

Diagnósticos In Vitro de Análisis de Sangre (OBRR)

DIAPOSITIVA 1

Esta presentación tratará sobre los Diagnósticos In Vitro (o IVDs, por sus siglas en inglés) de Análisis de Sangre.

DIAPOSITIVA 2

Para la seguridad hematológica en los Estados Unidos, esta diapositiva muestra lo que se conoce como las “cinco capas de la seguridad” relacionadas con la recolección. Primero están los criterios de selección de donantes. Segundo es el uso de registros que evitarían el uso de recolecciones extraídas de donantes anteriormente determinados como no aptos, rastreando a los donantes después de haber sido examinados. Tercero es el análisis de laboratorio para detectar marcadores de enfermedades infecciosas. Cuarto es poner las recolecciones en cuarentena pendiente la determinación de si los donantes son aptos o no. Y finalmente, monitorear e investigar cualquier evento adverso para asegurar respuestas apropiadas y acciones correctivas. Esta presentación se concentrará en el número tres – análisis de laboratorio para detectar marcadores de enfermedades infecciosas.

DIAPOSITIVA 3

Si usted está involucrado en la evaluación preliminar de donantes de sangre, existen dos tipos de análisis básicos. Hay pruebas de evaluación preliminar de donantes, que típicamente son inmunoensayos. Éstos podrían ser inmunoensayos de enzimas o más recientemente, los inmunoensayos quimioluminescentes que han salido al mercado, que detectan anticuerpos al VIH, al virus linfotrópico de células T humano (VLTH), al virus de la hepatitis B (VHB) y al virus de la hepatitis C (VHC). También hay pruebas que detectan proteínas del VIH y del VHB, por ejemplo, con antígenos de superficie de hepatitis B, pruebas que han jugado un papel muy importante en la seguridad hematológica, y pruebas que detectan el ácido nucleico del VIH, VHB, VHC y del Virus del Nilo Occidental o las llamadas pruebas de ácido nucleico (o NAT, por sus siglas en inglés).

También existen pruebas complementarias. Las pruebas de evaluación preliminar le darán una idea preliminar sobre si alguien es positivo o no [a cierto virus]. Cada una de estas pruebas típicamente tiene que ser confirmada por un análisis adicional más específico. Éstos serán los análisis complementarios y se tratan de cosas tales como Western blots, pruebas de inmunotransferencia recombinante (o RIBAs), ensayos de quimioluminescencia, y nuevamente, éstos se usarían para la confirmación de resultados repetidamente reactivos de pruebas de evaluación preliminar.

DIAPOSITIVA 4

Las pruebas que se usan para evaluar preliminarmente a los donantes de sangre atraviesan un proceso de acreditación u obtención de licencia. Estas solicitudes de licencias son revisadas en, y las políticas para su uso son establecidas por el Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (Center for Biologics Evaluation and Research, o “CBER”). Ellas son diagnósticos in vitro con una indicación para el análisis de sangre o de componentes sanguíneos destinados para transfusiones o para mayor procesamiento. Ellas atraviesan un proceso de obtención de licencia y se llaman productos biológicos con licencia. Si bien no vamos a tocar los reglamentos y leyes para esto, el término es realmente “con licencia” (licensed), a diferencia de “dispositivos aprobados” (cleared devices). El proceso 5-10(k) es otra forma de introducir productos al mercado. Por

lo general se requiere de una revisión menos rigurosa y típicamente los instrumentos de software y materiales de control externo usados para la evaluación preliminar de donantes de sangre atraviesan por el proceso 5-10(k). A éstos se les conoce como dispositivos aprobados.

DIAPPOSITIVA 5

El camino para la obtención de la licencia. Antes de realizar los estudios clínicos, hay una serie de eventos que ocurren.

El CBER se reúne con los patrocinadores para dejarles saber lo que se requiere para obtener la licencia de una prueba, para que el CBER pueda intentar obtener la mejor información desde un principio. Luego ellos presentan un documento formal que permitiría usar la prueba en ensayos clínicos para generar datos de desempeño.

DIAPPOSITIVA 6

Quizás estén familiarizados con la solicitud de nuevo fármaco experimental, o IND, por sus siglas en inglés. Es posible que sea un poco confuso porque el CBER no está lidiando con un fármaco en este caso, sino más bien con un dispositivo. Aun así, el uso del término aplica a este caso. El mismo permite comercializar o vender el dispositivo a investigadores atravesando las fronteras estatales con el fin de llevar a cabo una investigación. Eso es en gran medida lo que la FDA hace. Las leyes federales controlan el comercio interestatal, por lo que no se permitirá usar el dispositivo en ensayos clínicos a menos que cuente con este permiso formal de la FDA.

