



INTERCEPT **Plasma**

FICHA TÉCNICA

Índice

Introdução	3
Cloridrato de amotosaleno	3
Plasma INTERCEPT	4
Indicações	4
Inativação de Agentes Patogénicos	4
Vírus	4
Bactérias	5
Parasitas	5
Leucócitos	5
Uso Clínico de Plasma INTERCEPT	6
Deficiências congénitas de fatores de coagulação	6
Deficiências adquiridas de fatores de coagulação	6
Plasmaférese terapêutica	7
Contraindicações	8
Notas para os médicos	8

Sistema INTERCEPT para tratamento fotoquímico de plasma (TFQ), utilizando cloridrato de amotosaleno e luz UVA

O Sistema INTERCEPT para plasma é um dispositivo médico de Classe III, concebido para a preparação e armazenamento ex vivo de plasma com inativação de patógenos destinado a transfusão. O Sistema INTERCEPT para plasma é utilizado para inativação de bactérias, vírus, parasitas e leucócitos. Este processo de tratamento do plasma destina-se a reduzir o risco de transmissão de vírus, bactérias e parasitas associado à transfusão, bem como o risco de efeitos nocivos devido à transfusão de dadores de leucócitos contaminados. O dispositivo utiliza amotosaleno HCl (um composto fotoativo) e iluminação ultravioleta (UVA) de comprimento de onda longo para tratamento fotoquímico do plasma.

O Sistema INTERCEPT para plasma é um conjunto de processamento integrado de plástico descartável e tubuladuras, esterilizado e pirogênico. O conjunto é composto por 15 ml de solução de amotosaleno num recipiente de plástico, um recipiente de iluminação de plástico, um dispositivo de adsorção de compostos e três recipientes de armazenamento de plástico, todos integrados sequencialmente. O conjunto de utilização única é fabricado com plásticos de poliolefina inerte PL 2411, PL 2410 e PL 269 compatíveis com plasma.

O plasma colhido por aférese ou preparado a partir de sangue total (contendo $<4 \times 10^6$ RBC/mL) é ligado ao conjunto de processamento, recorrendo a um dispositivo de conexão estéril. O plasma a ser tratado tem um volume entre 385 ml e 650 ml, incluindo o anticoagulante e antes da adição do amotosaleno. O plasma flui através do recipiente do amotosaleno e para o recipiente de iluminação. Antes da iluminação, a concentração nominal do amotosaleno no plasma é de 150 μM . A iluminação é administrada pelo iluminador INTERCEPT. Este dispositivo auxiliar de Classe I é um microprocessador controlado e foi concebido para administrar um tratamento-alvo de UVA de 3 joules/cm².

O conjunto de processamento de plasma INTERCEPT inclui um dispositivo de adsorção de compostos (CAD, de "compound adsorption device"), que reduz significativamente o nível plasmático de amotosaleno residual antes do armazenamento. O CAD é composto por esferas de adsorvente e um ligante de polietileno de peso molecular ultraelevado. O plasma iluminado flui por gravidade através do CAD e para dentro dos recipientes de armazenamento. O plasma INTERCEPT é armazenado de acordo com os requisitos aplicáveis a plasma congelado até à sua dispensa para transfusão.

Cloridrato de amotosaleno

O amotosaleno HCl é um composto de psolareno sintético que se intercala reversivelmente nas regiões helicoidais do ADN e do ARN. Quando é iluminado com luz UVA entre os 320 nm e os 400 nm, o amotosaleno forma ligações covalentes com as bases do tipo pirimidinas dos ácidos nucleicos. Os genomas dos patógenos e dos leucócitos interligados desta forma deixam de conseguir funcionar ou replicar-se. Não se pretende qualquer efeito farmacológico do amotosaleno residual.

