

## **La réglementation de la FDA sur le sang et les composants sanguins aux États-Unis**

### **DIAPOSITIVE 1**

Cette présentation passera en revue la réglementation de la FDA sur le sang et les composants sanguins aux États-Unis.

### **DIAPOSITIVE 2**

Au sein du Center for Biologics Evaluation and Research, le Office of Blood Research and Review, ou OBRR, est chargé d'assurer la sécurité, l'efficacité et la disponibilité des composants sanguins destinés à la transfusion et à la fabrication ultérieure ; des extenseurs de volume plasmatique et des solutions de transport d'oxygène ; des tests de dépistage des donneurs de sang ; et d'autres dispositifs médicaux, y compris les logiciels utilisés pour tester, collecter, traiter ou stocker le sang donné.

Le bureau est également responsable de la réglementation des tests de diagnostic rétroviraux.

Non seulement l'OBRR procède à l'examen réglementaire, mais il élabore également bon nombre des politiques relatives à l'utilisation des produits qu'il réglemente.

### **DIAPOSITIVE 3**

La Public Health Service Act et la Food, Drug and Cosmetics Act, ou FD&C Act, sont les deux principales lois qui habilite la FDA à réglementer le sang. Les deux lois s'appliquent à la réglementation du sang, car les composants sanguins sont réglementés à la fois en tant que produits biologiques homologués et comme médicaments.

La FD&C Act est fréquemment modifiée par le Congrès. Parmi les modifications récentes qui ont été apportées, mentionnons la Prescription Drug User Fee Act, ou PDUFA, la Medical Device User Fee Act, ou MDUFA, et, plus récemment, la Food and Drug Administration Amendments Act, ou FDAAA, qui a accru le pouvoir de la FDA d'effectuer une surveillance de l'innocuité après la mise sur le marché. Plus récemment, la 21st Century Cures Act a modifié la FD&C Act pour accélérer le développement de produits médicaux et apporter de nouvelles innovations et de nouveaux progrès aux patients.

Les règlements sont rédigés par la FDA et sont publiés dans le Code of Federal Regulations ou CFR. Ils sont publiés en tant que règles proposées pour les commentaires du public. La FDA tient compte des commentaires lors de l'élaboration du règlement final.

### **DIAPOSITIVE 4**

L'homologation est une exigence de la Loi sur les Services de Santé Publique en ce qui concerne la réglementation des produits biologiques. La loi stipule que personne ne

peut introduire ou livrer pour introduction dans le commerce interétatique un produit biologique, à moins qu'une licence biologique soit en vigueur et que chaque emballage porte clairement le nom propre du produit, le nom, l'adresse et le numéro de licence du fabricant, ainsi que la date d'expiration du produit. La loi donne au secrétaire de la Santé et des Services sociaux la capacité de promulguer des exigences pour l'approbation, la suspension et la révocation de licences spécifiques. Ces fonctions ont été déléguées à la FDA.

Pour être approuvé, le fabricant d'un produit biologique doit démontrer qu'il est sûr, pur et puissant, ce que la FDA l'a considéré comme efficace. De plus, l'installation où le produit est fabriqué doit répondre aux normes CGMP et faire l'objet d'une inspection.

Quatre-vingt-cinq à 90% des produits sanguins destinés à la transfusion sont préparés dans des établissements agréés. La licence est importante, en particulier dans la communauté du sang, parce qu'elle signifie l'approbation du produit par la FDA. L'étiquette du produit indique le numéro de licence permettant l'expédition d'un État à l'autre et contribue à garantir que les composants sanguins expédiés dans tout le pays répondent à des normes de sécurité et de bonnes pratiques de fabrication (cGMP).

#### **DIAPOSITIVE 5**

Ce sont quelques-uns des règlements qui s'appliquent à la collecte de sang.

Les règlements de la CRF liés aux produits biologiques liés au sang comprennent :

- Partie 600 relative aux considérations générales.

- Partie 601 - Exigences en matière de licences.

- Partie 606 - Bonnes pratiques de fabrication actuelles propres au sang. Les parties 210 et 211 contiennent d'autres cGMPs.

- Partie 607 - Enregistrement.

- Partie 610 - Normes générales relatives aux produits biologiques, y compris les tests de dons de sang.

- Partie 630 - Exigences relatives au sang et aux composants sanguins destinés à la transfusion ou à d'autres utilisations de fabrication, y compris les conditions d'éligibilité des donneurs,

- Et, partie 640, qui traite des Normes Supplémentaires pour le Sang et les Produits Sanguins.

