

GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE CONCENTRADOS DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Tercera Edición

Preparada por Albert Farrugia, BSc, PhD
para la Federación Mundial de Hemofilia



FMH

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA

Publicada por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH)

© World Federation of Hemophilia, 2003, 2008, 2018

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia/ trastornos de la coagulación sin fines de lucro, con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación comuníquese con el Departamento de programas y educación de la FMH, a la dirección indicada abajo.

Esta Guía también está disponible como archivo PDF en eLearning.wfh.org

Federación Mundial de Hemofilia

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1200

Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

Tel.: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

Correo electrónico: wfh@wfh.org

Internet: www.wfh.org

Los puntos de vista expresados en esta Guía pertenecen a su autor y no necesariamente coinciden con los de la FMH o con los de todos los revisores de la misma. La FMH no es una agencia reguladora y no hace recomendaciones relacionadas con la seguridad o eficacia de productos de tratamiento específicos. (La autoridad reguladora de cada país debe emitir estos juicios con base en la legislación local, las políticas nacionales de salud, y las mejores prácticas médicas.) Asimismo, al momento de su publicación, esta Guía refleja el pensamiento vigente entre autoridades reguladoras, y las comunidades científica y médica. Los conocimientos relacionados con la seguridad y eficacia de los productos evolucionan constantemente, y los lectores deberían revisar cuidadosamente las fuentes citadas y consultar las actualizaciones reglamentarias y legislativas más recientes, conforme estas se encuentren disponibles.

La FMH no se involucra en el ejercicio de la medicina y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. La FMH no reconoce de modo explícito o implícito alguno que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica, antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta Guía. En cada país debería consultarse a las autoridades reguladoras nacionales en relación con el estado reglamentario de cualquier producto. La FMH no respalda productos de tratamiento, protocolos o fabricantes específicos; cualquier referencia al nombre de un producto no representa un respaldo por parte de la FMH.

Reconocimientos

Muchas personas participaron en la preparación de esta Guía. Albert Farrugia y la FMH desean agradecer a todos los colegas que proporcionaron valiosas aportaciones a lo largo de las tres ediciones. Agradecen igualmente la ayuda de Fiona Robinson, Georghia Michael y Mark Brooker para la edición de esta Guía. Todos los puntos de vista expresados en esta Guía pertenecen a su autor principal y no necesariamente coinciden con los de la FMH o con los de todos los revisores de la misma.

ÍNDICE

Introducción	1
Sección 1	
Factores que afectan la calidad y la seguridad de los concentrados de factores de la coagulación.....	5
Sección 2	
Concesión de licencias, regulación y control de concentrados de factores de coagulación en estados unidos y europa.....	19
Sección 3	
Establecimiento de procedimientos de conceción de licencias; regulación y control en países carentes de sistemas reguladores bien establecidos.....	25
Sección 4	
Evaluación de concentrados de factores de coagulación.....	31
Conclusión.....	39
Apéndice 1: Registro en línea de la FMH de concentrados de factores de la coagulación.....	41
Apéndice 2: Ejemplo de cuestionario pra la evaluación de productos	42
Apéndice 3: Lista de abreviaciones y acrónimos.....	44
Apéndice 4: Glosario	46
Apéndice 5: Recursos de la FMH	48
Referencias.....	50

INTRODUCCIÓN

NB: Los términos **en negritas** se definen en el glosario del Apéndice 4

La selección de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia es una tarea difícil. En países con abundancia de recursos, las decisiones clave respecto a si un producto es suficientemente seguro y de alta calidad las toman agencias reguladoras, tales como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés). Estas agencias están dedicadas a la evaluación de productos y al otorgamiento de **autorizaciones de comercialización**. Muchos países no cuentan con los recursos para establecer este tipo de agencias; no obstante, aun sin una agencia reguladora establecida, es posible tomar decisiones acertadas respecto a la adquisición de productos para el tratamiento de la hemofilia. Para ello, las autoridades necesitan entender y utilizar una serie de principios bien establecidos al evaluar las diferentes características de los productos ofrecidos. El objetivo de esta Guía es proporcionar dichos principios a fin de ayudar a funcionarios gubernamentales y otras personas encargadas de la selección de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia para sus sistemas nacionales de salud.