Plasma INTERCEPT

Indicações

O plasma INTERCEPT é indicado para ser administrado em doentes com necessidade de transfusões de plasma ou plasmáfereze terapêutica, de acordo com as linhas de orientação da prática clínica. Ensaio clínico com doentes demonstraram que o plasma tratado com o Sistema INTERCEPT era bem tolerado e mantinha uma eficácia terapêutica comparável à do plasma congelado fresco convencional. O plasma INTERCEPT poderá ser utilizado para tratar deficiências de um único fator de coagulação ou proteína antitrombótica para as quais não estão disponíveis concentrados, bem como deficiências de múltiplos fatores de coagulação ou proteínas antitrombóticas. O plasma INTERCEPT poderá também ser utilizado para plasmáfereze em casos de púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). O tratamento INTERCEPT pode ser utilizado como uma alternativa à irradiação gama para prevenção da doença enxerto contra hospedeiro associada à

transfusão (AT-DECH). O tratamento INTERCEPT pode ser utilizado em vez de testes para citomegalovírus (CMV) e leucoredução na prevenção da infeção por CMV transmitida pela transfusão. O plasma tratado fotoquimicamente com o Sistema INTERCEPT poderá ser armazenado e transfundido de acordo com os métodos padrão para plasma congelado.

Inativação de Agentes patogénicos

Em estudos não-clínicos, o Sistema INTERCEPT para plasma demonstrou a inativação de vírus, bactérias, parasitas e leucócitos do dador.

Vírus

O Sistema INTERCEPT para plasma demonstrou a inativação de diversos vírus. Os vírus cuja inativação foi demonstrada encontram-se listados na Tabela 1.

Vírus testados utilizando o Sistema INTERCEPT para plasma	Extensão da inativação* (redução de log ₁₀)
Vírus com invólucro	
VIH-1 (associado a células)**	>6,7
VIH-1 (sem células)	>6,8
VHB (estirpe MS-2)	>4,5
VHC (estirpe Hutchinson)	>4,5
HTLV-I (vírus T-linfotrópico humano)**	≥4,5
HTLV-II (vírus T-linfotrópico humano)**	>5,7
VNO (vírus do Nilo Ocidental)	≥6,8
SARS-CoV (Coronavírus humano)	≥5,5
BVDV (vírus da diarreia viral bovina, vírus modelo para o VHC humano)	≥6,0
DHBV (vírus da hepatite B dos patos, vírus modelo para o VHB humano)	4,4 – 4,5
Vírus chicungunha	≥7,6
Vírus da gripe A H5N1 (Gripe aviária)	>5,7
Vírus sem invólucro	
VLA (vírus da língua azul)	5,1
Adenovírus humano 5	≥6,9
Parvo (Parvovírus B19)	1,8

* “>” refere-se à inativação abaixo do limite de deteção do ensaio, “≥” refere-se à inativação no limite ou abaixo do limite de deteção do ensaio.

** inóculo intracelular.

Tabela 1. Reivindicação de inativação - Vírus

Espécies de bactérias testadas utilizando o Sistema INTERCEPT para plasma	Extensão da inativação* (redução de log ₁₀)
Bactérias Gram-negativo	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≥7,4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>7,3
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (Agente HGE)	>4,2
Bactérias Gram-positivo	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>7,3
Espiroquetas	
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis)**	>5,9
<i>Borrelia burgdorferi</i> (doença de Lyme)	>10,6

* “>” refere-se à inativação abaixo do limite de detecção do ensaio, “≥” refere-se à inativação no limite ou abaixo do limite de detecção do ensaio.

** inóculo intracelular.

Tabela 2. Reivindicação de inativação - Bactérias

Bactérias

Embora as contaminações bacterianas não sejam comuns no que diz respeito ao plasma, estudos efetuados, utilizando organismos Gram-negativo e Gram-positivo representativos, demonstraram a eficácia do processo INTERCEPT na inativação bacteriana. Além disso, alguns estudos demonstraram a inativação de duas espiroquetas, a *Treponema pallidum*, para a qual o sangue é atualmente testado, e a *Borrelia burgdorferi*. Estes estudos foram realizados com estes organismos, porque se sabe que se encontram presentes assintomaticamente no sangue durante infeções crónicas. As bactérias, cuja inativação foi demonstrada, encontram-se listadas na Tabela 2.

