

## **Reglamentación de la FDA sobre la sangre y componentes de la sangre en los Estados Unidos**

### **DIAPOSITIVA 1**

Esta presentación revisará la Reglamentación de la FDA sobre la sangre y componentes de la sangre en los EE. UU.

### **DIAPOSITIVA 2**

Dentro del Centro de Evaluación e Investigación Biológica, la Oficina de Investigación y Revisión de la Sangre, u OBRR, es responsable de garantizar la seguridad, eficacia y disponibilidad de los componentes de la sangre destinados a transfusiones y fabricación posterior; expansores de volumen de plasma y soluciones de transporte de oxígeno; análisis de donantes de sangre y otros dispositivos médicos, como el software utilizado para probar, recolectar, procesar o almacenar la sangre donada.

La oficina también es responsable de la reglamentación de pruebas de diagnóstico retroviral.

La OBRR no solo realiza una revisión regulatoria, sino que también desarrolla muchas de las políticas relacionadas con el uso de los productos que regula.

### **DIAPOSITIVA 3**

La Ley del Servicio de Salud Pública y la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C) son los dos principales estatutos que facultan a la FDA a regular la sangre. Las dos Leyes se aplican a la reglamentación de la sangre, porque los componentes de la sangre se regulan como productos biológicos licenciados y como fármacos.

La Ley FD&C con frecuencia es enmendada por el Congreso. Algunas de las enmiendas recientes realizadas incluyen la Ley de Aranceles para Usuarios de Medicamentos Recetados, o PDUFA, la Ley de Aranceles para Usuarios de Dispositivos Médicos, o MDUFA, y, más recientemente, la Ley de Enmiendas de la Administración de Alimentos y Medicamentos, o FDAAA, que aumentó la autoridad de la FDA de realizar vigilancia de seguridad posterior a la comercialización. Recientemente, la Ley de Curas del Siglo XXI enmendó la Ley FD&C para ayudar a acelerar el desarrollo de productos médicos y llevar nuevas innovaciones y avances a los pacientes.

La FDA redacta las reglamentaciones, que se publican en el Código de Reglamentaciones Federales, o CFR. Se emiten como reglas propuestas para el comentario del público. La FDA considera los comentarios en el desarrollo de la reglamentación final.

#### **DIAPOSITIVA 4**

La licencia es un requisito de la Ley de Servicios de Salud Pública con respecto a las reglamentación sobre biología. La ley establece que ninguna persona puede introducir o presentar para la introducción en el comercio interestatal un producto biológico, a menos que haya una licencia biológica en vigencia, y cada paquete esté visiblemente marcado con el nombre adecuado del producto; el nombre, dirección y número de licencia del fabricante; y la fecha de vencimiento del producto. La ley otorga al Secretario de Salud y Recursos humanos la facultad de promulgar requisitos para la aprobación, suspensión y revocación de licencias específicas. Estas funciones han sido delegadas a la FDA.

Para lograr la aprobación, el fabricante de un producto biológico debe demostrar que es seguro, puro y potente, que la FDA ha interpretado como efectivo. Asimismo, las instalaciones donde se fabrica el producto deben cumplir con los estándares de cGMP, y están sujetas a inspección.

Del ochenta y cinco al 90 por ciento de los productos de la sangre para transfusión se preparan en instalaciones licenciadas. La licencia es importante, en particular en la comunidad de la sangre, porque significa la aprobación del producto por parte de la FDA. La etiqueta del producto contiene el número de licencia, y permite el envío entre estados, y ayuda a garantizar que los componentes de la sangre enviados por todo el país cumplan con estándares adecuados de seguridad y cGMP.

#### **DIAPOSITIVA 5**

A continuación se incluyen algunas de las reglamentaciones aplicadas a la recolección de sangre.

Las reglamentaciones del CFR relacionadas con productos biológicos sobre la sangre incluyen:

- Parte 600, que cubre Consideraciones generales.
  
- Parte 601: Requisitos de licencia.
  
- Parte 606: Buenas prácticas de fabricación actuales específicas para la sangre. Las cGMP adicionales se encuentran en las partes 210 y 211.
  
- Parte 607: Registro.
  