#### **DIAPOSITIVE 6**

Les documents d'orientation sont les principaux moyens par lesquels la FDA fournit de l'information aux fabricants de produits sanguins sur la façon de se conformer à la réglementation. Les documents d'orientation représentent la réflexion actuelle de la FDA sur un sujet. Elles ne créent ou ne confèrent aucun droit pour ou à quiconque et n'ont pas pour effet de lier la FDA ou le public. Vous pouvez utiliser une approche alternative si l'approche satisfait aux exigences des lois et règlements applicables.

Les directives relatives au sang se trouvent sur le site Web indiqué sur la diapositive.

### **DIAPOSITIVE 7**

Le Bureau de la Recherche et de l'Examen du Sang compte environ 142 employés à temps plein et de 20 à 30 employés contractuels qui agissent à titre de boursiers de recherche ou d'employés temporaires. La structure organisationnelle comprend le Cabinet du Directeur et deux divisions. La Division des Composants et Dispositifs Sanguins est responsable de la réglementation des établissements de collecte de sang, de l'examen des demandes de tests in vitro utilisés pour la détermination du groupe sanguin, des dispositifs de réduction des agents pathogènes et des expenseurs de volume sanguin. La Division des Maladies Émergentes et des Maladies Transmissibles par Transfusion examine les demandes de tests de dépistage des maladies infectieuses et de diagnostic rétroviral chez les donateurs.

L'OBRR interagit avec d'autres bureaux de la FDA, y compris le Cabinet du Directeur du Centre, le Bureau des Tissus et des Thérapies Avancées, le Bureau de Biostatistiques et d'Épidémiologie, le Bureau de la Conformité et de la Qualité Biologique, ainsi que le Centre pour les Dispositifs et la Santé Radiologique.

L'OBRRR interagit aussi fréquemment avec les autres organismes de santé publique, y compris les National Institutes of Health, les Centers for Disease Control and Prevention et le Bureau du Secrétaire adjoint à la santé et aux services sociaux.

### **DIAPOSITIVE 8**

Il existe un large éventail de fonctions de réglementation exercées par l'OBRR. Il s'agit notamment d'établir des politiques et des normes réglementaires et d'examiner les demandes réglementaires. Par exemple, si le Bureau examine un nouveau test de dépistage sanguin, non seulement la performance de ce test est-elle rediscutée, mais le CBER définit également des politiques permettant aux collecteurs de sang d'utiliser ce test.

Le Bureau examine également les protocoles de mise en circulation des lots pour les produits qu'il réglemente et établit des groupes spéciaux utilisés pour les essais de mise en circulation de certains produits.

Le personnel de l'OBRR participe aux inspections des produits réglementés par l'OBRR, y compris les inspections avant et après la mise sur le marché. Si un produit présente un problème qui pourrait menacer la santé publique, l'OBRR travaille avec notre bureau de conformité et les enquêteurs sur le terrain pour mener des enquêtes sur les produits. Les médecins de l'OBRR fournissent aussi fréquemment des évaluations des risques pour la santé de toute observation inattendue liée à un produit.

L'OBRR a un programme très actif de recherche liée à la mission et de planification proactive en cas d'urgence, comme le terrorisme, les pandémies de grippe et les catastrophes, naturelles ou causées par l'homme.

L'OBRR a des chercheurs de classe mondiale qui travaillent dans nos laboratoires. Ces scientifiques présentent leurs découvertes lors de réunions scientifiques et poursuivent des collaborations à travers le monde.

### **DIAPOSITIVE 9**

L'OBRR se concentre principalement sur le sang et les produits sanguins utilisés en médecine transfusionnelle.

Le bureau examine plusieurs types de demandes réglementaires concernant le sang et les composants sanguins. Cela comprend les demandes d'homologation de produits biologiques, appelées BLA, qui représentent la voie réglementaire pour l'approbation des composants sanguins. L'accent mis par l'OBRR sur la transfusion comprend l'examen des demandes de porteurs d'oxygène à base d'albumine et d'hémoglobine. L'OBRR régule les dispositifs utilisés pour préparer ou traiter les composants sanguins tels que les machines d'aphérèse.

L'OBRR réglemente également les dispositifs in vitro utilisés pour dépister les donneurs de maladies infectieuses transmises par transfusion ou pour déterminer leur groupe sanguin à l'aide de la voie réglementaire BLA. L'examen de ces dispositifs en tant que licences de produits biologiques permet au CBER d'appliquer un niveau plus élevé de surveillance de la fabrication, y compris les essais de mise en circulation des lots et l'inspection avant l'obtention du permis.