De lo contrario, el investigador estaría infringiendo la ley. Esta diapositiva muestra el Contenido de una IND y lo que se espera. Existe una serie de componentes diferentes que se encuentran detallados en el reglamento. Los productos biológicos se encuentran cubiertos en el Código de Reglamentos Federales, o CFR, parte 21, en los 600s.

Los contenidos de una IND serían un plan de investigación y un protocolo detallado. El protocolo es crítico en la IND. El CBER necesita entender exactamente lo que los investigadores estarán haciendo, y los investigadores necesitan saber exactamente lo que ellos mismos van a estar haciendo. La información de los investigadores incluye quién estará realizando el ensayo, y otras cosas tales como las declaraciones de divulgación económica de los investigadores, y aprobaciones de la Junta de Revisión de Investigación (o IRB, por sus siglas en inglés). Esto es crítico para asegurar de que se atendieron la seguridad y los derechos del sujeto de investigación, así como también los documentos de consentimiento informado.

Otros contenidos de una IND incluyen información limitada sobre la fabricación del dispositivo, de modo que el CBER tenga una idea de lo que se trata el dispositivo y cómo funciona. Y cualquier experiencia previa que pueda dar al CBER una idea de si de hecho hace lo que se supone que debe hacer.

Se presentan informes anuales de Nuevos Fármacos ante el CBER para mostrar cómo se ha usado el dispositivo en el último año, cuántos dispositivos se han usado, y cualquier hallazgo significativo que haya resultado del uso del dispositivo.

DIAPOSITIVA 7

Existen dos acciones que se pueden adoptar con una IND una vez recibida. La primera acción es permitir que la IND proceda. Esto quiere decir que los estudios clínicos pueden proceder según lo especificado en la IND. En realidad, el CBER no “aprueba” las INDs.

Sin embargo, si existen inquietudes sobre la seguridad de los pacientes, o si los estudios que se proponen serán insuficientes para apoyar la aprobación de la prueba, el CBER puede colocar la IND en espera o suspensión clínica. El CBER debe responder dentro de treinta días si la IND ha de ser suspendida.

DIAPOSITIVA 8

Después de que se han realizado estudios bajo la IND, se presenta una solicitud con el CBER para permitir comercializar la prueba. A esto se le conoce como una solicitud de licencia para productos biológicos (biologics license application, o “BLA”). Esto conlleva a la emisión de una licencia para que una instalación fabrique un producto.

Los instrumentos de software están cubiertos por el proceso 5-10(k), conocido también como proceso de notificación previa al lanzamiento al mercado. La palabra de moda, o hito o punto de referencia para esto es “equivalencia sustancial”. Esto significa que es sustancialmente equivalente a algo que ya ha estado en el mercado o algo que fue comercializado antes de 1976.

DIAPOSITIVA 9

Contenidos de una BLA. El CBER espera ver datos clínicos que muestren que el kit de prueba cumple con sus requisitos prescritos de seguridad y eficacia. Para las pruebas de evaluación preliminar de donantes de sangre, esto incluiría datos clínicos provenientes de sitios de uso previsto. Esto es importante porque el CBER desea saber qué tan bien se desempeña esta prueba en precisamente el tipo de sitio donde se usaría, que por lo general sería en un banco de sangre.

El CBER espera que se conduzcan ensayos en una amplia área geográfica. Se espera que los datos provengan principalmente de los Estados Unidos porque, nuevamente, es allí donde la prueba ha de usarse. Con el uso de múltiples lotes de kits para demostrar que la prueba es fabricada con calidad consistente y que habrá una serie de puntos de datos para evaluar la sensibilidad y especificidad, los cuales son dos de los números con los que típicamente se tiene que tratar.

El CBER también procura que haya estadísticos en los comités de revisión para estos productos, para asegurar de que los números y estadísticas estén correctos y que apoyen las afirmaciones de seguridad y eficacia.

También durante el transcurso del ensayo clínico, se realizan pruebas en paralelo con otras pruebas con licencia o aprobadas, a fin de que se tomen decisiones clínicas basadas en la prueba que ya ha recibido licencia, en lugar de usar una prueba experimental o de investigación donde los resultados podrían ser incorrectos. Ese es el objeto del estudio de investigación, determinar qué tan bien funciona realmente esta prueba. Con pruebas que son las primeras de su tipo, existen algunas condiciones especiales que el CBER aplica.

