

Réglementations de la FDA sur le sang et les composants sanguins aux États-Unis

DIAPOSITIVE 1

Cette présentation a trait aux réglementations de la FDA sur le sang et les composants sanguins aux États-Unis.

DIAPOSITIVE 2

Le Center for Biologics Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche des produits biologiques), ou CBER, Office of Blood Research and Review (bureau de la recherche et de l'examen du sang), ou OBRR, examine plusieurs types de demandes réglementaires relatives au sang et aux composants sanguins. Elles comprennent les demandes d'homologation de produits biologiques, appelées BLA, qui constituent la voie réglementaire pour les composants sanguins. Le processus réglementaire des BLA s'applique aussi aux médicaments biologiques tels que les produits de fractionnement du plasma.

L'OBRR règle aussi les dispositifs de diagnostic in vitro servant à analyser le sang collecté et ce, également par le biais de la voie réglementaire des BLA. En examinant ces dispositifs aux fins d'homologation, le CBER est en mesure d'exercer un plus haut degré de supervision sur leur fabrication, entre autres par les tests d'autorisation de mise en circulation de lots et par des inspections pré-homologation. Cette voie réglementaire s'applique aux dépistage des maladies infectieuses dans le sang, à la détermination des groupes sanguins et aux réactifs de phénotypage.

DIAPOSITIVE 3

La voie réglementaire concernant les demandes de drogues nouvelles (New Drug Applications – IND), est utilisée le plus couramment au sein du Center for Drug Evaluation and Research (centre d'évaluation et de recherche sur les médicaments), ou CDER.

L'Office of Blood examine chaque année plusieurs demandes d'IND ; il s'agit pour la plupart de solutions utilisées pour la collecte de sang, telles que les anticoagulants et les solutions nutritives de globules rouges. Il est intéressant de souligner qu'une poche de sang qui ne contient pas de solution est réglementé en tant que dispositif. Si la poche contient une solution, il s'agit alors d'un produit combiné médicament-dispositif, mais qui est réglementé en tant que médicament.

DIAPOSITIVE 4

L'OBRR examine les dispositifs des classes deux et trois. L'examen des dispositifs de classe trois comprend les tests de diagnostic du VIH ; ils sont réglementés dans le cadre des autorisations précommercialisation (Pre-Market approvals), appelées PMA. Ces tests sont effectués par l'OBRR et non par le Center for Devices and Radiologic Health (centre pour les dispositifs et la santé radiologique), ou CDRH, pour des raisons historiques.

À l'époque où les premiers tests de diagnostics du VIH ont été développés, le savoir sur le VIH au sein de la FDA était principalement axé sur la protection des réserves de sang.

DIAPOSITIVE 5

Les dispositifs de classe deux sont désignés par « 510(k) », qui fait référence à la citation réglementaire applicable du Code des réglementations fédérales (CFR).

Ces dispositifs comprennent le logiciel Blood Establishment Computer Software, ou BECS, qui exploite le processus de fabrication dans un centre de sang. Parmi les autres dispositifs 510(k) de l'OBRR, citons les machines d'aphérèse, les réchauffeurs de sang et les trousse de test HLA, ou antigènes d'histocompatibilité humains.

DIAPOSITIVE 6

L'OBRR examine plusieurs types d'études expérimentales précommercialisation. Le processus drogue nouvelle de recherche (IND) vise à autoriser l'administration d'un médicament ou d'un produit biologique aux sujets humains à l'appui d'une homologation ou d'une présentation de nouveau médicament. Ces produits ne peuvent être expédiés dans un autre État ou à l'étranger que s'ils ont un numéro d'homologation ou un numéro IND.

L'exemption des dispositifs expérimentaux (Investigational Device Exemption – IDE) est la voie réglementaire expérimentale équivalente permettant d'utiliser des dispositifs expérimentaux sur des sujets humains ; elle fournit des données à l'appui de la présentation d'un futur dispositif de classe deux ou trois.

DIAPOSITIVE 7

Environ huit millions de donneurs bénévoles par an aux États-Unis contribuent au maintien de nos réserves de sang. Aux termes des réglementations de la FDA, il est légal de payer un donneur pour la collecte de sang total.