Ediciones anteriores de esta Guía se han enfocado en la seguridad de los productos para la hemofilia. Esto se debe a que, particularmente en ambientes bien regulados, no se ha cuestionado la eficacia de los concentrados de factor VIII (FVIII)¹ para prevenir y detener hemorragias. No obstante, es importante obtener garantías respecto a la eficacia y la **potencia**, particularmente en el caso de productos de proveedores ajenos a las principales jurisdicciones reguladoras. La eficacia puede evaluarse usando la escala de respuesta a la infusión del Cuadro 1. En general, más del 90% de las respuestas al tratamiento, de los protocolos tanto a pedido (o demanda) como profiláctico, debería ser *excelente*, y no más del 2% de las respuestas debería ser *moderada*. No deberían presentarse respuestas *malas* en caso de pacientes sin inhibidores.

Cuadro 1: Escala de respuesta al tratamiento a pedido y profiláctico

Resultado	A pedido (tratamiento de episodios hemorrágicos)	Profilaxis (prevención de hemorragias)
Excelente	Abrupto alivio del dolor y/o mejoría inequívoca en los signos objetivos de la hemorragia, en un lapso de aproximadamente 8 horas después de una sola infusión.	<0.75 episodios hemorrágicos espontáneos por mes
Bueno	Definitivo alivio del dolor y/o mejoría de los signos hemorrágicos, en un lapso aproximado de 8 a 12 horas después de la infusión, necesitando hasta dos infusiones para una resolución completa.	Entre 0.75 y 1 episodios hemorrágicos espontáneos por mes
Moderado	Probable o leve efecto benéfico en un lapso aproximado de 12 horas después de la primera infusión, necesitando más de dos infusiones para una resolución completa.	Entre 1 y 1.5 episodios hemorrágicos espontáneos por mes
Malo	No hay mejora en un lapso de 12 horas, o empeoramiento de los síntomas, necesitando más de dos infusiones para una resolución completa.	>1.5 episodios hemorrágicos espontáneos por mes

Los productos para el tratamiento de la hemofilia se dividen en dos tipos principales: los elaborados a partir de plasma donado por donantes de sangre humana y los fabricados usando tecnología recombinante. Una característica de esta tercera edición de la *Guía para la evaluación de concentrados de factores de coagulación* es que ofrece cierta orientación sobre los productos recombinantes. A medida que más de estos productos llegan al mercado, aumenta su disponibilidad en países en vías de desarrollo. Los procesos vigentes para la

1 En esta Guía se hace referencia a los factores de coagulación por su abreviación, F, junto con el numeral romano adecuado; por ejemplo, FVIII, FIX.

fabricación de productos de tratamiento para la hemofilia, administrados correctamente, pueden generar productos con riesgos tan reducidos como los de la mayoría de los demás fármacos usados actualmente. No obstante, debido a que los productos para el tratamiento de la hemofilia elaborados a partir de sangre humana tienen un historial comprobado de transmisión de agentes infecciosos, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la hepatitis, es muy importante asegurarse de que los productos cuya adquisición se esté considerando sean seguros y libres de contaminación vírica. Este riesgo histórico se ha reducido conforme se han implementado medidas reglamentarias e impulsadas por la industria que han garantizado la exclusión y eliminación de patógenos de las provisiones de sangre.

La Sección 1 de esta Guía describe los factores que contribuyen a la calidad, seguridad y eficacia de los productos para el tratamiento de la hemofilia y, en particular, las medidas tomadas para garantizar que no contengan virus. Se aborda con cierta profundidad el impacto de la calidad del plasma sanguíneo en la seguridad del producto. También se analizan minuciosamente los métodos de reducción vírica durante la fase de fabricación. Conforme se han reducido los riesgos de seguridad relacionados con patógenos, la atención tanto de autoridades como de fabricantes se ha enfocado en el peligro actual más grave: la generación de inhibidores de los factores de coagulación después de la administración de la terapia sustitutiva. Esta Guía también abordará dicho riesgo.

Estados Unidos (EE. UU.) y la Unión Europea (UE) tienen sistemas para la reglamentación y el control de productos medicinales farmacéuticos bien establecidos. Los métodos usados en estos países podrían resultar útiles para países que desean establecer su propio marco de referencia para la evaluación y selección de productos. Las prácticas estadounidenses y europeas aparecen resumidas y comentadas en la Sección 2. Es importante señalar que estos marcos reguladores son complejos y pudieran no ser adecuados en un país que está estableciendo nuevos sistemas reglamentarios. No obstante, es válido asumir que los productos que han obtenido licencias de estas autoridades han sido sometidos a un alto grado de escrutinio respecto a su seguridad y eficacia. Esto es algo que otras agencias deberían tomar en cuenta al momento de realizar sus evaluaciones.

