

FICHA TÉCNICA DEL SISTEMA INTERCEPT PARA **PLAQUETAS**



INTERCEPT | **BE** 
B L O O D S Y S T E M | **SURE**

FICHA TÉCNICA DEL SISTEMA INTERCEPT PARA **PLAQUETAS**

ÍNDICE

Sistema INTERCEPT Blood System para plaquetas	4
Equipos de procesamiento de plaquetas INTERCEPT . . .	4
Clorhidrato de amotosaleno	5
Soluciones aditivas para plaquetas	5
Plaquetas INTERCEPT	5
Indicaciones	6
Inactivación de patógenos	6
Virus	6
Bacterias	8
Parásitos	9
Leucocitos	10
Evaluación clínica de los concentrados de plaquetas INTERCEPT	11
Plaquetas obtenidas de la capa de buffy coat a partir de sangre entera	11
Plaquetas de aféresis	11
Concentrados de plaquetas INTERCEPT almacenados durante siete días	12
Experiencia postcomercialización con concentrados de plaquetas INTERCEPT	12
Contraindicaciones	13
Notas a los médicos	13

Sistema INTERCEPT Blood System para Tratamiento Fotoquímico de Plaquetas Mediante el Uso de Clorhidrato de Amotosaleno y Luz Ultravioleta

Sistema INTERCEPT Blood System para plaquetas

El INTERCEPT Blood System para plaquetas es un dispositivo médico de clase III diseñado para la preparación y la conservación *ex vivo* de plaquetas obtenidas a partir de sangre entera y de aféresis. El sistema se utiliza para inactivar un amplio espectro de virus, bacterias y parásitos, así como los leucocitos contaminantes del donante, en concentrados de plaquetas. Este proceso está concebido para reducir el riesgo de transmisión de virus, bacterias y parásitos asociada a la transfusión, prevenir la enfermedad de «injerto contra huésped» asociada a la transfusión y reducir potencialmente el riesgo de otros efectos adversos debidos a la transmisión 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 los concentrados de plaquetas.

Equipos de procesamiento de plaquetas INTERCEPT

El INTERCEPT Blood System para plaquetas es un equipo de procesamiento de plástico desechable, integrado, estéril y apirógeno. Los equipos de procesamiento de plaquetas INTERCEPT son recipientes desechables para volúmenes pequeños (SV), volúmenes grandes (LV) y doble almacenamiento (DS). Los equipos de procesamiento INTERCEPT para concentrados de plaquetas en volúmenes grandes

y pequeños están formados, cada uno de ellos, por cuatro recipientes integrados en un envoltorio hermético. El equipo de procesamiento de plaquetas INTERCEPT de doble almacenamiento se suministra con cinco recipientes integrados en un envoltorio hermético. En este sistema pueden procesarse plaquetas suspendidas en plasma, con o sin soluciones aditivas. Las plaquetas suspendidas en plasma al 100% deben procesarse únicamente con el equipo de procesamiento LV. Cuando se utilicen soluciones aditivas para plaquetas, pueden utilizarse los equipos de procesamiento LV, DS o SV, y la proporción entre el plasma y la solución aditiva para plaquetas en el medio de suspensión debe ser de aproximadamente 35:65%. Las plaquetas fluyen hasta el recipiente de iluminación a través del recipiente de amotosaleno. La concentración nominal de amotosaleno de la mezcla de plaquetas antes de la iluminación es 150 μM . El iluminador INTERCEPT proporciona la fotoactivación. Este dispositivo auxiliar de clase I está controlado por un microprocesador y está diseñado para suministrar un tratamiento de UVA de 3 J/cm². El amotosaleno residual y los fotoproductos libres se reducen a niveles bajos mediante la exposición a un dispositivo de adsorción de compuestos (CAD, por sus siglas en inglés), antes de transferir las plaquetas tratadas a un recipiente de almacenamiento para su liberación.