### **DIAPOSITIVE 10**

La voie réglementaire pour les demandes de médicaments nouveaux, ou NDA, est le plus souvent utilisée au sein du Center for Drug Evaluation and Research, ou CDER.

Dans le cadre de l'OBRR, plusieurs demandes de NDA sont examinées chaque année, principalement des solutions utilisées pour la collecte de sang, comme les anticoagulants et les solutions nutritives d'érythrocytes. Si un sac de collecte contient une solution d'anticoagulant, il est réglementé comme un médicament. L'OBRR réglemente également les expandeurs de volume sanguin en tant que NDA.

### **DIAPOSITIVE 11**

La plupart des dispositifs sont examinés par le Center for Devices and Radiological Health ou CDRH. Toutefois, l'OBRR examine les instruments de classe deux et de classe trois utilisés dans la fabrication du sang. Par exemple, les dispositifs utilisés pour réduire les pathogènes trouvés dans le sang destiné à la transfusion sont réglementés en tant que dispositifs de classe III dans l'OBRR. De plus, en accord avec le CDRH, les tests de diagnostic du HIV sont réglementés dans l'OBRR.

Au moment où les tests de diagnostic du HIV ont été mis au point pour la première fois, une grande partie de l'expertise en matière de test du HIV se trouvait au sein de l'OBRR, de sorte que ces tests sont réglementés dans ce bureau.

## **DIAPOSITIVE 12**

Les instruments de classe deux sont appelés " 510(k)s ", ce qui correspond à l'article applicable de la Loi sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques.

Ces dispositifs comprennent le logiciel informatique de l'établissement de sang qui est utilisé dans la fabrication des composants sanguins pour identifier les donneurs non admissibles, prévenir la libération de composants sanguins inadéquats et effectuer une identification positive entre les patients et les composants sanguins. Les autres dispositifs 510(k) réglementés dans l'OBRR comprennent les appareils d'aphérèse, les réchauffeurs de sang et l'antigène leucocytaire humain, ou trousse de test HLA.

## **DIAPOSITIVE 13**

L'OBRR examine plusieurs types d'études expérimentales préalables à la mise sur le marché. La demande de nouveau médicament expérimental, ou IND, sert à autoriser l'administration à des humains d'un médicament ou d'un produit biologique non approuvé à l'appui d'une demande de licence de produits biologiques ou d'une demande de médicament nouveau. Ces produits ne peuvent être expédiés d'État à État ou à l'extérieur du pays que s'ils font partie d'une étude IND.

L'exemption relative aux dispositifs expérimentaux, ou IDE, est la voie de recherche équivalente à l'appui de l'utilisation des dispositifs expérimentaux chez l'humain qui fournit des données à l'appui d'une application future d'un dispositif de classe deux ou de classe trois.

## **DIAPOSITIVE 14**

La transfusion sanguine aux États-Unis a diminué au cours des dernières années en raison des changements dans les pratiques transfusionnelles. À l'heure actuelle, environ 6,2 millions de donneurs de sang bénévoles fournissent environ 13,8 millions de dons de sang total, de globules rouges, de plaquettes et de plasma, ce qui représente environ 17,2 millions d'unités transfusées.

En général, les États-Unis recueillent juste ce qui est nécessaire pour maintenir un approvisionnement adéquat en sang. Bien que des pénuries de sang puissent être observées pendant les mois d'été et les vacances d'hiver dans certains États, elles n'atteignent généralement pas des proportions sérieuses, et le public répond généralement très généreusement aux appels à des donneurs de sang supplémentaires.

Pendant de nombreuses décennies, le sang recueilli à des fins transfusionnelles provient de donneurs volontaires non rémunérés en raison de la crainte d'un risque plus élevé de la part de donneurs rémunérés. Bien qu'il soit légal de payer les donneurs, cette pratique est très rare et l'unité doit être étiquetée comme étant collectée auprès d'un donneur rémunéré.

### **DIAPOSITIVE 15**

Actuellement, aux États-Unis, la Croix-Rouge américaine détient une seule licence pour la collecte de sang et recueille environ 46% de l'approvisionnement en sang des États-Unis. Les centres du sang de l'Amérique, dont les membres comprennent des centres de transfusion sous licence individuelle, collectent 47% supplémentaires de l'approvisionnement en sang du pays. Les 7 % restants sont collectés dans les installations militaires et dans les hôpitaux.

Les hôpitaux n'expédient généralement pas de sang. Ainsi, ils sont souvent enregistrés auprès de la FDA pour la collecte de sang, mais ne sont généralement pas autorisés à expédier des produits sanguins d'un État à l'autre.