Parasitas

Foi demonstrado que o Sistema INTERCEPT para plasma inativa parasitas contaminantes. Vários estudos in vitro demonstraram a inibição da replicação de parasitas após o tratamento fotoquímico. Os

resultados destes estudos encontram-se resumidos na Tabela 3.

Leucócitos

Como o plasma é congelado em condições que não promovem a preservação de células intactas, a DECH-AT causada por leucócitos é significativamente menos preocupante no plasma congelado do que noutros componentes sanguíneos. Contudo, os linfócitos T poderão continuar funcionais após a congelação e existem relatos de casos de DECH-AT resultantes de transfusões de plasma convencional não tratado com irradiação gama. Foram utilizados dois ensaios para avaliar a inativação dos leucócitos: frequência da formação de aductos de ADN leucocitário e um ensaio de diluição limitante para detetar a expansão clonal de linfócitos T viáveis. Os resultados destes estudos com plasma indicam uma inativação eficaz dos linfócitos T e dos leucócitos (consultar a Tabela 4). A frequência de aductos demonstrada é suficiente para garantir a inativação da maioria dos genes individuais.

Parasitas testados utilizando o Sistema INTERCEPT para plasma	Extensão da inativação* (redução de log ₁₀)
<i>Plasmodium falciparum</i> ** (malária)	≥6,9
<i>Trypanosoma cruzi</i> (doença de Chagas)	>5,0
<i>Babesia microti</i> (babesiose ou febre da carraça)	>5,3

* “>” refere-se à inativação abaixo do limite de detecção do ensaio, “≥” refere-se à inativação no limite ou abaixo do limite de detecção do ensaio.

** inóculo intracelular.

Tabela 3. Reivindicação de inativação - Parasitas

Ensaio	Extensão da inativação
Modificação do ADN	Aproximadamente um aducto de amotosaleno por 89 pares de bases
Ensaio de diluição limitante	Redução ≥6,1 log ₁₀ dos linfócitos T viáveis

Tabela 4. Reivindicação de inativação - Leucócitos

Uso Clínico de Plasma INTERCEPT

A segurança e tolerabilidade em voluntários saudáveis

Foi avaliada a tolerabilidade, segurança e depuração do amotosaleno após a transfusão de plasma processado com o Sistema INTERCEPT para indivíduos saudáveis. Este foi um estudo aberto, com escalonamento de dose passo a passo (100, 200, 400 e 1000 mL) e transversal; 15 voluntários saudáveis receberam plasma autólogo processado com o Sistema INTERCEPT ou Plasma fresco congelado (FFP). Para os pacientes que recebem o plasma processado, o pico de concentração do amotosaleno em 1000 mL foi de 11,5 ng/mL com uma concentração média às 16-24 horas de $0,52 \pm 0,10$ ng/mL e fim de meia-vida de 138,5 minutos. A comparação da atividade do fator de coagulação após a transfusão não revelou diferenças entre a transfusão de plasma processado versus FFP. Não se observaram efeitos adversos relevantes clinicamente em indivíduos exposto ao plasma processado INTERCEPT em doses de 1000 mL.

