

Inactivación de patógenos - con

Dr. Arturo Pereira

Servicio de Hemoterapia y Hemostasia

Hospital Clínic



Inactivación de patógenos en componentes sanguíneos: elementos para la toma de decisiones

- ¿Cuál es el valor que debemos optimizar?
- ¿Qué parámetros debemos considerar?
- ¿Cuáles son las influencias exógenas?
- ¿Quién debe tomar la decisión?

EDITORIAL

FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology

Jay S. Epstein

Jaroslav G. Vostal

*Office of Blood Research and Review
Center for Biologics Evaluation and Research*

FDA

Rockville, MD

e-mail: vostal@cber.fda.gov

TRANSFUSION 2003;43:1347-1350.

¿Cuál es el valor que debemos optimizar?

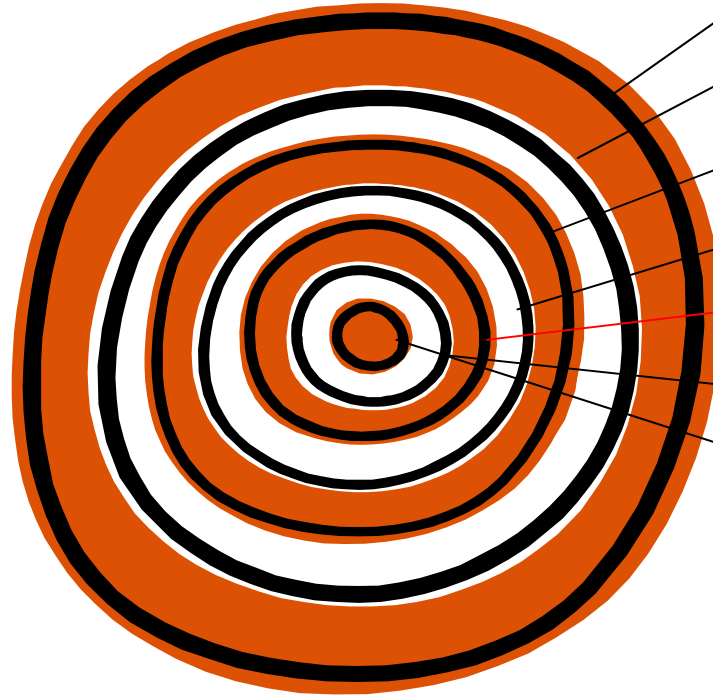
Respuesta: la seguridad del paciente (salud, bienestar, etc)

Criterio: balance positivo entre beneficio y riesgo.

Condiciones:

- Seguridad global del paciente transfundido, no sólo frente a ciertos riesgos infecciosos.
- Seguridad del conjunto de pacientes, no sólo la de los receptores de determinados componentes sanguíneos.

Seguridad frente a agentes infecciosos



Selección de donantes

Desinfección piel

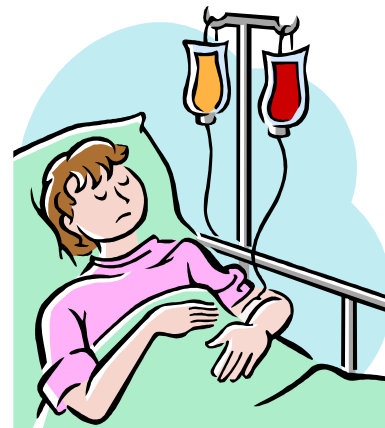
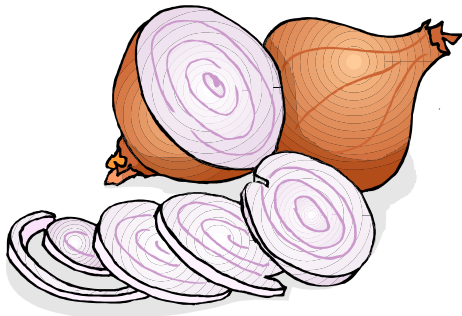
Desvío primeros mLs