### **DIAPOSITIVE 16**

Le sang total est transformé en plusieurs composants sanguins, dont les globules rouges, les plaquettes et le plasma frais congelé. Le plasma provenant d'une unité de sang total qui n'est pas utilisé pour la transfusion peut être converti en plasma récupéré et utilisé pour la fabrication ultérieure de produits dérivés du plasma. La collecte de sang automatisée par aphérèse produit des globules rouges, des plaquettes et des produits plasmatiques.

### **DIAPOSITIVE 17**

Le plasma source est également un important composant sanguin recueilli aux États-Unis. Le plasma source est principalement utilisé dans la fabrication de dérivés plasmatiques tels que les facteurs de coagulation, les immunoglobulines et l'albumine. Presque tout le plasma source aux États-Unis est collecté auprès de donneurs rémunérés. Il n'est pas nécessaire que ces unités soient étiquetées comme étant collectées auprès de donneurs rémunérés. Le processus de fabrication des produits dérivés du plasma comprend des étapes pour éliminer ou inactiver la plupart des pathogènes.

### **DIAPOSITIVE 18**

Il y a eu une demande croissante de plasma source au cours des dernières années, principalement en raison de la demande de produits à base d'immunoglobulines. En 2016, environ 38 millions de dons de plasma source ont été collectés.

### **DIAPOSITIVE 19**

L'OBRR a mis en place une approche multicouche de la sécurité du sang. Les cinq niveaux de sécurité transfusionnelle comprennent des mesures de protection qui se chevauchent, de sorte que, si une couche venait à échouer, il y aurait toujours des protections en place pour aider à assurer la sécurité de l'approvisionnement en sang.

Ces cinq niveaux comprennent : un, la sélection des donneurs pour sélectionner les donneurs admissibles.

Les donneurs reçoivent du matériel éducatif pour les informer des risques potentiels pour la sécurité du sang et pour s'assurer que le donneur est en bonne santé. On leur

pose des questions sur les facteurs qui peuvent avoir une incidence sur la sécurité de leur sang. Par exemple, les donneurs ayant des antécédents d'utilisation de drogues injectables en vente libre sont systématiquement exclus. Une évaluation physique limitée est effectuée pour déterminer si le donneur peut faire un don en toute sécurité.

Registres d'exclusion des donneurs : Les établissements de transfusion sanguine doivent tenir à jour une liste des donneurs exclus et l'utiliser pour s'assurer qu'ils ne prélèvent pas de sang d'une personne figurant sur la liste d'exclusion.

Des tests de maladies infectieuses sont effectués sur le sang donné. Ce test implique à la fois des tests d'anticorps et d'acide nucléique pour le HIV, le HCV et le HBV, l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, des anticorps anti-virus lymphotrope humain, des tests de dépistage de la syphilis et du virus West Nile. Plus récemment, des tests de dépistage de T. cruzee et du virus Zika ont été effectués.

Quarantaine : Le sang donné doit être mis en quarantaine jusqu'à ce qu'il soit testé et démontré qu'il ne contient aucun agent infectieux.

L'étape finale consiste pour les établissements de transfusion sanguine à surveiller, à enquêter et à prendre des mesures correctives pour régler tout problème ou lacune dans le processus de fabrication et à aviser la FDA lorsque des écarts se produisent dans les produits distribués.

#### **DIAPOSITIVE 20**

L'OBRR établit des normes de produits qu'il publie à la fois dans les règlements et dans les documents d'orientation. Le CGMP, ou Current Good Manufacturing Practices, est un mécanisme important pour assurer le contrôle de la fabrication tout au long du processus de fabrication. Le cGMP inclut le fait d'avoir des employés ayant de l'expérience et une formation pour effectuer leur travail; l'équipement utilisé pour la collecte et la fabrication est entretenu, normalisé et calibré; le procédé de fabrication du sang a été validé et il existe des procédures opératoires standard pour chaque étape du procédé ; contrôles d'étiquetage ; tests de contrôle de qualité ; des enregistrements pour chaque étape du processus de fabrication ; et des audits périodiques.

Des tests de libération des lots de tests de dépistage sanguin ont lieu pour s'assurer que les produits qui sont réellement produits pour la distribution publique répondent aux mêmes normes que les produits approuvés à l'origine.

#### **DIAPOSITIVE 21**

Les fabricants peuvent décider de modifier leurs licences existantes. 21 CFR Part 601.12 décrit les types de soumissions requises lorsqu'une modification est apportée à une demande approuvée. Il existe trois catégories en vertu desquelles les changements peuvent être signalés. La catégorie dépend de la possibilité que le changement ait un effet négatif sur le produit.

