

## Regulación de la Sangre y los Componentes Sanguíneos en los Estados Unidos por la FDA

### DIAPOSITIVA 1

Esta presentación revisará la regulación de la sangre y los componentes sanguíneos en los Estados Unidos por la FDA.

### DIAPOSITIVA 2

El Centro para la Evaluación e Investigación de los Productos Biológicos (Center for Blood Evaluation and Research, o "CBER") de la FDA, revisa varios tipos diferentes de solicitudes reguladoras con respecto a la sangre y a los componentes sanguíneos o hematológicos. Esto incluye las solicitudes de licencias para productos biológicos, llamadas BLA por sus siglas en inglés, que representan la vía reguladora para los componentes sanguíneos. El proceso regulador de las BLA también aplica a los fármacos biológicos tales como productos fraccionados del plasma.

La Oficina de Investigación y Revisión Hematológica (Office of Blood Research and Review, "OBRR") también regula los dispositivos de diagnóstico in-vitro usados para evaluar la sangre recolectada, y lo hace también usando la vía reguladora de la BLA. La revisión de estos dispositivos como licencias biológicas permite al CBER aplicar un nivel más alto de supervisión manufacturera, incluyendo la realización de pruebas de liberación de lotes e inspecciones previas a la concesión de la licencia. Esta vía reguladora aplica a las pruebas de detección de enfermedades infecciosas para la evaluación de la sangre, así como también a reactivos de agrupamiento y tipificación fenotípica.

### DIAPOSITIVA 3

La vía reguladora para las Solicitudes de Fármacos Nuevos (New Drug Applications), o NDAs, por sus siglas en inglés, es la más comúnmente usada dentro del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos, (Center for Drug Evaluation and Research, o "CDER").

Dentro de la Oficina de Sangre, se revisan varias solicitudes NDA cada año, involucrando en su mayoría a soluciones usadas para la recolección de sangre, tales como anticoagulantes y soluciones nutritivas de células rojas. Interesantemente, una bolsa de sangre que no tiene ninguna solución adentro se regula como un dispositivo. Si la bolsa contiene una solución, entonces es un producto combinado de fármaco y dispositivo, pero se regula como un fármaco.

### DIAPOSITIVA 4

La OBRR revisa dispositivos tanto Clase Dos como Clase Tres. Los dispositivos Clase Tres en la OBRR incluyen pruebas diagnósticas para el VIH reguladas como aprobaciones previas al lanzamiento al mercado, llamadas PMAs por sus siglas en inglés. Por razones históricas, éstas son revisadas por la OBRR en vez de por el Centro para Dispositivos y Salud Radiológica (Center for Devices and Radiologic Health, o "CDRH").

A la fecha en que se desarrollaron pruebas diagnósticas para el VIH por primera vez, gran parte de la experticia para el VIH dentro de la FDA estaba concentrada en proteger el suministro sanguíneo.

### DIAPOSITIVA 5

Los dispositivos Clase Dos se conocen como "510(k)s" reflejando la cita reguladora aplicable en el Código de Reglamentos Federales, o CFR por sus siglas en inglés.

Estos dispositivos incluyen Software de Computadora de Establecimientos Hematológicos, comúnmente conocidos como BECS, por sus siglas en inglés, que se usan para operar el proceso manufacturero dentro de un centro hematológico o sanguíneo. Otros dispositivos 510(k) en la OBRR incluyen máquinas de aféresis, calentadores de sangre, y kits de prueba de antígenos leucocitarios humanos, o HLA por sus siglas en inglés.

#### DIPOSITIVA 6

La OBRR revisa varios tipos de estudios de investigación previos a la comercialización. El proceso de nuevo fármaco experimental, o IND por sus siglas en inglés, se usa para autorizar la administración a humanos de un fármaco o producto biológico en apoyo a una presentación para licencia o para un nuevo fármaco. Tales productos sólo pueden transportarse de estado a estado o fuera del país, si cuentan con un número de licencia o un número de IND.

Una Exención de Dispositivo Experimental, o IDE por sus siglas en inglés, es la vía investigativa equivalente para apoyar el uso de dispositivos experimentales en seres humanos que proporciona datos para apoyar una futura presentación de un dispositivo Clase Dos o Clase Tres.