Escrutinio analítico

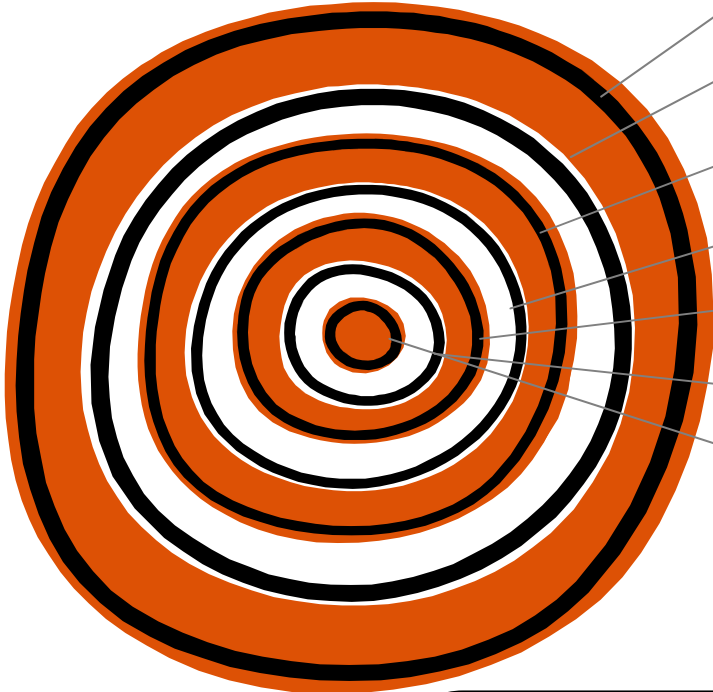
Reducción de patógenos

Prescripción transfusión

PACIENTE



Seguridad frente a agentes infecciosos



- Selección de donantes
- Desinfección piel
- Desvío primeros mLs
- Escrutinio analítico
- Reducción de patógenos
- Prescripción transfusión

PACIENTE

Otros factores relacionados con la transfusión

- Compatibilidad
- Calidad producto
- Calidad del proceso
- Etc.

Factores relacionados con la atención médica y el sistema sanitario

¿Qué parámetros debemos considerar?

- Eficacia.
- Efectividad.
- Efectos adversos.
 - Toxicidad (corto y largo plazo).
 - Eventual detrimento de la capacidad terapéutica del componente sanguíneo.
- Coste.

Evaluación de la eficacia (I).

Medible en modelos "in vitro" de contaminación de componentes sanguíneos.

TABLE 2. Bacterial species relevant to PLT products

Bacillus cereus
Bacillus subtilis
Clostridium perfringens
Corynebacterium diphtheroides
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Propionibacterium acnes
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans

TABLE 1. Model viruses for human blood-derived products

Virus*	Model virus	Genome/envelope	Size (nm)	Inactivation resistance
HIV/HTLV	HIV-1	RNA/Yes	80-130	Low
HAV	HAV	RNA/No	28-30	High
HBV	DHBV	DNA/Yes	40	Medium
HCV	BVDV	RNA/Yes	40-50	Medium
CMV	CMV/HSV/PRV	DNA/Yes	150-200	Low-medium
B19	PPV	DNA/No	18-26	Very high
West Nile	BVDV	RNA/Yes	40-50	Medium

* DHBV = duck hepatitis B virus; BVDV = bovine diarrhea virus; HSV = herpes simplex virus; PRV = pseudorabies virus; PPV = porcine parvovirus.

FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology

Ideally the PR treatment would have the ability to reduce the pathogen load in a blood product by 6 to 10 logs.¹ This level of efficacy was suggested at the PR workshop as the appropriate range, because some viral titers in the window period of infected donors can reach levels of 10^8 to 10^{10} geq per mL.¹ In some cases, the amount of the pathogen that

Evaluación de la eficacia (II).

- Foto-oxidación catalizada por azul de metileno (plasma)
 - Eficaz frente a virus encapsulados extracelulares.
 - No tanto frente a virus no encapsulados.
 - Ineficaz frente a virus intracelulares, bacterias y protozoos.
- Método solvente/detergente (plasma)
 - Eficaz frente a virus encapsulados.
 - No tanto frente a virus no encapsulados.
- Foto-inactivación basada en psoralenos (plasma y PLQ)
 - Eficaz frente a virus, bacterias y protozoos.