La Sección 3 ofrece orientación para autoridades reguladoras en países que no cuentan con sistemas establecidos para la reglamentación de productos de plasma y que desean establecer procedimientos a fin de garantizar la seguridad y la calidad de estos productos. También se exploran aspectos relacionados con las pruebas a productos finales, y las posibles aportaciones (y limitaciones) de tales pruebas para evaluar la seguridad de lotes individuales de producto con respecto a la seguridad viral. La variedad de nuevos productos lanzados en años recientes ha llevado a la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) a incluir orientación sobre la evaluación de la eficacia del producto. En la Sección 3 se evalúan características relacionadas con los productos recombinantes, al igual que el problema de los inhibidores.

Con base en los principios descritos en las secciones precedentes, la Sección 4 ofrece un modelo para la evaluación de productos por parte de los encargados de la toma de decisiones en países sin agencias reguladoras establecidas. Se describen los requisitos mínimos que deben satisfacerse para que un producto pueda ser considerado, y se exploran ejemplos de casos de evaluación de productos.

La Sección 5, que en ediciones anteriores abordaba la producción de crioprecipitado a escala local, se ha eliminado de la tercera edición. Si bien ha habido avances en la seguridad de tales productos [1, 2], la FMH reitera su postura de que los productos preferidos para el tratamiento de la hemofilia son concentrados de fabricación industrial; estos son los únicos productos que pueden satisfacer los principios requeridos de **buenas prácticas de fabricación (BPF)** farmacéuticas.

Los apéndices de esta Guía incluyen diversos materiales para ayudar a las autoridades a evaluar productos. El Apéndice 1 presenta el *Registro en línea de la FMH de concentrados de factores de la coagulación*². Un listado electrónico de los productos para el tratamiento de la hemofilia actualmente disponibles, con información para cada uno de ellos sobre fuente del plasma, pruebas serológicas al plasma donado y procedimientos de reducción vírica. También ofrece información acerca de los fabricantes de los productos.

El Apéndice 2 es un ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos para el tratamiento de la hemofilia, el cual incluye la información necesaria para evaluar la seguridad y la calidad de un producto. El fabricante debería completarlo antes de iniciar el proceso de evaluación de cualquier producto.

A menudo, los términos y acrónimos usados por agencias reguladoras y funcionarios gubernamentales pueden ser difíciles de entender. El Apéndice 3 ofrece una lista de abreviaciones y acrónimos; el Apéndice 4 es un glosario que define algunos términos usados para describir procesos en la fabricación y el control de productos para el tratamiento de la hemofilia (los términos incluidos en el glosario se destacan en negrita la primera vez que aparecen en el texto de la Guía); y el Apéndice 5 es una lista de otros recursos de la FMH particularmente relevantes para la evaluación de productos de factores de coagulación.

Esta Guía fue escrita teniendo en mente específicamente los productos para el tratamiento de la hemofilia; no obstante, muchos de los principios abordados se aplican a todos los fármacos biológicos, entre ellos otros productos medicinales derivados de plasma. El término *derivados de plasma fraccionado* se utiliza a lo largo de esta Guía para incluir a todos los productos derivados de grandes **lotes de plasma** (de más de 1,000 donaciones) mediante un proceso que incorpora etapas de purificación subsecuentes.

2 Disponible en línea en <http://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/>

SECCIÓN 1

FACTORES QUE AFECTAN LA CALIDAD Y LA SEGURIDAD DE LOS CONCENTRADOS DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Introducción—Determinantes de la seguridad patogénica de los productos terapéuticos derivados de fuentes biológicas

Debido a que en el pasado los productos para el tratamiento de la hemofilia elaborados a partir de sangre humana han transmitido agentes infecciosos (tales como el VIH y la hepatitis), es muy importante asegurarse de que los productos cuyo uso se está considerando sean seguros y no contengan virus infecciosos. Desde los años ochenta, fabricantes y agencias reguladoras de la fabricación de derivados de plasma fraccionado han respondido a la preocupación acerca de los virus transmitidos por la sangre estableciendo una serie completa de medidas destinadas a reducir, si no eliminar, el riesgo de infección. Dichas medidas se basan en los siguientes principios:

1. Selección adecuada de donantes de sangre y plasma.
2. Análisis del plasma usado como materia prima mediante pruebas de laboratorio.
3. Eliminación de cualquier virus contaminante a través del proceso de fabricación.