#### DIPOSITIVA 7

Dentro de los Estados Unidos, hay aproximadamente ocho millones de donantes voluntarios cada año que contribuyen a nuestro suministro de sangre. Según los reglamentos de la FDA, es legal pagarle a un donante por la recolección de sangre entera.

Sin embargo, esa unidad necesita ser etiquetada como proveniente de un donante pagado. En términos prácticos, por motivos de responsabilidad, los hospitales eligen no usar productos etiquetados como provenientes de un donante pagado. De estos ocho millones de donantes, hay aproximadamente quince millones de donaciones de sangre por año, de las cuales virtualmente todas son procesadas en componentes sanguíneos individuales, tales como glóbulos rojos, plaquetas y plasma. Aproximadamente 5 por ciento del público elegible dona todos los años. Una tendencia a la alza o a la baja de uno a dos décimos de un punto porcentual puede influenciar enormemente el suministro de sangre.

En general, los Estados Unidos recolecta lo que se necesita para mantener un suministro de sangre suficiente. Si bien todavía se observan casos de escasez de sangre durante el verano y las fechas decembrinas, generalmente no llegan a alcanzar proporciones graves, y el público por lo general responde muy generosamente a los llamados para donantes de sangre adicionales.

#### DIPOSITIVA 8

La sangre entera se procesa en glóbulos rojos, plaquetas aleatorias de donantes, y plasma fresco y congelado. El plasma de una unidad de sangre entera que no se use para terapias de transfusión, se puede convertir en plasma recuperado, y se puede usar para más procesamiento y convertirlo en productos derivados del plasma. La recolección automatizada de sangre por medio de la aféresis produce glóbulos rojos, plaquetas, y otros

productos celulares en combinaciones diseñadas para maximizar el valor de cada donación.

#### DIPOSITIVA 9

Actualmente, dentro de los Estados Unidos, la Cruz Roja Americana – que opera 36 Regiones, pero es titular de una sola licencia para la recolección de sangre – recolecta aproximadamente el 45 por ciento del suministro sanguíneo de los Estados Unidos. *America's Blood Centers*, compuesta de centros sanguíneos individuales con licencia, recolecta un 45 por ciento adicional del suministro nacional de sangre. El 10 por ciento restante se recolecta en instalaciones militares y hospitales.

Típicamente, los hospitales no transportan sangre. Por lo tanto, a menudo se encuentran inscritos con la FDA para la recolección de sangre, pero por lo general no cuentan con licencia para el transporte interestatal de productos hematológicos.

#### DIPOSITIVA 10

El plasma fuente también es un componente sanguíneo importante en los Estados Unidos. La mayoría del plasma fuente en los Estados Unidos proviene de donantes pagados. En contraste con las recolecciones de sangre entera, estas unidades, según los Reglamentos Federales, no se etiquetan como recolectados de donantes pagados. En parte, esto se debe a que todo el plasma fuente se usa exclusivamente para otros usos manufactureros.

Este proceso manufacturero incluye varios pasos manufactureros coincidentes, que eliminan o inactivan la mayoría de los patógenos.

#### DIPOSITIVA 11

La declaración de misión de la Oficina de Investigación y Revisión Hematológica es asegurar la seguridad, pureza y efectividad de la sangre y los productos sanguíneos usados para la prevención, el diagnóstico, y el tratamiento de enfermedades, trastornos o lesiones humanas.

La OBRR no sólo lleva a cabo revisiones reguladoras, sino que también diseña muchas de las políticas relacionadas con el uso de productos regulados por el CBER.

Por ejemplo, si la Oficina revisa una nueva prueba de evaluación de la sangre, no sólo se revisa el desempeño de esa prueba, sino que el CBER también define las políticas sobre cómo los fabricantes de sangre deben usar esas pruebas.

#### DIPOSITIVA 12

Esta diapositiva indica la amplia gama de funciones reguladoras realizadas por la OBRR. Éstas incluyen establecer las políticas y estándares reguladores y revisar las aplicaciones reguladoras bajo los reglamentos de cargos o costos para usuario.

La Oficina también revisa los protocolos de liberación de lotes para cualquier producto que regula y, en algunos casos, de hecho lleva a cabo pruebas de laboratorio para la liberación de lotes de ciertos productos.