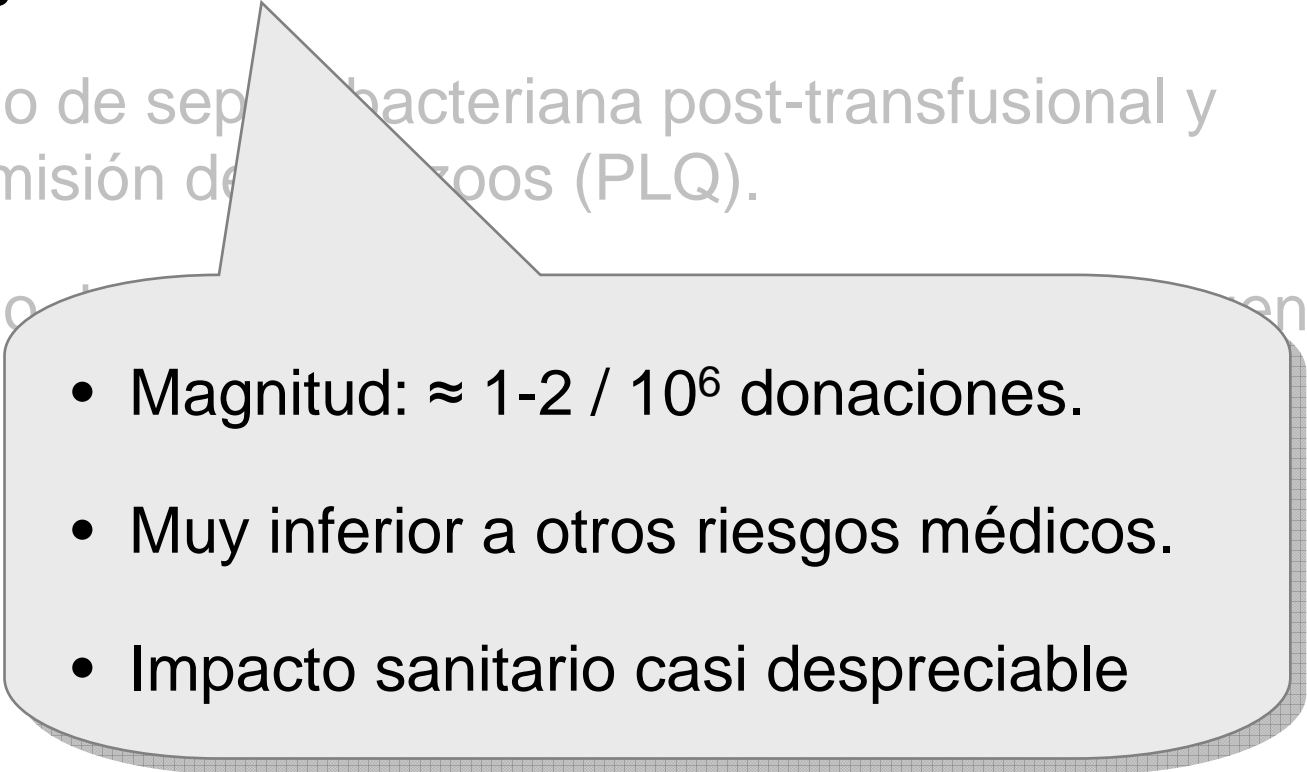
Evaluación de la eficacia (II).

- Ninguno de los sistemas actuales ofrece garantía frente a nuevos patógenos no testados (p.ej. priones; alta carga viral, etc.).
- Información aportada por los fabricantes; se carece de evaluaciones independientes.
- Basada en modelos de contaminación "*in vitro*" que no reproducen la realidad. Muy poca experimentación animal.

Evaluación de la efectividad (I).

- Imposible de medir; ha de fundamentarse en estimaciones.
- Riesgo actual de transmisión de virus conocidos.
- Riesgo de sepsis bacteriana post-transfusional y transmisión de protozoos (PLQ).
- Riesgo / efectividad frente a patógenos emergentes.