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 entre 320 y 400 nm, el amotosaleno forma enlaces covalentes con las bases pirimidínicas del ácido nucleico. Los genomas de los patógenos y los leucocitos entrecruzados de este modo ya no pueden funcionar ni multiplicarse. No se pretende ningún efecto farmacológico *in vivo* del amotosaleno residual.

Soluciones aditivas para plaquetas

Soluciones aditivas para plaquetas aprobadas para uso con INTERCEPT: InterSol, SSP+. Ambas se suministran por separado.

Plaquetas INTERCEPT

Las plaquetas suspendidas en 35% de plasma y 65% de solución aditiva y procesadas con el INTERCEPT Blood System pueden almacenarse un máximo de 7 días desde su recogida, entre 20 °C y 24 °C, con agitación suave continua de acuerdo con los procedimientos pertinentes de los bancos de sangre. Toda ampliación del tiempo de almacenamiento de las plaquetas deberá evaluarse y validarse según los procedimientos locales de los bancos de sangre.

Las plaquetas suspendidas en 100% de plasma y procesadas con el INTERCEPT Blood System pueden almacenarse un máximo de 5 días desde su recogida, entre 20 °C y 24 °C, con agitación suave continua de acuerdo con los procedimientos pertinentes de los bancos de sangre.

El tratamiento de concentrados de plaquetas con el INTERCEPT Blood System no produce diferencias significativas en comparación a los concentrados de plaquetas no tratados en cuanto al pH, la concentración de lactato, el recuento de plaquetas, la puntuación morfológica, la concentración de glucosa, la agregación, la concentración total y secretada de trifosfato de adenosina, el grado de cambio morfológico o la respuesta al choque hipotónico de las plaquetas.

Indicaciones

Los concentrados de plaquetas procesados con el INTERCEPT Blood System («plaquetas INTERCEPT») están indicados como apoyo de la transfusión en pacientes que requieran transfusiones de plaquetas según las pautas de la práctica clínica. Todo tipo de trombocitopenias provocadas por enfermedades, tratamientos o lesiones pueden tratarse con plaquetas INTERCEPT. 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 tratamiento INTERCEPT puede utilizarse en vez de las pruebas de detección del CMV y la leucorreducción para prevenir la infección por transfusión del CMV. Las plaquetas INTERCEPT no son clínicamente diferentes de las plaquetas no tratadas y su transfusión se realiza conforme a los métodos normales de infusión de plaquetas.

Inactivación de patógenos

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

Virus

Se ha comprobado que el INTERCEPT Blood System para plaquetas inactiva diversos virus. De los virus probados hasta la fecha, sólo el VHA y el VPP fueron resistentes a la inactivación. A continuación se resumen los resultados de estos estudios.

Tabla 1: Especificaciones de inactivación - Virus

Virus probados con el INTERCEPT Blood System	Grado de inactivación* (reducción del log ₁₀)	
	Plaquetas en plasma o solución aditiva	Plaquetas en plasma
Virus envueltos		
VIH-1 (asociado a células)** **	>6,1	>6,7
VIH-1 (sin células)	>6,2	≥4,7
Aislado clínico del VIH-1	>3,4	-
Aislado clínico del VIH-2	>2,5	-
VIH-1 proviral latente	Inactivado hasta el límite de detección	-
VHB (cepa MS-2)	>5,5	>4,5
VHC (cepa Hutchison)	>4,5	>4,5
HTLV-I (virus linfotrópico de células T humanas)** **	4,7**	≥4,5
HTLV-II (virus linfotrópico de células T humanas)** **	5,1**	>5,7
Citomegalovirus asociado a células (CMV)** **	>5,9	-
Virus de la diarrea viral bovina (VDVB, virus modelo para el VHC humano)	>6,0	≥5,4
Virus de la hepatitis B de pato (VHBP, virus modelo para el VHB humano)	>6,2	4,4 – 4,5
Virus de la seudorrabia (VSR, modelo para el CMV)	-	≥4,7
Virus del Nilo Occidental	>6,0	≥6,8
CoV del SARS (coronavirus humano)	-	≥5,5
Virus Chikungunya	>6,4	≥7,6
Virus de la gripe A (gripe aviar), H5N1	>5,9	>5,7
Virus no envueltos		
Virus de la lengua azul, tipo 11	>5,0	5,1
Calicivirus	1,7 a 2,4	-
Adenovirus humano-5	>5,9	≥6,9
Parvo (parvovirus B19)	-	1,8

