



INTERCEPT™ Plasma

Ficha Técnica

Contenido

| | |
|---|-----------|
| Introducción | 3 |
| Clorhidrato de amotosaleno | 4 |
| Uso clínico del plasma INTERCEPT | 4 |
| Indicaciones | 4 |
| Inactivación de patógenos | 4 |
| Virus | 4 |
| Bacterias | 5 |
| Parásitos | 5 |
| Leucocitos | 5 |
| Uso clínico del plasma INTERCEPT | 7 |
| Deficiencias congénitas de factores de la coagulación | 7 |
| Deficiencias adquiridas de factores de la coagulación | 8 |
| Plasmaféresis terapéutica | 8 |
| Contraindicaciones | 10 |
| Notas a los médicos | 10 |

Sistema de tratamiento de sangre INTERCEPT™ Blood System para plasma Tratamiento fotoquímico (TFQ) de plasma

Mediante clorhidrato de amotosaleno y luz UVA

El 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 inerte compatibles con el plasma.

El plasma recogido mediante aféresis o preparado a partir de sangre entera (con $<4 \times 10^6$ hematíes/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 de 150 μM . El iluminador INTERCEPT suministra la iluminación. Este dispositivo auxiliar de clase IIa 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 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 la plasmaféresis 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 tratamiento INTERCEPT puede utilizarse en vez de las pruebas de detección del CMV y la leucorreducción para

prevenir la infección por transfusión del CMV. El plasma tratado fotoquímicamente con el INTERCEPT Blood System puede almacenarse y transfundirse de acuerdo con los métodos habituales para plasma congelado. El plasma INTERCEPT descongelado que se haya almacenado a 2-6 °C se puede utilizar durante 5 días. Al igual que con todos los productos derivados del plasma, para el uso clínico debe tenerse en cuenta que los factores de coagulación lábiles se deterioran durante el almacenamiento posterior al descongelación.

Inactivación de patógenos

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

Virus

Se ha comprobado que el INTERCEPT Blood System para plasma inactiva diversos virus. En la Tabla 1 se muestra una lista de virus que se sabe que son inactivados.

Tabla 1. Especificaciones de inactivación - Virus

| Virus probados con el INTERCEPT Blood System para plasma | Grado de inactivación* (reducción de log ₁₀) |
|--|--|
| Virus envueltos | |
| HIV-1 (asociado a células)** | >6.7 |
| HIV-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.

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. En la Tabla 2 se muestra una lista de bacterias que se sabe que son inactivadas.

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. En la Tabla 3 se resumen los resultados de estos estudios.

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 las células T y los leucocitos (consulte la Tabla 4). La frecuencia de aductos demostrada es suficiente para garantizar la inactivación de la mayoría de los genes individuales.

Tabla 2. Especificaciones de inactivación - Bacterias

| Especies bacterianas probadas con el INTERCEPT Blood System para plasma | Grado de inactivación* (reducción de log ₁₀) |
|---|---|
| Bacterias gramnegativas | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | ≥7.4 |
| <i>Yersinia enterocolitica</i> | >7.3 |
| <i>Anaplasma phagocytophilum</i> (agente de HGE) | >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.

Tabla 3. Especificaciones de inactivación - Parásitos

| Parásitos probados con el INTERCEPT Blood System para plasma | Grado de inactivación* (reducción de log ₁₀) |
|--|---|
| <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.

** inóculo intracelular.

Tabla 4. Especificaciones de inactivación - Leucocitos

| Ensaio | Grado de inactivación |
|--------------------------------|--|
| Modificación de ADN | Aproximadamente un aducto de amotosaleno por 89 pares de bases |
| Análisis de dilución limitante | Reducción ≥6,1 log ₁₀ de células T viables |

Uso clínico del plasma INTERCEPT

Tolerancia y seguridad en voluntarios sanos

Se evaluó la tolerancia, la seguridad y la eliminación del amotosaleno después de la transfusión de plasma procesado con el INTERCEPT Blood System en sujetos sanos. Se realizó un estudio entrecruzado y abierto con escalado de dosis ascendente por etapas (100, 200, 400 y 1000 mL) en el que 15 voluntarios sanos recibieron plasma autólogo procesado con el INTERCEPT Blood System o plasma fresco congelado (PFC) no tratado. Para los pacientes que recibieron el plasma procesado, la concentración máxima de amotosaleno a 1.000 mL fue de 11,5 ng/mL, con una concentración media a 16-24 horas de $0,52 \pm 0,10$ ng/mL y una semivida terminal de 138,5 minutos. La comparación de la actividad de los factores de coagulación después de la transfusión no reveló diferencias entre la transfusión de plasma procesado frente al PFC. No se observaron efectos adversos clínicamente significativos en sujetos expuestos a plasma procesado INTERCEPT en dosis tan altas como 1.000 mL.