DIAPOSITIVA 10

En términos de los contenidos, el CBER también busca lo que se llama datos no clínicos, para mostrar nuevamente que el producto fabricado cumple con sus requisitos prescritos para seguridad, pureza y potencia. Esto es para determinar la sensibilidad y especificidad analítica relativas comparadas nuevamente con una prueba que ya cuenta con licencia.

Algunos ejemplos del tipo de datos que el CBER busca son paneles de seroconversión, paneles de dilución, el efecto de sustancias potencialmente interferentes o trastornos médicos no relacionados, para ver si cualquiera de estas condiciones podría interferir con la capacidad de la prueba de arrojar una respuesta correcta.

Por ejemplo, ¿alguien infectado con el virus de hepatitis B daría un resultado falso positivo o falso negativo a una prueba de VIH? Si ese es el caso, esa limitación debe especificarse en el prospecto del paquete.

DIAPOSITIVA 11

El CBER espera que la BLA proporcione una descripción completa de los métodos de manufactura. Esto incluye todos los procedimientos estándar de operación para la fabricación de este kit de prueba, así como también registros de lotes, que sería un registro para tres lotes de kits fabricados, para demostrar que la fabricación es consistente.

El CBER espera ver datos de estabilidad, todas las etiquetas, prospectos, envases, y materiales promocionales y publicitarios – todo lo que tenga que ver con esta prueba. El CBER necesita ver esta información desde el principio para asegurarse de que la prueba funciona, y de que puede producirse consistentemente.

DIAPOSITIVA 12

Como parte del proceso de pre aprobación, se realizan inspecciones de las plantas manufactureras. Esto es para evaluar la adherencia no sólo a las buenas prácticas de manufactura, sino también al reglamento de sistemas de calidad (o QSR, por sus siglas en inglés), que es una parte diferente del Código de Reglamentos Federales. Específicamente, el QSR se encuentra en la sección 820 del Título 21 del Código de Reglamentos Federales (21 C.F.R.).

El QSR requiere información sobre sistemas de calidad para dispositivos, incluyendo diagnósticos in vitro. Durante el proceso de inspección, el CBER evalúa el proceso y los procedimientos de manufactura.

El CBER espera ver el producto siendo fabricado durante la inspección, para que el CBER pueda observar si todo se está haciendo debidamente. El CBER observa los registros y la contabilidad, los controles de diseño, y los procedimientos de acciones correctivas y preventivas de la planta manufacturera, cuando ha habido desviaciones y problemas, para asegurarse de que han sido adecuadamente abordados.

Los controles de diseño es algo de lo que quizás no hayan oído antes. Esto es parte del Reglamento de Sistemas de Calidad. Los controles de diseño son un proceso formal por medio del cual la calidad es incorporada en el producto. Entre otros requisitos, se necesita mantener un archivo de los antecedentes del diseño para documentar todos los cambios hechos al producto. Los Controles de Diseño siguen el ciclo de vida del producto desde su

iniciación, o desde la idea que generó los productos, hasta el proceso de desarrollo, y finalmente hasta el punto donde se transfiere de la investigación a la fabricación.

DIAPOSITIVA 13

Otro tipo de inspección es el monitoreo de las investigaciones biológicas, o BIMO, por sus siglas en inglés. El objeto del BIMO no es observar el proceso de manufactura, sino observar los ensayos clínicos. Esto es para asegurar que la calidad e integridad de los datos presentados a la FDA en apoyo de la BLA sean adecuadas, y para asegurar que los derechos de los sujetos de investigación humanos estén protegidos, por lo que el BIMO se enfoca en los ensayos clínicos propiamente dichos en el sitio donde se éstos se llevan a cabo.

Los inspectores de la FDA irán a los sitios donde se llevan a cabo los ensayos clínicos y realizarán auditorías de los datos, investigarán quejas, ofrecerán respuestas a preguntas sobre buenas prácticas de manufactura, y ayudarán a evaluar las inquietudes sobre integridad de los datos. Ha habido una serie de situaciones en las que los datos se han visto comprometidos por medio de prácticas no apropiadas.

DIAPOSITIVA 14

Veamos lo que ocurre después de la obtención de la licencia. Esto cubrirá cambios hechos a las pruebas por los fabricantes, el proceso de liberación de lotes, las inspecciones bienales, respuestas a quejas, y programas de monitoreo.