El personal de la OBRR participa en inspecciones relacionadas con los productos regulados por la OBRR, incluyendo inspecciones antes y después del lanzamiento al

mercado. Si se descubre que un producto tiene un problema que pudiera amenazar la salud pública, la OBRR lleva a cabo investigaciones del producto. Los médicos de la OBRR con frecuencia también proporcionan evaluaciones de riesgos para la salud de cualquier observación inesperada relacionada con un producto.

Todo este trabajo se realiza en estrecha colaboración con otras oficinas de la FDA. Éstas incluyen: La Oficina de Asuntos Reguladores (Regulatory Affairs, o “ORA”); la Oficina de Cumplimiento y Calidad de los Productos Biológicos (Office of Compliance and Biologics Quality, o “OCBQ”; y nuestra Oficina Legal (Office of Chief Counsel, o “OCC”).

La OBRR también tiene un programa muy activo de investigaciones relacionadas con la misión y planificación proactiva para emergencias, tales como terrorismo, pandemias de influenza, y desastres naturales o causados por el hombre.

La OBRR cuenta con científicos de investigación de primera clase en los laboratorios. Estos científicos hacen presentaciones científicas y procuran colaboraciones alrededor del mundo. La OBRR también realiza visitas no de inspección en el sitio de algunos de los fabricantes regulados bajo un programa del Centro, y como un mecanismo para observar personalmente el proceso manufacturero en un entorno informal.

#### DIPOSITIVA 13

A la fecha en que se preparó esta presentación, había dentro de la Oficina aproximadamente 192 empleados a tiempo completo, y de 20 a 30 contratistas que servían como investigadores adjuntos o empleados temporales. La estructura incluye la División de Solicitudes Sanguíneas (Division of Blood Applications), que maneja gran parte del proceso de revisión reguladora, y la División de Enfermedades Emergentes y Transmitidas por Transfusiones (Division of Emerging and Transfusion-Transmitted Diseases, o “DETTD”) que revisa los productos usados para la detección de enfermedades infecciosas, y realiza la liberación de lotes de estos productos. La División de Hematología (Division of Hematology) regula una amplia gama de productos hematológicos, y como la DETTD, mantienen un programa de investigación muy activo.

#### DIPOSITIVA 14

Las Cinco Capas de Seguridad Sanguínea (Five Layers of Blood Safety) componen el modelo usado para mantener la seguridad de la sangre. Estas capas se traslapan, como las capas de una cebolla, de modo que si una capa falla, entonces todavía quedarían protecciones para ayudar a mantener el suministro de sangre seguro.

Estas cinco capas incluyen: uno, la selección de donantes idóneos por medio de la educación de donantes y la evaluación de detección de factores de riesgo; dos, el uso de registros de aplazamiento para identificar donaciones no idóneas; y tres, pruebas de detección de enfermedades infecciosas realizadas a las unidades de sangre donadas. Estas pruebas involucran pruebas de anticuerpos y de ácido nucleico para el VIH y el VHC, pruebas de detección del antígeno HBS, pruebas de anticuerpos para el virus linfotrópico de células T Humano, pruebas para la sífilis, y pruebas para el virus del Nilo Occidental. La cuarta capa de seguridad sanguínea es la cuarentena de la sangre hasta que todos los resultados de las pruebas estén disponibles y se sepa que son negativos. El paso final es monitorear, investigar, y adoptar acciones correctivas para abordar cualquier error o

accidente en el proceso manufacturero, y la investigación de reacciones adversas en los receptores del producto.

#### DIAPOSITIVA 15

La Oficina ayuda a definir los estándares de los productos los cuales publica tanto en reglamentos como en documentos de orientación. Las Buenas Prácticas de Manufactura Actuales (Current Good Manufacturing Practices, o “CGMP”), son un mecanismo importante para asegurar el control manufacturero por medio de la validación de procesos, el etiquetado, la realización de pruebas de control de calidad, la capacitación de empleados, y la realización de auditorías.

Las pruebas de liberación de lotes para evaluaciones sanguíneas ocurren para asegurar que los productos que son realmente producidos para la distribución pública cumplan con los mismos estándares que los productos que fueron originalmente aprobados.