Transfusão em voluntários saudáveis após anticoagulação com warfarina-sódio

Foi avaliada a transfusão de plasma processado INTERCEPT para indivíduos saudáveis anticoagulados com warfarina-sódio. Foi avaliado o efeito do processamento de plasma com o Sistema INTERCEPT nos factores de coagulação dependentes da vitamina K de uma forma aleatória e prospetivo, duplamente cego e transversal, farmacocinética e segurança do ensaio em 27 voluntários saudáveis que receberam plasma autólogo. As amostras de plasma autólogo, obtidas por aférese, foram divididas e de seguida processadas ou congeladas como FFP. Após um regime de quatro dias (7,5mg/dia) de warfarina-sódio para reduzir os factores de coagulação dependentes da vitamina K, os indivíduos receberam aproximadamente 1000 mL de plasma processado ou FFP de forma aleatória. As amostras para avaliar os níveis de factor dependentes da vitamina K foram criadas durante 24 horas após a transfusão. Após um período de washout de duas semanas, os indivíduos receberam uma segunda transfusão com um produto contralateral após um regime idêntico com warfarina. Não foram observadas diferenças significativas estatisticamente na depuração, recuperação, semivida, tempo médio de permanência ou distribuição do volume no Fator VII entre o plasma processado e o FFP. Além disso, não foram observadas diferenças na recuperação de outros factores dependentes da vitamina K (FII, FIX e FX). Não foram observados efeitos adversos relevantes em indivíduos sujeitos a anticoagulação com warfarina-sódio e transfusão com 1000 mL de plasma processado com o Sistema INTERCEPT.

Deficiências congénitas de factores de coagulação

Foi efetuado um ensaio clínico em regime aberto, de braço único, para avaliar a eficácia e a segurança do plasma INTERCEPT em doentes com deficiências congénitas dos factores de coagulação I (fibrinogénio), II, V, VII, X, XI e XIII, bem como da proteína C. Os resultados deste ensaio com 34 doentes demonstraram que, para a maioria dos factores avaliados, o plasma INTERCEPT proporcionou uma recuperação dos factores de coagulação e uma farmacocinética comparável à do plasma convencional, conforme descrito na literatura, e respostas em termos de tempo de protrombina (PT) e de tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) suficientes para se obter uma hemostase adequada. As respetivas semividas e depurações terminais para os doentes com deficiências dos factores de coagulação V, VII, X, XI e proteína C foram comparáveis às encontradas na literatura. Os resultados das semividas terminais para os factores I, II e XIII foram baixos comparados com a literatura médica. Estes resultados poderão ter ficado a dever-se ao número muito reduzido de doentes avaliados (n de 1-3 para cada fator) e a diferenças nos métodos de análise. A hemostase foi alcançada para todas as transfusões terapêuticas e o plasma INTERCEPT foi bem tolerado.

Deficiências adquiridas de factores de coagulação

Foi efetuado um ensaio clínico aleatório, em dupla ocultação e controlado, para avaliar a eficácia e a segurança do plasma INTERCEPT em comparação com plasma congelado fresco convencional, em doentes com deficiências adquiridas de factores de coagulação. Os resultados deste ensaio clínico com 121 doentes demonstraram a eficácia do plasma INTERCEPT para o tratamento de coagulopatias resultantes de doença hepática crónica, incluindo uma proporção significativa de doentes submetidos a transplante hepático ortotópico. A manutenção de uma hemostase adequada durante um transplante hepático ortotópico e outros procedimentos invasivos foi semelhante entre os grupos de tratamento. Não se verificaram diferenças significativas nos acontecimentos adversos, incluindo trombose da artéria hepática, mortes ou reações à transfusão entre os doentes tratados com o plasma INTERCEPT e aqueles tratados com plasma congelado fresco convencional.

Múltiplas deficiências de factores de coagulação

Foi efetuado um ensaio clínico aleatório, prospetivo, em dupla ocultação, para avaliar a eficácia e a segurança do plasma INTERCEPT em comparação com plasma congelado fresco

convencional, em doentes com múltiplas deficiências de fatores de coagulação. Este coorte de 13 doentes (6 com plasma processado INTERCEPT e 7 com FFP não tratado) incluía inicialmente doentes com doença hepática. Os doentes recebem uma única transfusão de até 2 litros de plasma processado com INTERCEPT ou FFP não tratado. Não houve diferença na resposta do tempo de protrombina (PT) ou no tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa) em qualquer momento após a transfusão entre o plasma processado com o Sistema INTERCEPT e o FFP não tratado. Não foram observados efeitos adversos em doentes expostos ao plasma processado com o Sistema INTERCEPT (604 a 1589 mL). Foi descrito um efeito adverso grave de edema pulmonar relacionado com a transfusão de 1589 mL de plasma processado. Este efeito foi solucionado com um tratamento diurético.