* «>» significa inactivación por debajo del límite de detección del análisis. En algunos casos, los análisis tienen un rango dinámico muy estrecho debido a los límites en los títulos de virus alcanzables

** el fondo de bajo nivel intrínseco de las células indicadoras no infectadas excluye el «>» de HTLV

** * intracelular

«->» significa que no se ha evaluado

Bacterias

Se ha comprobado que el INTERCEPT Blood System para plaquetas inactiva diversas bacterias en concentrados de plaquetas. Estudios de inactivación que emplearon diferentes bacterias patógenas grampositivas y gramnegativas demostraron la inactivación de aproximadamente 6 logs de organismos, con la excepción de *P. aeruginosa* y *B. cereus* (incluidas las esporas), que mostraron reducciones de 4,5 y 3,6 logs, respectivamente. Las esporas bacterianas son resistentes a la inactivación; sin embargo, las bacterias formadoras de esporas son sensibles a la inactivación cuando se encuentran en estado vegetativo. A continuación se resumen los resultados de estos estudios:

Tabla 2: Especificaciones de inactivación - Bacterias

Especies bacterianas probadas con el INTERCEPT Blood System	Grado de inactivación* (reducción del log ₁₀)	
	Plaquetas en plasma o solución aditiva	Plaquetas en plasma
Bacterias gramnegativas		
<i>Escherichia coli</i>	>6,4	≥7,3
<i>Serratia marcescens</i>	>6,7	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>5,6	≥6,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,5	-
<i>Salmonella choleraesuis</i>	>6,2	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>5,9	>7,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	5,9	-
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (agente de EGE)**	-	>4,2
Bacterias grampositivas		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>6,6	>7,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	6,6	>7,6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	>6,8	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	>6,3	-
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	>6,3	-
<i>Bacillus cereus</i> (incluidas las esporas)	3,6	-
<i>Bacillus cereus</i> (vegetativo)	>6,0	-
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	>6,5	-
<i>Propionibacterium acnes</i>	>6,7	-
<i>Lactobacillus species</i>	>6,9	-
<i>Clostridium perfringens</i> (forma vegetativa)	>7,0	-
Spirochete Bacteria		
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis)	≥6,8 a ≤7,0	>5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme)	>6,8	>10,6

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

** intracelular

«-» significa que no se ha evaluado

Parásitos

Se ha comprobado que el INTERCEPT Blood System para plaquetas inactiva parásitos contaminantes en productos plaquetarios. 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:

Tabla 3: Especificaciones de inactivación - Parásitos

Parásitos probados con el INTERCEPT Blood System	Grado de inactivación* (reducción del \log_{10})	
	Plaquetas en plasma o solución aditiva	Plaquetas en plasma
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malaria)	$\geq 6,0$	$\geq 6,9$
<i>Trypanosoma cruzi</i> (enfermedad de Chagas)	$> 5,3$	$> 5,0$
<i>Leishmania mexicana</i> (fase de promastigote metacíclico)	$> 5,0$	-
<i>Leishmania major</i> <i>Jish</i> (fase de amastigote)	$> 4,3$	-
<i>Babesia microti</i> (babesiosis)	$> 5,3$	$> 5,3$

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

** intracelular

«-» significa que no se ha evaluado

Leucocitos

Se ha demostrado que el INTERCEPT Blood System para plaquetas inactiva los leucocitos contaminantes del donante, incluidas las células T, en productos de plaquetas. Varios estudios *in vitro* han demostrado la inhibición de la multiplicación de leucocitos, así como la inhibición de la síntesis de citocinas por los leucocitos, después del tratamiento fotoquímico. A continuación se resumen los resultados de estos estudios:

Tabla 4: Especificaciones de inactivación - Leucocitos

Sistema de análisis		Grado de inactivación	
		Plaquetas en plasma o solución aditiva	Plaquetas en plasma
<i>In vitro</i>	Análisis de dilución limitante	Reducción $>5,4 \log_{10}$ de células T viables	Reducción $\geq 6,1 \log_{10}$ de células T viables
	Modificación de ADN	Aproximadamente un aducto de amotosaleno por 83 pares de bases	Aproximadamente un aducto de amotosaleno por 89 pares de bases
	Reacción en cadena de la polimerasa	Aumento inhibido por aductos de amotosaleno-ADN	-
	Síntesis de citocinas	Eliminación de la síntesis de IL-8, IL-1 β durante el almacenamiento	-
<i>In vivo</i>	Modelo de transfusión murino	Prevención de la enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusiones (TA GVHD, por sus siglas en inglés) en un progenitor murino del modelo de transfusión F ₁	-

«-» significa que no se ha evaluado

Evaluación clínica de los concentrados de plaquetas INTERCEPT

Plaquetas obtenidas de la capa de buffy coat a partir de sangre entera

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, controlado y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad de las plaquetas preparadas por el método de la capa de buffy coat, suspendidas en 35% de plasma y 65% de InterSol, y tratadas con el INTERCEPT Blood System. Los resultados de este estudio clínico de 103 pacientes demostraron que las plaquetas de la capa de buffy coat INTERCEPT pueden utilizarse de la misma forma que las plaquetas no tratadas para la administración a pacientes con trombocitopenia. Dosis iguales de plaquetas de la capa de buffy coat INTERCEPT produjeron aumentos similares en los recuentos obtenidos una y 24 horas después de la transfusión; además, los pacientes tratados con plaquetas de la capa de buffy coat INTERCEPT mostraron perfiles de efectos adversos similares a los de los tratados con las plaquetas de referencia.

Plaquetas de aféresis

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, controlado y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad de las plaquetas de aféresis recogidas en el separador celular Amicus, suspendidas en 35% de plasma y 65% de InterSol, y tratadas con el INTERCEPT Blood System. Los resultados de este estudio clínico de 43 pacientes confirmaron los resultados del estudio más amplio realizado con plaquetas de la capa de buffy coat.

Se realizó un segundo estudio clínico aleatorizado, controlado y doble ciego para evaluar la eficacia y la seguridad hemostáticas de la transfusión de concentrados de plaquetas de aféresis recogidos en el separador celular Amicus, suspendidos en 35% de plasma y 65% de InterSol, y tratados con el INTERCEPT Blood System en pacientes con trombocitopenia (n=645). Los resultados de este amplio estudio demostraron que las plaquetas de aféresis INTERCEPT y las plaquetas de aféresis convencionales son igualmente eficaces para la prevención y el tratamiento de hemorragias de grado 2 o superior, de acuerdo con los criterios de la OMS. En el grupo de INTERCEPT se observó un incremento en 3 efectos pulmonares específicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonitis no especificada de otra manera (nedom) y dolor torácico pleurítico. Análisis posteriores y consultas a expertos indicaron que las diferencias observadas en estos efectos adversos estaban relacionadas con irregularidades en los términos literales utilizados para el diccionario de codificación MedDRA y en la notificación de efectos de síndrome de dificultad respiratoria aguda por parte del personal del estudio, y que no había diferencias entre las plaquetas INTERCEPT y las plaquetas convencionales en cuanto a los efectos pulmonares graves.

Concentrados de plaquetas INTERCEPT almacenados durante siete días

Se realizó un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, monocéntrico, cruzado con dos tratamientos y dos períodos para determinar si las plaquetas de la capa de buffy coat tratadas con el INTERCEPT Blood System y almacenadas durante 7 días en 35% de plasma y 65% de InterSol proporcionaban seguridad y una eficacia terapéutica aceptable en comparación con concentrados de plaquetas de referencia de 7 días de antigüedad en el tratamiento de pacientes con trombocitopenia.