- Parte 610: Estándares generales de productos biológicos, que incluyen la prueba de donaciones de sangre.
- Parte 630: Requisitos para la sangre y componentes de la sangre destinados para uso de transfusión o fabricación posterior, que incluye los requisitos de elegibilidad de donantes,
- Y la parte 640, que se refiere a los Estándares adicionales para la sangre y productos de la sangre.

## **DIAPOSITIVA 6**

Los documentos de orientación son el medio principal por el que la FDA proporciona información a los fabricantes de productos de la sangre sobre el cumplimiento de las reglamentaciones. Los documentos de orientación representan la opinión actual de la FDA sobre un tema. No crean ni otorgan derechos sobre ningún elemento y a ninguna persona, y no obligan a la FDA ni al público. Puede usar un enfoque alternativo si el enfoque cumple con los requisitos de los estatutos y reglamentaciones de aplicación.

La orientación relacionada con la sangre se puede encontrar en el sitio web que se indica en la diapositiva.

## **DIAPOSITIVA 7**

En la Oficina de Investigación y Revisión de la Sangre, hay alrededor de 142 miembros del personal de tiempo completo, y de 20 a 30 miembros contratados del personal, que actúan como becarios de investigación o empleados temporales. La estructura organizativa incluye la Oficina Inmediata del Director y dos divisiones. La División de Componentes y Dispositivos de la Sangre es responsable de reglamentar los establecimientos de recolección de la sangre, revisar las solicitudes de pruebas in-vitro utilizadas para la determinación del tipo sanguíneo, dispositivos de reducción de patógenos y expansores del volumen de la sangre. La División de Enfermedades Emergentes y Transmitidas por Transfusión revisa las presentaciones para las pruebas de donantes de enfermedades infecciosas y diagnóstico de retrovirales.

La OBRR interactúa con otras oficinas de la FDA, como la Oficina del Director del Centro, la Oficina de Tejidos y Terapias Avanzadas, la Oficina de Bioestadística y Epidemiología, la Oficina de Cumplimiento y Calidad Biológica, y el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica.

La OBRR también interactúa con frecuencia con las demás agencias del Servicio de Salud Pública, como el Instituto Nacional de Salud, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, y la Oficina del Subsecretario de Salud y Servicios Humanos.

## **DIAPOSITIVA 8**

Existe una amplia variedad de funciones regulatorias a cargo de la OBRR. Estas incluyen el establecimiento de políticas y estándares regulatorios y la revisión de solicitudes regulatorias. Por ejemplo, si la Oficina revisa un nuevo análisis de sangre, no solo se revisa el rendimiento de esa prueba, sino que el CBER también define las políticas sobre si los recolectores de sangre deben usar esa prueba.

La Oficina también revisa los protocolos para la liberación de lotes de productos regulados y establece paneles utilizados para las pruebas de liberación de lotes de ciertos productos.

El personal de la OBRR participa en inspecciones de productos regulados por la OBRR, incluidas las inspecciones previas y posteriores a la comercialización. Si se determina que un producto tiene un problema que podría amenazar la salud pública, la

OBRR trabaja con nuestra oficina de Cumplimiento y los investigadores de campo para realizar investigaciones de los productos. Los funcionarios médicos de la OBRR también pueden realizar con frecuencia evaluaciones de riesgos para la salud de una observación inesperada relacionada con un producto.

La OBRR tiene un programa muy activo de investigación crítica y planificación proactiva para emergencias, como el terrorismo, epidemias de gripe y desastres naturales o artificiales.

al OBRR posee científicos de investigación de primer nivel que trabajan en nuestros laboratorios. Estos científicos presentan sus hallazgos en reuniones científicas y buscan colaboraciones en todo el mundo.

### **DIAPPOSITIVA 9**

La OBRR se enfoca principalmente en la sangre y productos de la sangre utilizados en la medicina de transfusiones.

La oficina revisa varios tipos diferentes de solicitudes regulatorias con respecto a la sangre y los componentes de la sangre. Esto incluye solicitudes de licencia biológica, denominadas BLA, que representan la ruta regulatoria para aprobar los componentes de la sangre. El enfoque sobre la transfusión de la OBRR incluye la revisión de solicitudes de albúmina y portadores de oxígeno basados en hemoglobina. La OBRR regula los dispositivos utilizados para preparar o procesar componentes de la sangre tales como las máquinas de aféresis.