Plasmaférese terapêutica

Foi efetuado um ensaio clínico aleatório, em dupla ocultação e controlado, para avaliar a eficácia e a segurança do plasma INTERCEPT, em comparação com plasma congelado fresco convencional, quanto a plasmaférese terapêutica, em doentes com púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Os resultados deste ensaio clínico com 35 doentes demonstraram que a resposta terapêutica à plasmaférese com plasma INTERCEPT não foi diferente da resposta ao plasma congelado fresco convencional em termos das taxas de remissão e recaída da PTT e do tempo até remissão e recaída. Como os doentes foram sujeitos a intercâmbios diários de volumes de plasma durante um ou dois ciclos de 35 dias de intercâmbio, a exposição ao plasma INTERCEPT neste estudo representa uma exposição 10 vezes superior em comparação com estudos de transfusão em que os doentes foram tratados para coagulopatias congénitas ou adquiridas. O perfil de segurança do plasma INTERCEPT neste contexto foi semelhante ao do plasma congelado fresco convencional. Não foram observadas evidências de formação de anticorpos contra neoantígenos do amotosaleno.

Plasmaférese terapêutica – Estudos pós-comercialização

A experiência pós-comercialização com a transfusão de plasma processado com o Sistema INTERCEPT em doentes com TTP foi avaliada em dois centros de tratamento especializados usando um coorte em dois períodos consecutivos. Num estudo retrospectivo que examinou doentes com TTP (N=31), 61% dos doentes tratados com o plasma processado com o Sistema INTERCEPT e 46% dos doentes tratados com FFP entraram em remissão no prazo de 30 dias ($p = 0,570$). Além disso, 78% dos doentes tratados com o plasma processado do Sistema INTERCEPT atingiram a remissão no prazo de 60 dias, com um tempo médio de remissão de 15 dias. A exposição total média do Sistema INTERCEPT processado e plasma não tratado foi comparável (32 L e 28 L respetivamente). Não foram observadas diferenças significativas nos efeitos adversos relacionados ou nos efeitos adversos graves entre grupos. A incidência de efeitos adversos emergentes do tratamento no SOC

Cardíaco, incluindo as anomalias eletrocardiográficas, não registou um aumento nos doentes tratados com o plasma processado INTERCEPT. A incidência de efeitos adversos emergentes do tratamento no SOC Cardíaco foi semelhante em pacientes tratados com plasma processado e plasma convencional, respetivamente (paragem cardíaca 1 vs 2; arritmia 0 vs 1; bradicardia 0 vs 1; ritmo nodal 0 vs 1; fibrilação ventricular 0 vs 1; síndrome coronário agudo 1 vs 0; e angina de peito 1 vs 0).