#### DIAPOSITIVA 16

La Ley de Servicios de la Salud Pública (Public Health Service Act, o Ley PHS), y la Ley de Alimentos, Fármacos y Cosméticos (Food and Drug and Cosmetics Act, o Ley FD&C), son piezas legislativas importantes promulgadas por el Congreso que autorizan el trabajo de la FDA. Ambas leyes aplican a la regulación de la sangre, porque los componentes sanguíneos son regulados tanto como productos biológicos y como fármacos que requieren de licencia.

La Ley FD&C es frecuentemente modificada por el Congreso. Algunas de las enmiendas recientes incluyen los programas de cargo para usuarios de fármacos recetados, o PDUFA por sus siglas en inglés, cargo para usuarios de dispositivos médicos, o MDUFA por sus siglas en inglés, y más recientemente, la Ley de Enmiendas de la Administración de Alimentos y Fármacos (Food and Drug Administration Amendments Act, o “FDAAA”), la cual aumentó la autoridad de la FDA de llevar a cabo vigilancia de seguridad después de la comercialización.

Los reglamentos son escritos por la FDA y publicados en el CFR. Un reglamento que es único para la sangre reconoce la importancia de la disponibilidad de sangre, y permite varianzas de otros reglamentos para sostener el suministro sanguíneo.

Por ejemplo, si un proceso determinado relacionado con la fabricación de una unidad de sangre necesita ser alterado debido a un desastre natural, como el uso de una instalación de almacenamiento diferente, un centro hematológico puede solicitar a la FDA una excepción al procedimiento de costumbre. Si se determina que es un cambio seguro, la FDA a menudo ofrecerá flexibilidad para sostener el suministro local de componentes sanguíneos.

#### DIAPOSITIVA 17

Los capítulos del CFR relacionados con los productos biológicos en los reglamentos de la FDA incluyen:

- Capítulo 600 que cubre las consideraciones generales.
- Capítulo 601 – Asuntos relacionados con las licencias.
- Capítulo 606 – Buenas Prácticas de Manufactura Actuales.

Se pueden encontrar buenas prácticas de manufactura adicionales en los Capítulos 210 y 211.

- Capítulo 607 - Registro.
- Capítulo 610 – Estándares generales de productos biológicos.
- Y, Capítulo 640, que trata de estándares adicionales para la sangre y los productos sanguíneos.

#### DIAPOSITIVA 18

Los documentos de orientación son el medio más importante usado por la Oficina de Sangre para regular los productos sanguíneos. Las políticas y procedimientos operativos estándar también se mantienen a nivel del CBER y la OBRR.

#### DIAPOSITIVA 19

La concesión de licencias es un concepto único proporcionado por la Ley de Servicios de la Salud Pública para la regulación de los productos biológicos. El reglamento establece que ninguna persona puede introducir o entregar para ser introducido al comercio interestatal, un producto biológico, a menos que haya una licencia para producto biológico en efecto, y cada cargamento final empacado debe estar claramente marcado. La ley dispone los requisitos para la aprobación, suspensión y revocación de licencias específicas.

En esencia, una licencia estipula que un producto biológico es seguro, puro, potente y eficaz, y que la instalación donde se produjo el producto cumple con estándares de CGMP, y está sujeta a inspecciones.

#### DIAPOSITIVA 20

La concesión de licencias significa varias cosas. Significa la aprobación de un producto y una instalación por parte de la FDA. Permite el transporte interestatal de productos para el comercio – es decir, para la venta, negociación o intercambio para introducción, o entrega para la introducción al comercio interestatal. El número de licencia debe aparecer en la etiqueta de los productos aprobados. Y el certificado de la licencia debe exhibirse en la instalación que recibió la licencia.

De 85 a 90 por ciento de los productos sanguíneos se preparan en instalaciones con licencia. La concesión de licencias es importante, particularmente en la comunidad hematológica, ya que significa la aprobación del producto por parte de la FDA. La etiqueta del producto indica el número de la licencia, permitiendo así el transporte interestatal, y ayuda a asegurar que los componentes sanguíneos que se transportan por todo el país satisfagan un estándar de seguridad y efectividad adecuado.

#### DIAPOSITIVA 21

Las licencias existentes pueden ser modificadas. Existen tres categorías por medio de las cuales se pueden reportar cambios. La categoría depende del potencial del cambio de tener un efecto adverso sobre el producto.