Transfusión en voluntarios sanos después de anticoagulación con warfarina de sodio

Se evaluó la transfusión de plasma procesado INTERCEPT en sujetos sanos que recibieron anticoagulación con warfarina de sodio. El efecto del tratamiento con plasma con el INTERCEPT Blood System en los factores de coagulación dependientes de la vitamina K se evaluó en un estudio prospectivo, aleatorio, entrecruzado y simple ciego de farmacocinética y seguridad en 27 voluntarios sanos que recibieron plasma autólogo. Las muestras de plasma autólogo obtenidas por aféresis se dividieron y, posteriormente, se procesaron o congelaron como PFC. Tras un régimen de cuatro días (7,5 mg/día) de warfarina de sodio para reducir los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, los sujetos recibieron aproximadamente 1.000 mL de plasma procesado o PFC en orden aleatorio. Se obtuvieron muestras de sangre durante 24 horas después de la transfusión para evaluar los niveles de los factores dependientes de la vitamina K. Después de un período de lavado de dos

semanas, los sujetos recibieron la segunda transfusión de productos contralaterales tras un régimen de warfarina idéntico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eliminación, la recuperación, la semivida, el tiempo medio de residencia o el volumen de distribución del Factor VII entre el plasma procesado y el PFC. Además, no se observaron diferencias en cuanto a la recuperación de otros factores dependientes de la vitamina K (FII, FIX y FX). No se observaron efectos adversos clínicamente significativos en los sujetos que recibieron anticoagulación con warfarina de sodio y transfusión con 1.000 mL de plasma procesado con el INTERCEPT Blood System.

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 los 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 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 transfusionales, entre los pacientes tratados con plasma INTERCEPT y los tratados con plasma congelado fresco convencional.

Deficiencias múltiples de factores de la coagulación

Se realizó un estudio aleatorizado, prospectivo 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 múltiples de factores de la coagulación. Esta cohorte de 13 pacientes (6 pacientes tratados con plasma procesado INTERCEPT y 7 pacientes tratados con plasma congelado fresco [PFC] no tratado) incluyó a pacientes con enfermedad hepática. Los pacientes recibieron una transfusión de hasta 2 litros de plasma procesado INTERCEPT o PCF no tratado. No hubo ninguna diferencia en la respuesta del tiempo de protrombina (PT) ni en el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) en cualquier momento después de la transfusión entre el plasma procesado con el INTERCEPT Blood System y el PFC no tratado. No se observaron efectos adversos imprevistos en pacientes expuestos al plasma procesado con el INTERCEPT Blood System (604 a 1589 mL). Se notificó un efecto adverso grave de edema pulmonar relacionado con la transfusión de 1589 mL de plasma procesado INTERCEPT. Este efecto se resolvió con tratamiento diurético.

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 demostraron 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.

Plasmaféresis terapéutica - Estudio posterior a la comercialización

La experiencia posterior a la comercialización con la transfusión de plasma procesado con el INTERCEPT Blood System en pacientes con PTT fue evaluada en dos centros de tratamiento especializados mediante un diseño de cohortes secuenciales de dos períodos. En un estudio retrospectivo de pacientes con PTT (N=31), el 61 % de los pacientes tratados con plasma procesado con el INTERCEPT Blood System y el 46 % de los pacientes tratados con PTT alcanzaron la remisión en el plazo de 30 días ($p = 0,570$). Además, el 78 % de los pacientes tratados con plasma procesado con el INTERCEPT Blood System alcanzaron la remisión en el plazo de 60 días, con un tiempo promedio de remisión de 15 días. La exposición total media al plasma procesado con el INTERCEPT Blood System y al plasma no tratado fue comparable (32 L y 28 L, respectivamente). No se observaron diferencias significativas en los efectos adversos relacionados ni efectos adversos graves relacionados entre los grupos. La incidencia de los efectos adversos relacionados con

el tratamiento en el nivel de atención cardíaca, incluidas las anomalías electrocardiográficas, no fue mayor en los pacientes tratados con plasma procesado INTERCEPT. La incidencia de efectos adversos graves relacionados con el tratamiento en el nivel de atención cardíaca, fue similar en pacientes tratados con plasma procesado y plasma convencional, respectivamente (paro cardíaco 1 frente a 2; arritmias 0 frente a 1; bradicardia 0 frente a 1; ritmo nodal 0 frente a 1; fibrilación ventricular 0 frente a 1; síndrome coronario agudo 1 frente a 0; y angina de pecho 1 frente a 0).