La transfusión de plaquetas INTERCEPT almacenadas durante 7 días produjo resultados clínicos aceptables, si bien no se pudo demostrar que no fueran inferiores a las plaquetas de referencia de 7 días de antigüedad en términos del incremento corregido del recuento de plaquetas en 1 hora con el margen de no inferioridad previamente especificado de $2,2 \times 10^3$.

Los resultados del estudio demostraron que tanto las plaquetas INTERCEPT como las de referencia almacenadas durante 7 días eran capaces de prevenir las hemorragias. Las transfusiones de plaquetas con plaquetas de 7 días de antigüedad preparadas con el INTERCEPT Blood System resultaron seguras y bien toleradas en pacientes con trombocitopenia, y tuvieron un perfil similar al de las transfusiones con plaquetas de 7 días de antigüedad obtenidas de modo convencional.

Experiencia postcomercialización con concentrados de plaquetas INTERCEPT

Tras la obtención de la aprobación del mercado CE, se inició un programa de hemovigilancia (HV) a fin de documentar y caracterizar el perfil de seguridad de las plaquetas INTERCEPT en el uso habitual; este programa continúa en curso. El objetivo del programa de hemovigilancia, de carácter observacional, no aleatorizado ni controlado, es obtener mayor experiencia en cuanto a la seguridad de las plaquetas INTERCEPT preparadas y transfundidas en las condiciones habituales de los bancos de sangre y los contextos clínicos, respectivamente, así como obtener más experiencia en amplias poblaciones de pacientes. Hasta la fecha se han administrado más de 250.000 transfusiones de plaquetas INTERCEPT a pacientes con trombocitopenia en el uso clínico habitual. Se han obtenido datos de seguridad de 16.631 transfusiones de concentrados de plaquetas INTERCEPT administrados a 3.274 pacientes en tres estudios HV independientes (HV1, HV2 y HV3). Estos estudios no intervencionistas se han realizado en varios lugares de Europa. En la mayoría de dichos centros se utilizó el tratamiento INTERCEPT en lugar de la radiación gamma para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusiones (TA-GVHD, por sus siglas en inglés). Los efectos adversos relacionados posteriores a las transfusiones de plaquetas INTERCEPT fueron poco frecuentes y leves (grado 1) en su mayoría. Los signos y síntomas

notificados con mayor frecuencia fueron fiebre, escalofríos, urticaria y otras reacciones dermatológicas. Estos tipos de reacciones se han descrito anteriormente, asociados a transfusiones convencionales de concentrados de plaquetas. Durante la realización de estos estudios no se observaron efectos adversos inesperados. En el estudio HV1 hubo 3 efectos adversos de grado 2 o superior (uno de los cuales se clasificó como posiblemente relacionado). En el HV2 hubo 5 efectos adversos de grado 2 o superior (todos ellos no relacionados o probablemente no relacionados). En ninguno de los estudios se notificaron efectos de TA-GVHD relacionados con la transfusión. Esto es especialmente importante, ya que más del 95% de los concentrados de plaquetas no estaba tratado con radiación gamma, y muchos se administraron a pacientes de riesgo inmunodeprimidos.

Contraindicaciones

El uso de plaquetas 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 plaquetas 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 psoraleno, lo que podría dar lugar a eritema.

Aunque los estudios de laboratorio del procesamiento del tratamiento fotoquímico con el INTERCEPT Blood System para plaquetas han demostrado una reducción de los niveles de ciertos virus, bacterias y parásitos, no existe ningún proceso de inactivación de patógenos que se haya demostrado que elimine 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.

INTERCEPT | **BE** 
B L O O D S Y S T E M | **SURE**



www.INTERCEPTBloodSystem.com

CERUS

Sede central mundial

Cerus Corporation
2550 Stanwell Drive
Concord, CA 94520, EE. UU.
+1 925 288 6000

Sede central en Europa

Cerus Europe BV
Stationsstraat 79-D
3811 MH Amersfoort, Países Bajos
+31 33 496 0600

e-mail: customer_services@cerus.com

www.cerus.com

No aprobada para venta en EE. UU.