Suporte de transplante hepático – Estudo pós-comercialização

A experiência pós-comercialização com a transfusão de plasma processado com o Sistema INTERCEPT em doentes submetidos a transplante hepático foi avaliada num centro regional de transplante hepático usando um coorte em dois períodos consecutivos. Num estudo retrospectivo de doentes submetidos a transplante hepático derivado de doença hepática crónica ou aguda, foram realizados 335 transplantes hepáticos em 328 doentes com suporte de plasma na transfusão. O estudo analisou o consumo de produto sanguíneo, diferenças no tratamento no volume de FFP transfundido, dose de plaquetas total transfundidas e componentes RBC transfundidos no momento da cirurgia e durante o período pós-operatório até 7 dias, bem como os resultados no domínio da segurança, como a trombose da artéria hepática (TAH) nove dias após o transplante e mortalidade sete dias após o transplante. Cento e setenta e quatro transplantes em 171 doentes foram suportados com plasma processada através do Sistema INTERCEPT e 161 transplantes em 157 doentes foram suportados através de FFP convencional. O volume médio do plasma processado através do Sistema INTERCEPT (2160 mL) necessário para o suporte do transplante não foi diferente daquele do plasma convencional (1969 mL). Da mesma forma, o RBC e componentes de plaquetas transfundidos a todos os doentes suportados com plasma não foi diferente entre os coortes de plasma processado e convencional. Em termos gerais, não foram detetadas diferenças relevantes clinicamente entre os grupos de tratamento em medidas de eficácia ou segurança. Os únicos efeitos adversos neste estudo foram a trombose da artéria hepática (TAH) até 9 dias após a exposição inicial ao plasma processado e a mortalidade. A incidência da TAH não aumentou após a exposição ao plasma processado através do Sistema INTERCEPT comparado com o plasma convencional (2,3% vs 5,0% respetivamente). Do mesmo modo, a mortalidade foi semelhante para o plasma processado e para o convencional (4,6% vs 3,7%).

Hemovigilância – Experiência pós-comercialização

Um estudo de hemovigilância observacional, prospetivo e não controlado conduzido pela Cerus avaliou 57171 componentes de plasma processado através do Sistema INTERCEPT transfundidos a 9669 doentes em 22101 episódios de transfusão. O parâmetro

primário do estudo de hemovigilância pós-comercialização foi o número de episódios de transfusão com pelo menos uma reação transfusional aguda (ATR) durante a utilização em rotina do plasma processado através do Sistema INTERCEPT. Trinta e dois indivíduos (0,3%) sofreram uma ATR após 41 episódios transfusionais distintos (0,2%), incluindo cinco indivíduos (0,05%) que sofreram uma ATR após mais do que um episódio de transfusão. Os sinais/sintomas mais comuns daquelas ATR foram urticária, arrepios, erupção cutânea e prurido. A maioria das ATRs foi considerada leve. Seis ATRs foram avaliadas como graves ou possível ou provavelmente relacionadas com o estudo da transfusão; os sintomas destas reações foram consistentes com reações reconhecidas a transfusões e incluíram três casos de reação alérgica ou sintomas de reação alérgica (ex, erupção cutânea, taquicardia, hipotensão, sintomas respiratórios, arrepios), dois casos de sobrecarga de fluídos e um relatório de desconforto respiratório.

França

Durante o período de 3 anos após a implementação do plasma processado através do Sistema INTERCEPT para a utilização em rotina em França, as taxas de reação transfusional aguda (ATR) do plasma INTERCEPT foram comparáveis às de outros componentes do plasma, i.e., aproximadamente 0,4 episódios por 1000 componentes de plasma.

Contraindicações

A utilização do plasma INTERCEPT é contraindicada em doentes com antecedentes de resposta alérgica ao amotosaleno ou aos psoralenos.

Notas para os médicos

Embora os estudos laboratoriais sobre o processamento do tratamento fotoquímico com o Sistema INTERCEPT para plasma tenham demonstrado uma redução significativa da infetividade de determinados vírus, bactérias e parasitas, nenhum processo de inativação de patógenos demonstrou eliminar todos os patógenos. Os componentes de plasma INTERCEPT não devem ser prescritos a pacientes neonatais que estão a ser submetidos a tratamento com equipamento de fototerapia que emita energia com um comprimento de onda de pico inferior a 425 nm, e/ou com um limite inferior da largura de banda da emissão <375 nm, devido ao risco de eritema resultante da potencial interação entre a luz ultravioleta (inferior a 400 nm) e o amotosaleno residual.

Sistema INTERCEPT
www.interceptbloodsystem.com

CERUS

Sede Mundial

Cerus Corporation
2550 Stanwell Drive
Concord, CA 94520, USA
+1 925 288 6000

Sede Europeia

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

Email: customer_services@cerus.com
www.cerus.com