Apoyo para trasplante hepático - Estudio posterior a la comercialización

La experiencia posterior a la comercialización con la transfusión de plasma procesado con el INTERCEPT Blood System en pacientes sometidos a trasplante hepático fue evaluada en un centro regional de trasplante hepático mediante un diseño de cohortes secuenciales de dos períodos. En un estudio retrospectivo de pacientes sometidos a trasplante de hígado secundario derivado de enfermedad hepática aguda o crónica, se realizaron 335 trasplantes de hígado en 328 pacientes con transfusión de plasma. El estudio examinó el consumo de productos de sangre, las diferencias de tratamiento en el volumen de PFC transfundido, la dosis de plaquetas transfundidas y los componentes de hematíes transfundidos desde la cirugía hasta el día 7 postoperatorio, así como los resultados de seguridad, tales como la trombosis de la arteria hepática (TAH) en un plazo de nueve días desde el trasplante y la mortalidad en un plazo de siete días desde el trasplante. Ciento setenta y cuatro trasplantes en 171 pacientes se realizaron con plasma procesado con el INTERCEPT Blood System, y 161 trasplantes en 157 pacientes se realizaron con PFC convencional. El volumen promedio del plasma procesado con el INTERCEPT Blood System (2.160 mL) necesarios para la transfusión no fue diferente del plasma convencional (1.969 mL). Asimismo, el número de componentes de plaquetas y hematíes transfundidos a todos los pacientes tratados con plasma no fue diferente entre las cohortes de plasma procesado y plasma convencional. En general, no se detectaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a

la eficacia o las medidas de seguridad. Los únicos efectos adversos supervisados en este estudio fueron la trombosis de la arteria hepática (TAH) en un plazo de hasta 9 días después de la exposición inicial al plasma procesado, y la mortalidad. La incidencia de la TAH no aumentó después de la exposición al plasma procesado con el INTERCEPT Blood System en comparación con el plasma convencional (2,3 % frente a 5,0 % respectivamente). De igual forma, la mortalidad fue similar para el plasma procesado y convencional (4,6 % frente al 3,7 %).

Hemovigilancia - Experiencia posterior a la comercialización

Cerus realizó un estudio de hemovigilancia observacional, prospectivo y no controlado en el que se evaluaron 57.171 componentes de plasma procesados con el INTERCEPT Blood System transfundidos a 9.669 pacientes en 22.101 transfusiones. El criterio principal de valoración del estudio posterior a la comercialización fue el número de transfusiones con al menos una reacción transfusional aguda (RTA) durante el uso rutinario del plasma procesado con el INTERCEPT Blood System. Treinta y dos sujetos (0,3 %) experimentaron una RTA después de 41 transfusiones (0,2 %), incluidos cinco sujetos (0,05 %) que experimentaron una RTA después de más de una transfusión. Los signos y síntomas más comunes de las RTA fueron urticaria, escalofríos, erupción y prurito. La mayoría de las RTA eran leves. Seis RTA fueron evaluadas como graves, y estaban posiblemente o probablemente relacionadas con la transfusión del estudio; los síntomas de estas reacciones concordaban con las reacciones transfusionales, e incluyeron tres casos de reacción alérgica o síntomas de reacción alérgica (ej.: erupción, taquicardia, hipotensión, síntomas respiratorios, escalofríos), dos casos de exceso de líquidos y un reporte de trastorno respiratorio.

Francia

Durante el período de 3 años después de la implantación del plasma procesado con el INTERCEPT Blood System para uso rutinario en Francia, las tasas de reacciones transfusionales agudas (RTA) del plasma INTERCEPT eran comparables a las de otros componentes del plasma, es decir, aproximadamente 0,4 efectos por 1.000 componentes del plasma.

Contraindicaciones

El uso de plaquetas o plasma tratados con el proceso del INTERCEPT Blood System está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacción alérgica al amotosaleno o a los psoralenos.

Notas a los médicos

Si bien los estudios de laboratorio sobre el tratamiento con amotosaleno con luz UVA han demostrado una reducción en los niveles de determinados virus, bacterias y parásitos, ningún proceso de inactivación de patógenos ha demostrado su capacidad para eliminar todos los patógenos. Los componentes de plasma INTERCEPT no deben prescribirse a pacientes neonatos

tratados con equipos de fototerapia que emitan una energía máxima inferior a 425 nm de longitud de onda y/o que tengan un límite inferior de ancho de banda de emisión por debajo de 375 nm, debido al riesgo de eritema resultante de la posible interacción entre la luz ultravioleta (por debajo de 400 nm) y el amotosaleno residual.

cerus 

INTERCEPT Blood System

www.interceptbloodsystem.com

Sede central mundial

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

Sede central en Europa

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

Email: customer_services@cerus.com

www.cerus.com

©2019 Cerus Corporation. Cerus, INTERCEPT Blood System e INTERCEPT son marcas registradas de Cerus Corporation. PRD-TDS 00120-SP, v11.0