Ces unités de sang doivent cependant être libellées comme provenant d'un donneur rétribué. En termes pratiques, les hôpitaux choisissent de ne pas utiliser de produits provenant de donneurs rétribués pour des raisons de responsabilité. Les huit millions de donneurs représentent environ quinze millions de dons de sang par an, dont pratiquement tous sont transformés en composants sanguins individuels tels que globules rouges, plaquettes et plasma. Environ 5 % du public qualifié fait don de sang chaque année. Une tendance haussière ou baissière de un à deux dixièmes de 1 % peut fortement influencer sur les réserves de sang.

En général, les États-Unis collectent uniquement les quantités dont ils ont besoin pour le maintien des réserves de sang. Bien qu'il y ait toujours des pénuries de sang durant les mois d'été et les périodes de fêtes, elles ne semblent pas en général atteindre des proportions graves et le public répond très généreusement aux demandes de sang.

DIAPOSITIVE 8

Le sang total est transformé en globules rouges, en plaquettes provenant de donneurs choisis au hasard et en plasma frais congelé. Le plasma provenant d'une unité de sang total qui n'est pas utilisé pour une thérapie par transfusion peut être converti en plasma

récupéré, qui est ensuite transformé en produits dérivés du plasma. La collecte automatisée de sang par aphérèse produit des globules rouges, des plaquettes et autres produits cellulaires en combinaisons destinés à maximiser la valeur de chaque don.

DIAPOSITIVE 9

À l'heure actuelle, la Croix-Rouge américaine – qui opère dans 36 régions mais a un seul permis de collecte de sang – collecte environ 45 % de toutes les réserves de sang américaines. Les centres de sang américains, qui ont tous des permis individuels, collectent eux aussi 45 % des réserves de sang de la nation. Les 10 % restants sont collectés dans des établissements militaires et dans des hôpitaux.

Les hôpitaux n'expédient en général pas de sang. Ils sont souvent inscrits à la FDA pour la collecte de sang, mais ils n'ont en général pas de permis d'expédition de produits sanguins dans d'autres États.

DIAPOSITIVE 10

Le plasma-aphérèse est lui aussi un composant sanguin majeur aux États-Unis. La majorité du plasma-aphérèse aux États-Unis provient de donneurs rétribués. À la différence des collectes de sang total, ces unités, aux termes des réglementations fédérales, ne sont pas libellées comme provenant de donneurs rétribués. La raison est due en partie au fait que tout le plasma-aphérèse sert uniquement à des fins de fabrication.

Ce processus de fabrication fait intervenir plusieurs étapes qui se recoupent et qui suppriment ou inactivent la plupart des pathogènes.

DIAPOSITIVE 11

La mission de l'Office of Blood Research and Review est de veiller à la sécurité, la pureté, la teneur et l'efficacité du sang et des produits sanguins servant à la prévention, au diagnostic et au traitement des maladies, états ou blessures des êtres humains.

L'OBRR non seulement effectue les examens réglementaires, mais crée également bon nombre des politiques sur l'utilisation des produits que le CBER réglemente.

Par exemple, si l'Office examine un nouveau test de dépistage pour les dons de sang, non seulement la performance du test est étudiée, mais le CBER définit également les politiques stipulant le mode d'utilisation de ce test par les fabricants de sang.

DIAPOSITIVE 12

Cette diapositive présente le large éventail de fonctions réglementaires que remplit l'OBRR. Ces fonctions comprennent notamment l'établissement de politiques et normes réglementaires, ainsi que l'examen des demandes réglementaires aux termes des réglementations sur les frais d'utilisation.

L'Office examine également les protocoles d'autorisation de mise en circulation de lots pour les produits qu'il réglemente et, dans certains cas, il mène des tests d'autorisation de mise en circulation de lots en laboratoire pour certains produits.