La OBRR también regula los dispositivos in vitro utilizados para analizar a los donantes para detectar enfermedades infecciosas transmitidas en la transfusión o para determinar su tipo sanguíneo usando la ruta regulatoria de BLA. La revisión de estos dispositivos como licencias biológicas permite al CBER aplicar un mayor nivel de supervisión de fabricación, incluidas las pruebas de liberación de lote y la inspección previa al licenciamiento.

### **DIAPPOSITIVA 10**

La ruta regulatoria de las solicitudes de nuevos fármacos, o NDA, se utiliza habitualmente en el Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos, o CDER.

En la OBRR, se revisan varias solicitudes de NDA al año, mayormente relacionadas con soluciones utilizadas para la recolección de sangre, tales como anticoagulantes y soluciones nutritivas de los glóbulos rojos. Si una bolsa de recolección contiene una solución anticoagulante, se trata de un fármaco regulado. El también regula los expansores de volumen de la sangre como NDA.

### **DIAPPOSITIVA 11**

La mayoría de los dispositivos son revisados por el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica, o CDRH. Sin embargo, la OBRR revisa los dispositivos de Clase Dos y Clase Tres utilizados en la fabricación de la sangre. Por ejemplo, los dispositivos

utilizados para reducir los patógenos encontrados en la sangre para transfusión se regulan como dispositivos de Clase III en la OBRR. Asimismo, por acuerdo con el CDRH, las pruebas de diagnóstico de VIH están reguladas en la OBRR.

En el momento en que se desarrollaron por primera vez las pruebas de diagnóstico de VIH, gran parte de los conocimientos de las pruebas de VIH residían en la OBRR, entonces estas pruebas se regulan en esta oficina.

### **DIPOSITIVA 12**

Los dispositivos de Clase Dos se conocen como "510(k)s" para reflejar la sección correspondiente de la Ley de alimentos, Fármacos y Cosméticos.

Estos dispositivos incluyen el Software Informático para el Establecimiento de la Sangre utilizado en la fabricación de componentes de la sangre para identificar a donantes no elegibles, impedir la liberación de componentes de la sangre no adecuados y realizar una identificación positiva entre los pacientes y los componentes de la sangre. Otros dispositivos 510(k) regulados en la OBRR incluyen máquinas del aféresis, calentadores de la sangre y kits de prueba de antígenos de leucocitos humanos, o HLA.

### **DIPOSITIVA 13**

El OBRR revisa varios tipos de estudios de investigación previos a la comercialización. La solicitud de nuevo fármaco en investigación, o IND, se utiliza para autorizar la administración en humanos de un fármaco o producto biológico no aprobado en respaldo de una solicitud de licencia de producto biológico o una solicitud de nuevo fármaco. Tales productos solo se pueden enviar de un estado a otro o fuera del país si son parte de un estudio de IND.

La exención de Dispositivos en Investigación, o IDE, es la ruta equivalente de investigación para respaldar el uso de dispositivos en investigación en humanos que proporciona datos para respaldar una futura solicitud de dispositivo de Clase Dos o Clase Tres.

### **DIPOSITIVA 14**

Las transfusiones de sangre en los Estados Unidos se han reducido en los últimos años debido a los cambios en las prácticas de transfusión. Actualmente, hay aproximadamente 6,2 millones de donantes voluntarios de sangre que proporcionan alrededor de 13,8 millones de donaciones de sangre completa, glóbulos rojos, plaquetas y plasma en unas 17,2 millones de unidades transfundidas.

En general, EE. UU. recolecta lo necesario para mantener la idoneidad del suministro de sangre. Aunque puede observarse escasez de sangre en los meses de verano y vacaciones de invierno en ciertos estados, en general no alcanzan proporciones graves, y el público en general responde con generosidad a las convocatorias de donantes adicionales de sangre.

Por muchas décadas, la sangre recolectada para transfusiones ha provenido de donantes voluntarios no remunerados debido a la inquietud de un mayor riesgo de los donantes pagos. Aunque es legal pagar a los donantes, la práctica es muy poco frecuente y la unidad debe etiquetarse como recolectada de un donante pago.

### **DIPOSITIVA 15**

Actualmente, en los EE. UU., la Cruz Roja Estadounidense tiene una licencia única para la recolección de sangre, y recolecta alrededor del 46 por ciento del suministro de sangre de los EE. UU. Los Centros de Sangre de EE.UU., cuyos miembros forman centros de sangre con licencia individual, recolectan un 47 por ciento adicional del suministro de sangre del país. El restante 7 por ciento se recolecta en instalaciones militares y en hospitales.

