un aducto de amotosaleno por 89 pares de bases
Análisis de dilución limitante	Reducción $\geq 6,1 \log_{10}$ de células T viables

Uso clínico del plasma INTERCEPT

Deficiencias congénitas de factores de la coagulación

Se realizó un estudio clínico abierto de un solo grupo para evaluar la eficacia y la seguridad del plasma INTERCEPT en pacientes con deficiencias congénitas de los factores de coagulación I (fibrinógeno), II, V, VII, X, XI y XIII, así como de proteína C. Los resultados de este estudio de 34 pacientes demostraron que, en la mayoría de los factores evaluados, el plasma INTERCEPT ofrecía una recuperación de factores de coagulación y una farmacocinética comparables a las del plasma convencional descritas por la bibliografía pertinente, y respuestas de tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) suficientes para lograr una hemostasia adecuada. Las semividas y aclaramientos terminales respectivos de los pacientes con deficiencias de los factores V, VII, X y XI y de la proteína C fueron comparables a los hallados en la bibliografía pertinente. Los resultados de las semividas terminales de los factores I, II y XIII fueron bajos, comparados con los hallados en la bibliografía médica. Estos resultados pueden haberse debido al muy reducido número de pacientes evaluados (n de 1-3 en cada factor) y a las diferencias en los métodos de análisis. La hemostasia se consiguió en todas las transfusiones terapéuticas, y el plasma INTERCEPT fue bien tolerado.

Deficiencias adquiridas de factores de la coagulación

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, controlado y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad del plasma INTERCEPT comparadas con las de plasma congelado fresco convencional en pacientes con deficiencias adquiridas de la coagulación. Los resultados de este estudio clínico de 121 pacientes demostraron la eficacia del plasma INTERCEPT para el tratamiento de la coagulopatía producida por enfermedad hepática crónica, incluida una

FICHA TÉCNICA DEL SISTEMA INTERCEPT PARA PLASMA

considerable proporción de pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico. El mantenimiento de una hemostasia adecuada durante el trasplante hepático ortotópico y otros procedimientos invasivos fue similar en los diferentes grupos de tratamiento. No hubo diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos, como trombosis de la arteria hepática, muertes o reacciones a la transfusión, entre los pacientes tratados con plasma INTERCEPT y los tratados con plasma congelado fresco convencional.

Plasmaféresis terapéutica

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, controlado y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad del plasma INTERCEPT, comparadas con las de plasma congelado fresco convencional, para la plasmaféresis terapéutica en pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Los resultados de este estudio clínico de 35 pacientes demostró que la respuesta terapéutica a la plasmaféresis con plasma INTERCEPT no fue diferente de la respuesta al plasma congelado fresco convencional en cuanto a las tasas de remisión y recaída de PTT y al tiempo transcurrido hasta la remisión y la recaída. Como los pacientes fueron sometidos a intercambios diarios de volúmenes de plasma durante uno o dos ciclos de intercambio de 35 días, la exposición al plasma INTERCEPT en este estudio representa una exposición 10 veces mayor que la de los estudios de transfusión en los que se trató a pacientes con coagulopatías congénitas o adquiridas. El perfil de seguridad del plasma INTERCEPT en este contexto fue similar al del plasma congelado fresco convencional. No se observaron indicios de formación de anticuerpos contra neoantígenos de amotosaleno.

Contraindicaciones

El uso de plasma INTERCEPT está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas al amotosaleno o a los psoralenos.

Notas a los médicos

Los pacientes neonatales que requieran la transfusión de plasma durante el tratamiento de fototerapia para la hiperbilirrubinemia se deben tratar con dispositivos de fototerapia que no emitan luz de menos de 425 nm, con el fin de evitar la potenciación teórica de una interacción entre la luz UVA y el amotosaleno, lo que podría dar lugar a eritema.

Aunque los estudios de laboratorio del procesamiento del tratamiento fotoquímico con el INTERCEPT Blood System para plasma han demostrado una reducción significativa de la infectividad de ciertos virus, bacterias y parásitos, no existe ningún proceso de inactivación de patógenos que se haya demostrado que elimine la infectividad de todos los patógenos. Este proceso de inactivación de patógenos está diseñado como un sistema cerrado. La inactivación de patógenos no sustituye a las normas pertinentes relacionadas con el procesamiento en sistemas cerrados y abiertos.

Cerus Europe B.V.
Stationsstraat 79-D
3811 MH Amersfoort
Países Bajos
011 31 33 496 0615