Las categorías son:

- El Suplemento de Aprobaciones Anteriores, (Prior Approval Supplement, o “PAS”);
- El suplemento de cambios que entran en efecto en 30 días, conocido como “CBE-30”.
- El suplemento de Cambios en Progreso (Changes-Being-Effectuated Supplement, o CBE);

y

- El Informe Annual (Annual Report, "AR").

Un informe anual es presentado por todos los titulares de licencias cada año. Las secciones relevantes en los reglamentos para cada tipo se indican en esta diapositiva.

#### DIAPOSITIVA 22

Los establecimientos sanguíneos y fabricantes de productos biológicos son inspeccionados por la FDA a intervalos regulares. Durante una inspección, la FDA observa las operaciones en el sitio. Esto incluye observar la verdadera concordancia con los procedimientos de operación estándar en términos operacionales y de los roles del personal; el etiquetado del producto; la operación de los equipos, instrumentos, y sistemas de computación; y la instalación física en general, incluyendo consideraciones de privacidad y suficiencia de espacio. Durante las inspecciones, también se revisan los registros, incluyendo documentos relacionados con la Garantía de la Calidad, registros concernientes a la capacitación, donantes, reacciones, inmunizaciones, pruebas de detección de enfermedades infecciosas, Control de Calidad, validación, y fabricación del producto.

#### DIAPOSITIVA 23

La OBRR juega un papel importante en el desarrollo de políticas basadas en la ciencia relacionadas con la supervisión y regulación de la sangre. El proceso de desarrollo de políticas por lo general atraviesa por un proceso de deliberación pública que involucra a un comité externo de revisión científica.

Uno de los comités más importantes es el Comité Asesor para Productos Sanguíneos (Blood Products Advisory Committee, o "BPAC"). El BPAC está compuesto de científicos y médicos, que asesoran a la FDA sobre los aspectos científicos de una política.

Un comité adicional asesora al Secretario Adjunto para la Salud. Se llama Comité Asesor sobre la Seguridad y Disponibilidad de la Sangre (Advisory Committee on Blood Safety and Availability, o "ACBSA"). Este comité se reúne aproximadamente cada trimestre durante el año. El ACBSA también considera asuntos científicos, pero tiene un alcance más amplio en el sentido de que puede considerar los aspectos económicos y éticos de una decisión de política en particular. El ACBSA asesora al Secretario Adjunto para la Salud.

Cada vez que asuntos relacionados con la sangre vienen a colación, hay un debate sustancial dentro de las agencias de Servicios de la Salud Pública. Estos asuntos son frecuentemente debatidos en una conferencia telefónica mensual, o por medio de discusiones de varios grupos de trabajo.

Las decisiones de políticas definitivas con frecuencia son colectivamente consideradas por los líderes de todas las agencias relevantes de Servicios de la Salud Pública. El grupo se conoce como el Comité Ejecutivo de Seguridad de la Sangre, los Órganos y los Tejidos (Blood, Organ and Tissue Safety Executive Committee, o "BOTSEC").

#### DIAPOSITIVA 24

Ejemplos de áreas activas de política incluyen:

- Preparación contra pandemias y emergencias.
- Evaluación de donantes y pruebas confirmadoras para agentes emergentes.
- Reducción de patógenos para los componentes sanguíneos.

- Evaluación del comportamiento de donantes en la era de las pruebas de ácido nucleico, o NAT por sus siglas en inglés.
- Y, bio-vigilancia.

#### DIAPOSITIVA 25

El CBER tiene un sitio Web muy activo que abarca los temas mostrados en esta diapositiva y mucho más.

#### DIAPOSITIVA 26

Otros enlaces de Internet útiles relacionados con la regulación y ciencia de la sangre incluyen:

- AABB, la organización comercial americana para sangre más importante;
- El Comité de Seguridad y Disponibilidad de la Sangre (Blood Safety and Availability Committee) del Departamento de Salud y Servicios Humanos (Department of Health & Human Services);
- Los Centros para el Control de Enfermedades (Centers for Disease Control); y
- El Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (National Heart, Lung and Blood Institute).

#### DIAPOSITIVA 27

Esto concluye la presentación, "Regulación de la Sangre y los Componentes Sanguíneos en los Estados Unidos por la FDA".

En esta oportunidad quisiéramos reconocer a todos aquellos que contribuyeron a su desarrollo. Gracias.