Evaluación de la efectividad (II).

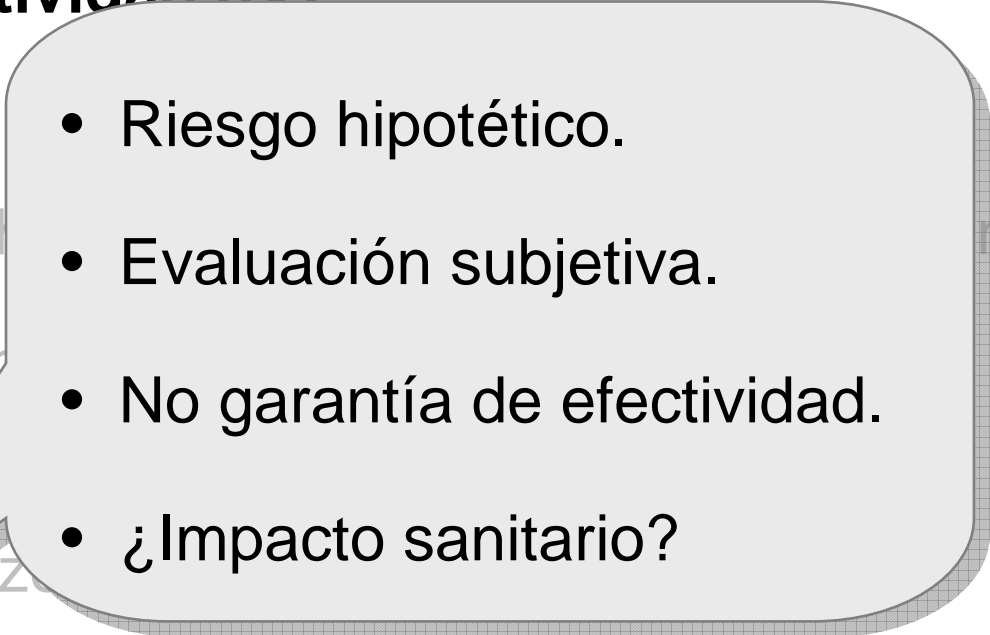
- Imposible de medir; ha de fundamentarse en estimaciones.
 - **Riesgo actual de transmisión de virus conocidos.**
 - Riesgo de sepsis bacteriana post-transfusional y transmisión de priones (PLQ).
 - Riesgo de transmisión de hepatitis.
- 
- Magnitud: $\approx 1-2 / 10^6$ donaciones.
 - Muy inferior a otros riesgos médicos.
 - Impacto sanitario casi despreciable

Evaluación de la efectividad (III).

- Imposible de medir; ha de fundamentarse en estimaciones.
- Riesgo actual de transmisión de virus conocidos.
- **Riesgo de sepsis bacteriana post-transfusional y transmisión de protozoos (PLQ).**

- Riesgo de /
 - Cataluña: ningún caso confirmado en 2003-2007 (≈ 500.000 u. PLQ)
 - Riesgo sanitario casi despreciable.

Evaluación de la efectividad (IV)

- Imposible de medir; l
 - Riesgo actual de tran
 - Riesgo de sepsis l
transmisión de protozo
 - **Riesgo de / efectividad frente a patógenos emergentes.**
- 
- Riesgo hipotético.
 - Evaluación subjetiva.
 - No garantía de efectividad.
 - ¿Impacto sanitario?

Toxicidad (I).

FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology

The PR chemical is, by design, capable of interacting and permanently modifying nucleic acids. It is often **mutagenic in in vitro tests and thus has the potential of being genotoxic, carcinogenic, and toxic to the reproductive system.** Animal models would be used to assess these characteristics.^{8,9}

humans. Because some patients will be chronically transfused with treated products, while others may receive a very high number of treated products at once, it would be **appropriate to study both acute and chronic administrations.**

of concern. Because of the novel nature of the PR compounds and the PR chemical-biologic combination, the **toxicity in humans may not be predicted by current standard tests.** This suggests, if no toxicity is identified in

- **Genotoxicidad**
- **Toxicidad a largo plazo**
- **Escaso valor predictivo de los análisis toxicológicos actuales**

Toxicidad (II).