DIAPOSITIVA 15

En lo que respecta a la liberación de lotes, el CFR establece que ningún lote de un producto con licencia será liberado por el fabricante antes de concretar las pruebas para determinar la adherencia a los estándares aplicables a dicho producto. He aquí lo que eso significa.

DIAPOSITIVA 16

Una compañía presentará al CBER un lote del kit de prueba junto con un protocolo, el cual es un resumen de los resultados de sus propias pruebas. El CBER revisa el protocolo y examina el lote usando paneles de liberación de lotes. El CBER pone esos paneles a la disposición de los fabricantes, para que éstos puedan realizar pruebas preliminares antes de enviar sus lotes para asegurarse de que sus pruebas están correctamente preparadas, y que las pruebas están funcionando

DIAPOSITIVA 17

En la mayoría de los casos, todos los lotes de kits deben someterse a pruebas en la FDA antes de su liberación, aunque existen situaciones en las que los lotes pueden colocarse bajo vigilancia, y no cada uno de los lotes tiene que ser examinado. Por lo general, los kits de prueba de análisis de sangre de donantes no se colocan bajo vigilancia, porque es necesario que cada lote de kits usado para el análisis de donantes pase las pruebas de panel.

DIAPOSITIVA 18

Esta diapositiva muestra los paneles usados para la liberación de lotes. Existen paneles de anticuerpos para VIH-1 y VIH-2, paneles de anticuerpos para VLTH-1 y VLTH-2, paneles para antígenos de superficie de hepatitis B, paneles para el virus de la hepatitis C, y

también paneles para las pruebas NAT, que incluyen ARN del VIH, ARN del VHC, y ARN del virus del Nilo Occidental.

DIAPOSITIVA 19

También existe una serie de paneles en desarrollo según evoluciona el panorama. Hay agentes emergentes que se están desarrollando, y hay subtipos de los que hay que estar conscientes. Los paneles deben ser capaces de registrar esos subtipos.

Así pues, se han desarrollado un panel de ARN de un subtipo del VIH, así como también un panel de ADN del VHB. Éstos aun no han sido implementados, pero ahora la FDA cuenta con un par de NATs del VHB. También hay un panel de anticuerpos para el T. cruzi.

DIAPOSITIVA 20

Algunos otros aspectos de las actividades posteriores a la aprobación incluyen las inspecciones bienales, que son inspecciones que se realizan cada 2 años. Cuando surgen problemas, la FDA tiene la capacidad de realizar inspecciones con mayor frecuencia. Éstas se conocen como inspecciones “con causa”. Se pueden emitir cartas de advertencia o cartas sin título, y se puede procurar entablar acciones judiciales, incluyendo medidas cautelares y embargos. En definitiva, la FDA puede suspender o revocar la licencia si cree que la compañía no está cooperando y está ofreciendo un producto que constituye una amenaza a la salud pública.

También se puede realizar una retirada del producto del mercado. La retirada es voluntaria por parte del fabricante. Esto se haría para hacer efectiva la responsabilidad del fabricante de proteger la salud pública con respecto a sus propios productos. Por lo general, los fabricantes son bastante buenos implementando retiradas de productos si la FDA les informa sobre algún problema, o si ellos mismos se enteran del problema por su cuenta.

DIAPOSITIVA 21

Un rápido comentario sobre software e instrumentos. Como se mencionó antes, éstos pueden presentarse por separado en lo que se conoce como un 5-10(k), o se pueden presentar como parte de la BLA, a fin de que el sistema de prueba completo pueda revisarse. El CBER prefiere que se incluya los instrumentos como parte de la BLA completa. Esto permite observar el sistema completo. Igualmente, cualquier cambio que se haga al instrumento, o cambios hechos al ensayo, son fáciles de evaluar en el contexto del sistema completo, en vez de en el contexto de instrumento versus prueba, y coordinar esas revisiones.

DIAPOSITIVA 22

Concluyamos con una discusión sobre las pruebas requeridas en los Estados Unidos, algunas de las pruebas con licencia ya disponibles, y finalmente, una evaluación de la efectividad del análisis/evaluación de donantes de sangre.

DIAPOSITIVA 23

El reglamento especifica que la sangre debe analizarse para detectar una serie de agentes, incluyendo los virus VIH-1 y VIH-2, VLTH-2, el virus de la hepatitis B, y el virus de la hepatitis C.

DIAPPOSITIVA 24

Las pruebas disponibles actualmente son anti VIH-1 solamente, anti VIH-1-2 solamente, pruebas combinadas para VIH-1 y VIH-2 juntos, y dos pruebas para detectar VIH-1, VIH-2 y VIH-1 del grupo O. El segundo de los ensayos para el VIH-1 del grupo O acaba de recibir su licencia aproximadamente a mitades de 2009.