Los hospitales típicamente no envían sangre. Entonces, con frecuencia están registrados en la FDA para la recolección de sangre, pero en general no tienen licencia para el envío interestatal de productos de la sangre.

### **DIPOSITIVA 16**

La sangre completa se procesa en varios componentes de la sangre, que incluyen glóbulos rojos, plaquetas y plasma fresco congelado. El plasma de una unidad de sangre completa no utilizada para transfusión se puede convertir en plasma recuperado y se puede utilizar para la fabricación de productos derivados del plasma. La recolección automatizada de sangre mediante aféresis produce glóbulos rojos, plaquetas y productos de plasma.

### **DIPOSITIVA 17**

El plasma de origen es también un componente principal de la sangre recolectado en los Estados Unidos. El plasma de origen se utiliza principalmente en la fabricación de productos derivados del plasma como factores de coagulación, inmunoglobulinas y albúmina. Casi todo el plasma de origen en los EE. UU. se recolecta de donantes pagos. Estas unidades no requieren ser etiquetadas como recolectadas de donantes pagos. El proceso de fabricación de productos derivados del plasma incluye pasos para eliminar o desactivar la mayoría de los patógenos.

### **DIPOSITIVA 18**

Ha aumentado la demanda de plasma de origen en los últimos años, principalmente debido a la demanda de productos de inmunoglobulina. En 2016, hubo alrededor de 38 millones de donaciones de plasma de origen recolectado.

### **DIPOSITIVA 19**

La OBRR ha establecido un enfoque de capas múltiples para la seguridad de la sangre. Las cinco capas de seguridad de la sangre incluyen protecciones superpuestas, de forma tal que, si una capa falla, aún habría protecciones para ayudar a mantener seguro el suministro de sangre.

Estas cinco capas incluyen: uno, examen de donantes para elegir a los donantes elegibles.

Los donantes reciben material educativo para informarles sobre los riesgos potenciales para la seguridad de la sangre y garantizar que el donante esté saludable. Se les formulan pregunta sobre factores que pueden influir sobre la seguridad de su sangre. Por ejemplo, los donantes con antecedentes de uso de drogas inyectables no recetadas habitualmente se derivan. Se realiza una evaluación física limitada para determinar si es seguro que el donante realice la donación.

Registros de derivación de donantes: Los establecimientos de sangre deben mantener una lista actualizada de donantes derivados y utilizarla para asegurarse de no recolectar sangre de personas incluidas en la lista de derivación.

Se realizan pruebas de enfermedades infecciosas en la sangre donada. Estas pruebas cubren análisis de anticuerpos y ácido nucleico para detectar HIV, HCV y HBV, pruebas para el antígeno de superficie del virus de Hepatitis B, pruebas de anticuerpos del virus linfotrópico humano de células T, pruebas de sífilis y el virus del Nilo Occidental. Recientemente, se incorporaron pruebas del virus T. cruzee y del Zika.

Cuarentena: La sangre donada debe mantenerse en cuarentena hasta que sea analizada y se demuestre que está libre de antígenos infecciosos.

El paso final para los establecimientos de sangre es controlar, investigar y tomar medidas correctivas para solucionar los problemas o deficiencias en el proceso de fabricación e informar a la FDA cuando se producen desviaciones de los productos en los productos distribuidos.

### **DIPOSITIVA 20**

La OBRR establece estándares de productos que publica en las reglamentaciones y en documentos de orientación. Las cGMP, o Buenas prácticas actuales de fabricación, son un mecanismo importante para garantizar el control de la fabricación durante todo el proceso de fabricación. Las cGMP incluyen tener empleados con los conocimientos y capacitación para realizar sus trabajos; que los equipos utilizados en la recolección y fabricación se mantengan, estandaricen y calibren; que el proceso de fabricación de la sangre haya sido validado, y que haya procedimientos operativos estándar para cada paso del proceso; controles de etiquetado; pruebas de control de calidad; registros para cada paso en el proceso de fabricación y auditorías periódicas.

Las pruebas de liberación de lote de las pruebas de análisis de sangre se realizan para asegurarse de que los productos realmente producidos para la distribución pública cumplan con los mismos estándares que los productos originalmente aprobados.