- Información proporcionada por los fabricantes; no hay estudios independientes.
- Evaluación sujeta a un grado de incertidumbre muy elevado.
 - Infrecuente e inesperada (no diagnosticada)
 - Idiosincrática (ciertas afecciones y/o medicamentos concomitantes)
 - Retardada
 - Enmascarada por la enfermedad del paciente
- No detectable por sistemas de Hemovigilancia y carecemos de sistemas de “fármaco”-vigilancia apropiados.

Toxicidad (III).

FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology

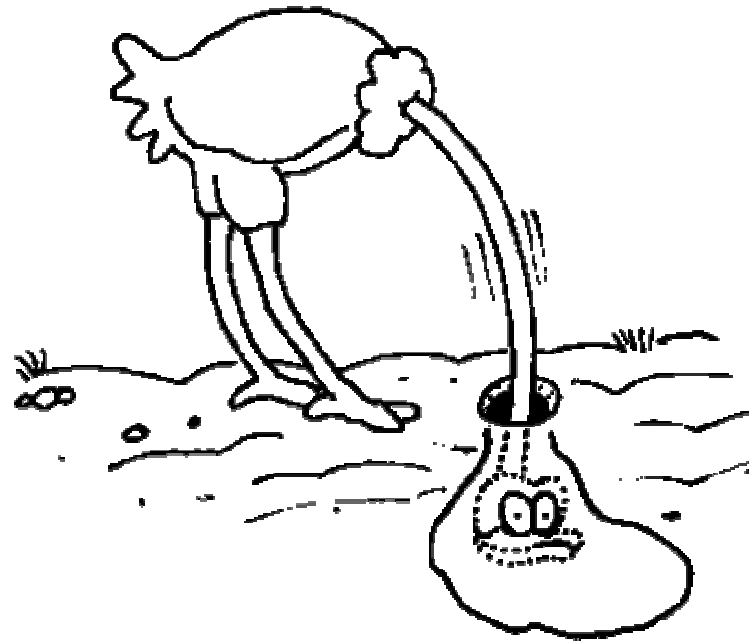
needed. It is possible that the frequency of such toxicities would be very low in a given patient population, and **Phase 3 trials may not be large enough** to detect these. An **after-market study** (Phase 4) to collect data on a large and diverse patient population may be appropriate once PR-treated transfusion products are introduced into general use.

¿Se ha hecho con el plasma fotoinactivado con azul de metileno?

¿Se hace en las regiones que emplean fotoinactivación con psoralenos?

¿Se ha pensado en ello?

Toxicidad (IV).



¿Se ha hecho con el plasma fotoinactivado con azul de metileno?

¿Se hace en las regiones que emplean fotoinactivación con psoralenos?

¿Se ha pensado en ello?

Detrimento del efecto terapéutico (I).

FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology

The ultimate goal of the evaluation would be to determine whether the PR treatment has **compromised the clinical efficacy of the transfusion product.** The performance of the PR-treated products in particular clinical situations could be evaluated in **Phase 3 clinical trials** that are **adequately powered** to detect differences in the appropriate **clinical endpoints.** For PLT products, the trials

Detrimento del efecto terapéutico (II).

- Plasma foto-inactivado con azul de metileno.
 - Introducido en hemoterapia sin ninguna prueba de equivalencia terapéutica con el PFC.
 - Ha mostrado ser menos efectivo que el PFC. Aumento del consumo de plasma, crio y concentrados comerciales de factores de coagulación.
 - Menor eficacia terapéutica que el PFC en el tratamiento de la PTT.
- Foto-inactivación basada en psoralenos (plasma y PLQ)
 - Plaquetas: sí que existen ensayos clínicos. Mayor dosis de plaquetas para conseguir equivalencia terapéutica.
 - Plasma: no existen ensayos clínicos.