Les catégories sont :

- le supplément d'approbation préalable, ou PAS ;
- Modifications apportées au Supplément de 30 jours, connu sous le nom de CBE-30.
- Changements - Supplément faisant l'objet d'un traitement, ou CBE ;
- et
- Rapport annuel, ou AR.

Un rapport annuel est déposé chaque année par tous les titulaires de permis si des changements sont apportés dans cette catégorie. Les sections pertinentes de la réglementation pour chaque type de changement sont indiquées dans la diapositive.

### **DIAPOSITIVE 22**

Les établissements de transfusion sanguine et les fabricants de produits biologiques sont inspectés par la FDA à intervalles réguliers. Lors d'une inspection, la FDA observe les opérations sur le site. Cela comprend l'observation des opérations réelles, les rôles du personnel et la conformité aux procédures d'exploitation normalisées ; l'étiquetage des produits ; l'exploitation de l'équipement, des instruments et des systèmes informatiques ; et l'installation physique générale, y compris l'intimité du donneur et les considérations d'espace suffisant. Au cours des inspections, les dossiers antérieurs sont également examinés, y compris la documentation relative à l'assurance de la qualité, les dossiers concernant la formation, les réactions des donneurs, l'immunisation, les tests de dépistage des maladies infectieuses, le contrôle de la qualité, la validation et la fabrication des produits.

### **DIAPOSITIVE 23**

L'OBRR joue un rôle important dans l'élaboration de politiques scientifiques liées à la surveillance et à la réglementation du sang. Le processus d'élaboration des politiques est généralement soumis à un processus de délibération publique auquel participe un comité d'examen scientifique externe.

L'un des comités utilisés par la FDA est le Comité Consultatif sur les Produits Sanguins, ou BPAC. Le BPAC est composé de scientifiques, de médecins, de représentants des consommateurs et d'autres experts qui peuvent conseiller la FDA sur les aspects scientifiques de la politique du donateur ou de l'approbation du produit.

Un comité supplémentaire a été mis sur pied pour conseiller le secrétaire adjoint à la santé sur les questions relatives au sang. Il s'agit du Comité Consultatif sur la Sécurité et la Disponibilité du Sang et des Tissus, ou ACBTSA. L'ACBTSA tient également compte des questions scientifiques, mais a une portée plus large, en ce sens qu'il peut prendre en compte les aspects économiques et éthiques d'une décision politique particulière. Les recommandations de l'ACBTSA sont fournies au Sous-Secrétaire à la Santé pour examen.

Il y a des discussions approfondies au sein des organismes de santé publique chaque fois que les questions relatives au sang sont au premier plan. Ces questions sont



fréquemment discutées lors d'une conférence téléphonique mensuelle ou dans le cadre des délibérations de plusieurs groupes de travail.

Les décisions politiques sont souvent considérées collectivement par les responsables des agences de santé publique concernées ou leurs délégués avant que des recommandations ne soient faites au secrétaire adjoint. Ce groupe, présidé par le Secrétaire Adjoint, est connu sous le nom de Comité Exécutif du Sang, des Organes et des Tissus, ou BOTSEC.

#### **DIAPOSITIVE 24**

Voici des exemples de domaines d'élaboration de politiques actives :

- préparation aux pandémies et aux situations d'urgence
- le dépistage du comportement des donneurs à l'ère des tests d'acides nucléiques ou NAT
- dépistage des donneurs et tests de confirmation pour les agents émergents
- contamination bactérienne des plaquettes
- réduction des pathogènes pour les composants sanguins, et
- biovigilance.

#### **DIAPOSITIVE 25**

Il y a beaucoup d'informations que l'on peut apprendre sur le site Web du CBER.

#### **DIAPOSITIVE 26**

D'autres sites Web utiles liés à la réglementation du sang et à la science comprennent :

- AABB (anciennement l'American Association of Blood Banks)
- Association des Protéines Thérapeutiques Plasmatiques
- Le Département de la Santé et des Services Humains, Comité de la Sécurité et de la Disponibilité du Sang.
- The Centers for Disease Control and Prevention.
- Et, l'Institut National du Cœur, des Poumons et du Sang

#### **DIAPOSITIVE 27**

Ceci conclut la présentation

"Régulation par la FDA du sang et des composants sanguins aux Etats-Unis." Nous aimerions remercier ceux qui ont contribué à son développement. Merci.