### **DIPOSITIVA 21**

Los fabricantes pueden decidir modificar sus licencias existentes. El Título 21 del CFR parte 601.12 describe los tipos de presentaciones necesarias cuando se realiza un cambio a una solicitud aprobada. Hay tres categorías para informar los cambios. La

categoría depende del potencial que tenga el cambio de causar un efecto adverso en el producto.

Las categorías son:

- el Suplemento de Aprobación Previa, o PAS;
- Suplemento de cambios realizados en 30 días, conocido como CBE-30.
- Suplemento de cambios realizados, o CBE;
- y
- Informe anual, o AR.

Todos los titulares de licencias presentan un informe anual si se realizan cambios en esta categoría. Las secciones relevantes de las reglamentaciones para cada tipo de cambio se incluyen en la diapositiva.

### **DIAPOSITIVA 22**

Los establecimientos de sangre 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 las operaciones reales, los roles del personal y el cumplimiento de los procedimientos operativos estándar; el etiquetado de productos; el funcionamiento de los equipos, instrumentos y sistemas informáticos; y las instalaciones físicas en general, incluida la privacidad de los donantes y consideraciones de espacio suficiente. Durante las inspecciones, también se revisan los registros anteriores, incluida la documentación relacionada con el control de calidad, los registros de capacitación, reacciones de donantes, pruebas de vacunas, pruebas de enfermedades infecciosas, control de calidad, validación y fabricación de productos.

### **DIAPOSITIVA 23**

La OBRR tiene un rol más amplio en el desarrollo de políticas basadas en ciencia relacionadas con la supervisión y reglamentación de la sangre. El proceso de desarrollo de políticas en general pasa por un proceso de deliberación pública que involucra un comité externo de revisión científica.

Uno de los comités utilizados por la FDA es el Comité Asesor sobre Productos de la Sangre, o BPAC. El BPAC está formado por científicos, físicos, representantes del consumidor y otros expertos que aconsejan a la FDA sobre los aspectos científicos de una política de donantes o la aprobación de un producto.

Se estableció un comité adicional para asesorar al Subsecretario de Salud sobre cuestiones relacionadas con la sangre. Se denomina Comité Asesor sobre Seguridad y Disponibilidad de la Sangre y los Tejidos, o ACBTSA. El ACBTSA también considera cuestiones científicas, pero tiene un mayor alcance, y puede considerar la economía y la ética de una decisión sobre una política en particular. Las recomendaciones del ACBTSA se envían al Subsecretario de Salud para su consideración.

Existe un debate sustancial en las agencias de Servicios de Salud Pública cuando surgen problemas relacionados con la sangre. Estos problemas con frecuencia se analizan en una llamada en conferencia mensual, o mediante las deliberaciones de varios grupos de trabajo.

Las decisiones sobre políticas con frecuencia se consideran colectivamente por los líderes de las agencias relevantes del Servicio de Salud Pública o las personas designadas antes de que se envíen las recomendaciones al Subsecretario. Este grupo, presidido por el Subsecretario, se conoce como Comité Ejecutivo Superior para la Sangre, Órganos y Tejidos, o BOTSEC.

#### **DIAPOSITIVA 24**

Algunos ejemplos de áreas de desarrollo activo de políticas incluyen:

- preparación para epidemias y emergencias
- examen conductual de donantes en una era de pruebas de ácido nucleico, o NAT
- examen de donantes y pruebas de confirmación para agentes emergentes
- contaminación bacteriana de plaquetas
- reducción de patógenos para componentes de la sangre, y
- biovigilancia.

#### **DIAPOSITIVA 25**

Se puede obtener una gran cantidad de información en el sitio web del CBER.

#### **DIAPOSITIVA 26**

Otros sitios web útiles relacionados con la reglamentación de la sangre y la ciencia incluyen:

- AABB (anteriormente, Asociación Estadounidense de Bancos de Sangre)
- Asociación de Productos Terapéuticos de Proteínas de Plasma
- El Departamento de Salud y Servicios Humanos, Comité de Seguridad y Disponibilidad de la Sangre.
- Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.
- Y el Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre

## **DIPOSITIVA 27**

De esta forma finaliza la presentación,  
“Reglamentación de la FDA sobre la sangre y componentes de la sangre en los Estados Unidos”. Deseamos agradecer a quienes participaron en su desarrollo.  
Gracias.