Le personnel de l'OBRR participe aux inspections des produits réglementés par l'OBRR, entre autres les inspections précédant et suivant la commercialisation. Si un produit présente un problème susceptible de menacer la santé publique, l'OBRR ouvre une enquête. Les médecins de l'OBRR fournissent souvent eux aussi des évaluations de risques sanitaires en cas de constatation inattendue relative à un produit.

Tous ces travaux sont effectués en étroite collaboration avec les autres bureaux de la FDA, qui comprennent : l'Office of Regulatory Affairs (bureau des affaires réglementaires), ou ORA, l'Office of Compliance and Biologics Quality (bureau de la conformité et de la qualité des produits biologiques), ou OCBQ, et l'Office of Chief Counsel (bureau du conseiller juridique général), ou OCC.

L'OBRR a également un programme de recherche très actif axé sur les missions et le planning proactif en cas d'urgence, par exemple en cas de terrorisme, de pandémie de grippe et de catastrophe naturelle ou due à l'homme.

L'OBRR dispose de chercheurs de classe internationale travaillant dans les laboratoires. Ces chercheurs effectuent des présentations scientifiques et poursuivent des collaborations dans le monde entier. Dans le cadre d'un programme du Centre, l'OBRR visite également les sites de certains fabricants réglementés ; ces visites ne sont pas des inspections, mais servent de mécanismes permettant d'observer directement le processus de fabrication dans un lieu informel.

DIAPOSITIVE 13

Pendant la préparation de cette présentation, l'Office comptait environ 192 salariés à plein temps et entre 20 et 30 personnels contractuels travaillant comme chercheurs universitaires ou employés temporaires. La structure comprend la Division of Blood applications (division des demandes de sang), qui gère une grande partie du processus d'examen réglementaire, ainsi que la Division of Emerging and Transfusion-Transmitted Diseases (division des maladies émergentes et des maladies transmises par transfusion), ou DETTD, qui examine les produits utilisés dans le dépistage des maladies infectieuses et autorise leur mise en circulation. La Division of Hematology réglemente une large gamme de produits hématologiques ; comme la DETTD, elle a un programme de recherche très actif.

DIAPOSITIVE 14

Les cinq niveaux de sécurité sanguine comprennent le modèle servant au maintien de la sécurité sanguine. Ces niveaux se superposent comme les pelures d'un oignon, de sorte que si l'un d'eux avait une défaillance, des mécanismes de protection seraient toujours en place pour sécuriser les réserves de sang.

Ces cinq niveaux sont les suivants : premièrement, la sélection de donneurs qualifiés par le biais de programmes d'éducation et de dépistage des facteurs de risque ; deuxièmement, l'utilisation de registres de différés permettant d'identifier les dons impropres ; troisièmement, les tests permettant de déceler les maladies infectieuses sur

les unités de sang qui ont été données. Ces tests comprennent notamment des tests de détection des anticorps et de l'acide nucléique pour le VIH et le VHC, des tests de l'antigène HBS, des tests de détection des anticorps du virus humain T-lymphotrope, des tests de syphilis, ainsi que des tests du virus du Nil occidental. Le quatrième niveau de sécurité sanguine est la mise en quarantaine du sang jusqu'à ce que tous les résultats des tests soient disponibles et déclarés négatifs. La dernière étape consiste à surveiller, à investiguer et à prendre des mesures correctives pour remédier aux erreurs ou accidents éventuels au cours du processus de fabrication, ainsi qu'à investiguer les effets indésirables chez les receveurs du produit.

DIAPOSITIVE 15

L'Office aide à définir des normes pour les produits ; ces normes sont publiées à la fois dans les réglementations et dans les documents d'orientation. Les BPPA, ou Bonnes pratiques de fabrication actuelles, sont un important mécanisme permettant de contrôler la fabrication par la validation des processus, l'étiquetage, les tests de contrôle qualité, la formation des employés et les audits.

Des tests d'autorisation de mise en circulation de lots des dépistages sanguins garantissent que les produits fabriqués pour être distribués au public répondent aux mêmes normes que les produits initialement approuvés.