Actualmente existen dos pruebas del VLTH-1-2. Hay, por supuesto, pruebas de antígeno de superficie de la hepatitis B, pruebas anti-HB core, anti-VHC, y un ensayo para anti-T. cruzi.

En términos de pruebas complementarias, hay pruebas complementarias para el VIH-1 y el VHC, y una serie de pruebas del ácido nucleico para el VIH-1, VHC, VHB y el Virus del Nilo Occidental. Una de las pruebas más recientes a la que la FDA concedió licencia detectará cinco agentes al mismo tiempo, el VIH-1 y 2, el VIH-1 del grupo O, la hepatitis B y la hepatitis C.

DIAPPOSITIVA 25

Esta gráfica da una idea del riesgo decreciente de infección viral por transfusiones. En 1983, antes de implementar los análisis, existía un riesgo de 1 en 100 de contraer VIH como resultado de una transfusión. En el eje X se encuentran los años, y luego los diferentes tipos de pruebas que comenzaron a aparecer. Los análisis de detección para el anticuerpo del VIH comenzaron entre 1984 y 1985. Uno puede ver que el riesgo comienza a disminuir gradualmente. En cierto punto aparece la prueba del antígeno P24 del VIH. La prueba de ácido nucleico apareció en 1999, y el riesgo continúa disminuyendo. Igual pasa con el VHB, en 1984 el riesgo era de aproximadamente 1 en 2000 a 1 en 3000. Con la implementación de un proceso de concesión de licencias y pruebas adicionales que eran más sensibles, el riesgo también comienza a disminuir. Existe una caída bastante dramática con la implementación de tecnologías nuevas.

DIAPPOSITIVA 26

Para poner algunos números alrededor de esto, uno puede ver que éste es el riesgo residual para la infección con VIH, infección con VHC, e infección con VHB usando pruebas de serología solamente, pruebas de ácido nucleico con muestras mezcladas, y pruebas de ácido nucleico de una sola unidad. Lo que se ve en amarillo y subrayado es el riesgo para el tipo de prueba que ahora se practica rutinariamente. Por ejemplo, las pruebas NAT de muestras mezcladas para el VIH se realizan rutinariamente, y así pues, el riesgo de infección con VIH en este momento es de cerca de 1 en 2 millones. Lo más probable es que el riesgo residual provenga de donaciones durante periodos silentes o periodos ventana antes de la aparición de algún ácido nucleico detectable. Para el VIH, el riesgo cae de 1 en 1.3 millones a 1 en 1.9 millones, o cerca de 1 en 2 millones. Por lo que existen ganancias a hacerse. Enfocándonos a las pruebas NAT de una sola unidad, el riesgo disminuiría aun más a 1 en 3 millones. La razón por la cual esto no está siendo rutinariamente utilizado actualmente es estrictamente debido a la tecnología. La misma aun no se ha adaptado.

Para el VHC, existe una ganancia muy dramática en términos de seguridad. Usando serología, el riesgo es de 1 en 230,000. Sin embargo, usando pruebas NAT de muestras mezcladas, que es ahora el estándar, el riesgo cae a 1 en 1.6 millones, con una ligera disminución en el riesgo cuando se utilizan pruebas NAT de una sola unidad.

Para el VHB, no hay una diferencia muy grande entre las pruebas de serología que se realizan actualmente, en comparación con pruebas NAT de muestras combinadas, donde el riesgo cae a 1 en 210,000. Pero el riesgo se corta a la mitad cuando se pasa a las pruebas NAT de una sola unidad. La implementación de pruebas NAT para el VHB ha sido un área interesante para la FDA, porque actualmente existen discusiones sobre si debería o no recomendarse la prueba NAT para el VHB como rutinaria para los donantes de sangre.

DIAPOSITIVA 27

Éste es un recuadro de todas las pruebas disponibles de análisis de donantes para la detección de agentes infecciosos que cuentan con licencia, y también un listado de pruebas diagnósticas para el VIH. Esta referencia también tiene hiperenlaces para la mayoría de las pruebas, que lo llevarán al prospecto del paquete, la carta de aprobación, y algunos otros materiales de revisión que formaron parte del proceso de concesión de la licencia para la prueba.

DIAPOSITIVA 28

Esto concluye la presentación, “Diagnósticos In Vitro de Análisis de Sangre”.

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