Valoración final de la FDA

FDA approach to evaluation of pathogen reduction technology

The concept of PR holds great promise.

and the potential for human error during processing. The PR methods are not strictly pathogen specific and produce collateral damage to the transfusion products that is often

circulation. In addition, the toxicity of PR chemicals and their metabolites and adducts may not be realized until a large-scale patient population is exposed to them. The

to be administered to all patients. In reality, PR methodology is in its infancy and has yet to reach its true potential.

- **Concepto prometedor.**
- **Daños colaterales.**
- **Preocupación sobre la toxicidad.**
- **Tecnología inmadura.**

Coste de la inactivación de patógenos (I).

Condiciones de aceptabilidad:

Resultar en un aumento de la seguridad global del paciente transfundido, no sólo frente a ciertos riesgos infecciosos.

Resultar en un aumento de la seguridad del conjunto de pacientes, no sólo la de los receptores de determinados componentes sanguíneos.

Cuestiones clave:

¿A qué renunciamos para financiar la inactivación de patógenos?

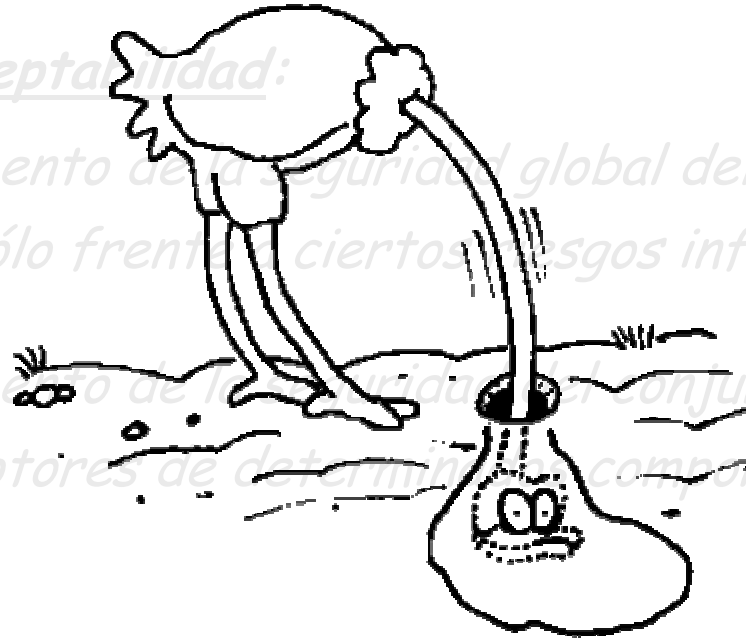
¿Es menos valioso en términos de seguridad, salud, etc.?

Coste de la inactivación de patógenos (II).

Condiciones de aceptabilidad:

Resultar en un aumento de la seguridad global del paciente transfundido, no sólo frente a ciertos riesgos infecciosos.

Resultar en un aumento de la seguridad del conjunto de pacientes, no sólo la de los receptores de determinados componentes sanguíneos.



Cuestiones clave:

¿A qué renunciamos para financiar la inactivación de patógenos?

¿Es menos valioso en términos de seguridad, salud, etc.?

Coste de la inactivación de patógenos (III).

Coste de la inactivación de patógenos

Perspectiva: Hospital Clínic

Datos del año 2008

Actividad	Coste unitario	Total
3.582 u. PLQ	+ 37 €	132,534 €
9.292 u. PLM	+ 135 €	1,254,285 €
Total:		1,386,819 €

¿Qué otras cosas se pueden hacer con 1,4 millones de €?

¿Ninguna de ellas es más valiosa para los pacientes?