DIAPOSITIVE 16

Les lois intitulées Public Health Service Act (loi sur le service de la santé publique), ou PHS Act, et Food, Drug and Cosmetics Act (loi sur les aliments, les produits pharmaceutiques et cosmétiques), ou FD&C Act, sont des législations majeures entérinées par le Congrès qui permettent à la FDA d'effectuer ses travaux. Ces deux lois s'appliquent à la réglementation sur le sang, car les composants sanguins sont réglementés à la fois comme produits biologiques homologués et comme médicaments.

La loi FD&C Act est souvent amendée par le Congrès. Parmi les amendements récents, citons le programme des frais d'utilisation de médicaments sur ordonnance (PDUFA), le programme des frais d'utilisation de dispositifs médicaux (MDUFA) et, dernièrement, la loi intitulée Food and Drug Amendments Act (modifications de la loi sur les aliments et les médicaments), ou FDAAA, qui donne à la FDA davantage de pouvoir sur la surveillance de sécurité postcommercialisation.

Les réglementations sont rédigées par la FDA et publiées dans le CFR. Une réglementation qui s'applique uniquement au sang reconnaît l'importance des réserves de sang et autorise un écart par rapport aux autres réglementations pour le maintien de ces réserves.

Par exemple, s'il est nécessaire de modifier un certain processus relatif à la fabrication d'une unité de sang à la suite d'un désastre naturel tel que l'utilisation d'un autre centre de stockage, un centre de sang peut demander à la FDA une exception à la procédure habituelle. Si la FDA établit que la modification ne présente pas de danger, elle fera souvent preuve de flexibilité pour maintenir les réserves locales de composants sanguins.

DIAPOSITIVE 17

Les réglementations de la FDA font référence aux chapitres suivants du CFR consacrés aux produits biologiques :

- le Chapitre 600 couvrant les considérations générales ;
- le Chapitre 601 – les homologations ;
- le Chapitre 606 – Bonnes pratiques de fabrication actuelles.
D'autres BPF figurent aux Chapitres 210 et 211 ;
- le Chapitre 607 – Inscription ;
- le Chapitre 610 – Normes générales des produits biologiques ;
- et le Chapitre 640, consacré à d'autres normes sur le sang et les produits sanguins.

DIAPOSITIVE 18

L'Office of Blood réglemente principalement les produits sanguins par le biais des documents d'orientation. Les politiques et procédures de fonctionnement standard sont également maintenues au niveau du CBER et de l'OBRR.

DIAPOSITIVE 19

L'homologation est un concept unique prévu par la loi intitulée Public Health Service Act en matière de réglementation des produits biologiques. Aux termes de la réglementation, personne ne peut introduire de produits biologiques dans le commerce entre États, ou expédier de produits biologiques pour leur introduction dans le commerce entre États, sans homologation valable ; par ailleurs, chaque cargaison doit être marquée de façon visible. La loi prévoit des exigences concernant l'approbation, la suspension et la révocation d'homologations spécifiques.

Essentiellement, une homologation prouve qu'un produit biologique est sûr, pur, puissant et efficace, que l'établissement dans lequel il a été fabriqué répond aux normes BPFA et qu'il peut être inspecté.

DIAPOSITIVE 20

L'homologation a plusieurs significations. Elle signifie que la FDA a approuvé le produit et l'établissement. Elle signifie que le produit peut être expédié dans d'autres États à des fins commerciales – à savoir la vente, le troc, l'échange, l'introduction du produit dans le commerce entre États, ou son expédition à des fins d'introduction dans le commerce entre États. Le numéro d'homologation doit figurer sur l'étiquette des produits approuvés. Le certificat d'homologation doit être affiché dans l'établissement agréé.

Entre 85 et 90 % des produits sanguins sont fabriqués dans des établissements agréés. L'homologation est capitale, en particulier dans la communauté du sang, car elle prouve que la FDA a approuvé le produit. L'étiquette du produit indique le numéro

d'homologation autorisant l'expédition entre États et garantit que les composants sanguins expédiés dans le pays répondent à une norme adéquate de sécurité et d'efficacité.

DIAPOSITIVE 21

Les homologations existantes peuvent être modifiées. Les modifications peuvent être communiquées dans trois catégories de rapports. Les catégories dépendent du potentiel qu'a la modification d'avoir un effet indésirable sur le produit.

Les catégories sont les suivantes :

- le supplément à une demande précédente (– PAS) ;

- le supplément pour modifications effectuées dans les 30 jours (Changes Being Effected in 30 Days Supplement – CBE-30) ;

- le supplément pour modifications effectuées (Changes-Being-Effected Supplement – CBE) ;
- et

- le Rapport annuel (Annual Report – AR).

Tous les détenteurs d'homologations déposent un rapport annuel. La diapositive indique les chapitres pertinents des réglementations s'appliquant à chaque catégorie.

DIAPOSITIVE 22

La FDA inspecte à intervalles réguliers les établissements de sang et les fabricants de produits biologiques. Pendant une inspection, la FDA observe les opérations sur le site. Elle observe notamment la concordance des opérations et les rôles du personnel dans les procédures de fonctionnement standard, l'étiquetage des produits, le fonctionnement du matériel, des instruments et des systèmes informatiques ; elle observe aussi l'établissement lui-même, y compris la protection de la vie privée et le caractère suffisant des espaces. Pendant les inspections, les dossiers sont également étudiés, notamment la documentation sur l'assurance qualité, les dossiers sur la formation, les donneurs, les réactions, l'immunisation, les tests de maladies infectieuses, le contrôle qualité et le fonctionnement des produits.

DIAPOSITIVE 23

L'OBRR joue un rôle majeur dans l'élaboration d'une politique scientifique de supervision et de réglementation du sang. Le processus d'élaboration de politique passe en général par un processus de délibération publique à laquelle participe un comité d'examen scientifique externe.

L'un des principaux comités est le Comité consultatif sur les produits sanguins (Blood Products Advisory Committee – BPAC). Le BPAC se compose de scientifiques et de médecins qui conseillent la FDA sur les aspects scientifiques d'une politique.

Un autre comité conseille le secrétaire adjoint à la Santé. Il s'agit du Comité consultatif sur la sécurité et la disponibilité du sang (Advisory Committee on Blood Safety and Availability, ou ACBSA). Il se réunit environ une fois par trimestre. L'ACBSA examine également les questions scientifiques, mais sa portée est plus large, dans la mesure où il peut examiner les facteurs économiques et éthiques d'une décision de politique particulière. L'ACBSA conseille le secrétaire adjoint à la Santé.

Chaque fois que des questions de sang viennent au premier plan, des discussions substantielles ont lieu dans les agences de la santé publique. Ces questions sont souvent débattues au cours d'une conférence téléphonique mensuelle ou par des délibérations de plusieurs groupes de travail.

Les décisions finales en matière de politique sont souvent prises collectivement par les directeurs de toutes les agences pertinentes de la santé publique. Ce groupe forme le Blood, Organ and Tissue Safety Executive Committee (Comité exécutif sur la sécurité du sang, des organes et des tissus), ou BOTSEC.

DIAPOSITIVE 24

Les domaines actifs des politiques comprennent par exemple :

- le plan d'action contre la grippe pandémique et plan d'intervention d'urgence ;
- les tests des donneurs et les tests de confirmation pour les agents émergents ;
- la réduction des pathogènes pour les composants sanguins ;
- les tests de comportement des donneurs dans le cadre des tests d'acides nucléiques (NAT) ;
- ainsi que la biovigilance.

DIAPOSITIVE 25

Le CBER a un site Web très actif, qui couvre les sujets illustrés sur cette diapositive et nombre d'autres sujets.

DIAPOSITIVE 26

D'autres sites Web utiles relatifs à la réglementation sur le sang et à la science comprennent notamment :

- l'AABB, la principale organisation américaine des banques du sang ;
- le Department of Health & Human Services, Blood Safety and Availability Committee ;
- les Centers for Disease Control ;
- et le National Heart, Lung and Blood Institute.

DIAPOSITIVE 27

Ceci conclut la présentation « Réglementations de la FDA sur le sang et les composants sanguins aux États-Unis ».

Nous souhaitons remercier les personnes qui ont contribué à son élaboration.
Merci.