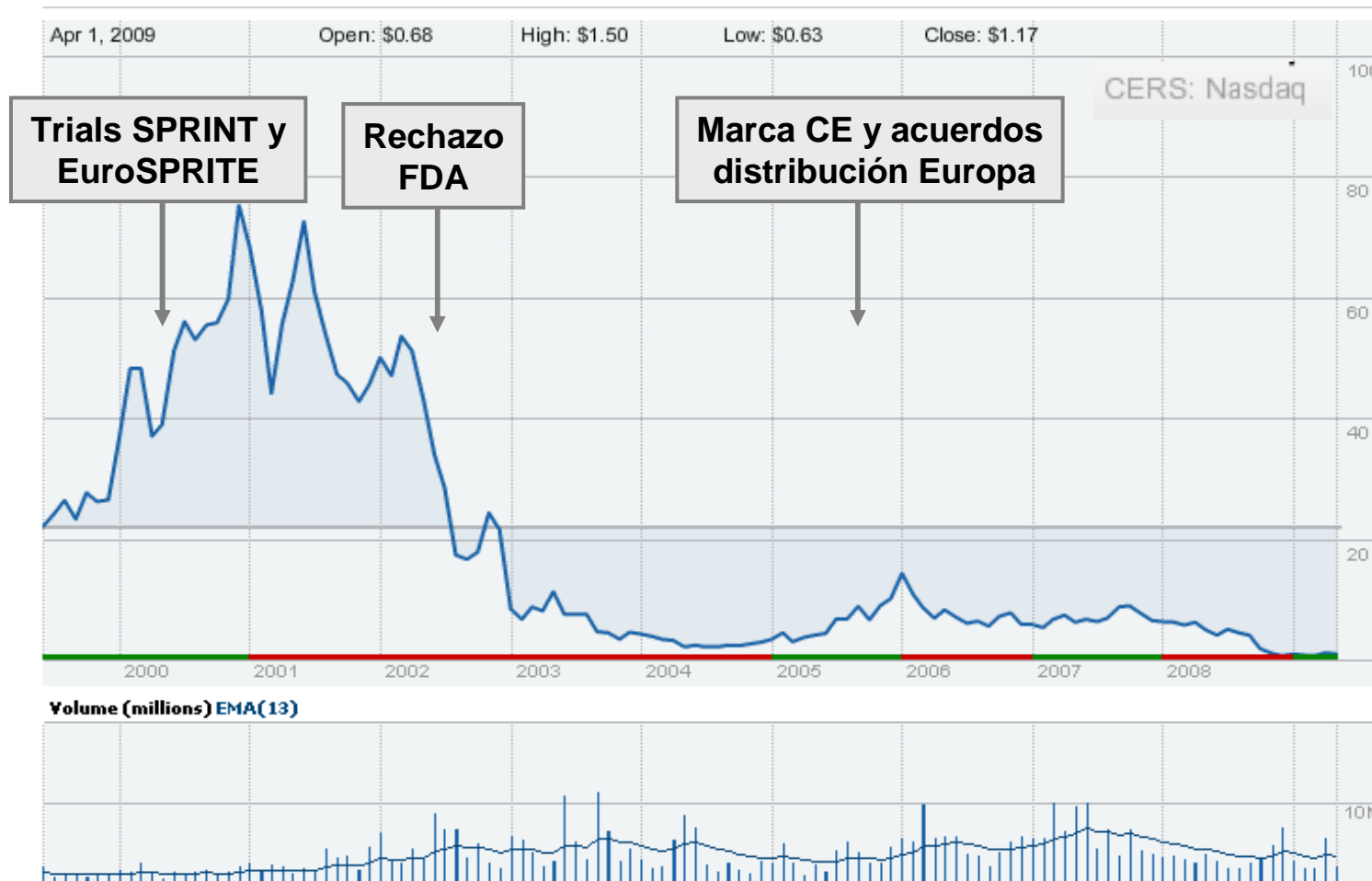
Identificar y evaluar influencias exógenas (I)

Otros actores que participan en la toma de decisiones:

- **Agencias reguladoras**
 - No corren con el coste económico de la regulación.
 - Orientadas hacia la auto-protección.
- **Industria biomédica**
 - Orientada hacia el beneficio.
- **Bancos de sangre**
 - Carecen de desincentivos siempre y cuando puedan trasladar el coste a los hospitales / clientes.

Identificar y evaluar influencias exógenas (II)

La industria biomédica



¿En qué instancia debe tomarse la decisión?

- ¿Consejo de la Unión Europea?
- ¿Gobierno central o autonómico?
- ¿Banco de sangre regional?
- ¿Cada centro sanitario?
- ¿El médico prescriptor de la transfusión?