Estos principios también se aplican a los productos de fabricación recombinante. Las líneas celulares y los medios de cultivo relevantes deben seleccionarse de fuentes de bajo riesgo y someterse a pruebas para detectar posibles contaminantes patógenos, siempre que sea posible. Las técnicas de eliminación de patógenos, incluidas como etapas en la fabricación y dedicadas a este fin, son obligatorias [3].

De estos tres principios, la eliminación de patógenos mediante el proceso de fabricación es la que ha mejorado en mayor medida la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia. Esto se debe, particularmente en el caso de productos elaborados a partir de grandes cantidades de donaciones de plasma individuales, a que el nivel de eliminación logrado mediante un proceso de fabricación validado supera considerablemente el nivel posible mediante la **selección de donantes** y los procedimientos de detección [4].

Entre las medidas para mejorar la seguridad patogénica de los productos de plasma se cuentan las siguientes:

- Procedimientos de selección que garanticen la exclusión de donantes con comportamientos de alto riesgo.
- Pruebas serológicas obligatorias a todas las donaciones de plasma para detectar los principales virus transmitidos por transfusión: VIH, hepatitis B (VHB), y hepatitis C (VHC).
- **Retención en inventario (o cuarentena)** del plasma y su exclusión con base en información posterior a la donación.
- **Pruebas de ácido nucleico (NAT) a minilotes** para detectar VHC, VIH, VHB, parvovirus B19 humano, y virus de la hepatitis A (VHA), y exclusión de donaciones reactivas.
- Pruebas de detección de material genómico y marcadores víricos a muestras de los lotes de plasma usados como materia prima para la fabricación.
- Inclusión en el proceso de fabricación de una o más etapas de inactivación y/o eliminación víricas específicas y validadas.
- Total seguimiento (rastreadibilidad o trazabilidad) del plasma, desde los donantes hasta los productos finales.

Asimismo, algunas agencias y fabricantes también someten los productos finales a pruebas de detección de material genómico y marcadores víricos. El mérito de esta práctica como medida de la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia se aborda detalladamente en la sección sobre pruebas a productos finales.

La combinación de procedimientos adecuados para la selección de donantes, de detección mediante la actual generación de pruebas serológicas normalizadas, y particularmente la inclusión de medidas para inactivar o eliminar virus ha hecho que los derivados de plasma fraccionado no contengan virus graves conocidos que se transmiten por la sangre, tales como VIH, VHB y VHC. En los bien regulados mercados de Norteamérica y Europa, las infecciones debidas a estos agentes han estado excluidas de la comunidad de hemofilia durante los pasados 25 años [5]. Existen algunas preocupaciones residuales relacionadas con los **virus no envueltos** [6] debido al mayor grado de resistencia de estos virus a los métodos de eliminación de patógenos; no obstante, los derivados de plasma fraccionado fabricados mediante los procesos vigentes actualmente, y con atención a las BPF, se encuentran entre los productos de uso terapéutico de menor riesgo. Desde su introducción a finales de los años ochenta, ningún concentrado de factor de coagulación (CFC) recombinante se ha relacionado con la transmisión de patógenos.

Sírvase notar que las siguientes secciones describen características particulares a la evaluación de productos de factor de coagulación derivados de plasma.

Calidad del plasma

Entre los factores que afectan la calidad y la seguridad del plasma se cuentan los siguientes:

- Factores relacionados con el manejo del plasma, tales como su separación, almacenamiento y transporte, así como los métodos usados para su recolección (recuperado de sangre entera u obtenido mediante **plasmaféresis**).
- Epidemiología de donantes (por ejemplo, infecciones víricas, enfermedades priónicas).
- Selección de donantes y procedimientos de pruebas (incluso pruebas NAT) para reducir el **periodo ventana** de la infección causada por diferentes virus.

Todos estos factores afectan la seguridad de los derivados de plasma fraccionado con respecto a agentes infecciosos transmisibles. También afectan el rendimiento y la actividad específica de los productos.

Selección de donantes

Los procedimientos de selección de donantes están diseñados para identificar y excluir a donantes que corren el riesgo de estar infectados con virus que pueden transmitirse mediante transfusiones sanguíneas. En países desarrollados, los procedimientos de selección de donantes han alcanzado un alto grado de sofisticación y complejidad, y las autoridades reguladoras han incluido estos procedimientos en su evaluación de la seguridad general del material usado en la fabricación de derivados de plasma.

Entre los criterios de exclusión de donantes usados en diversos marcos reguladores se cuenta un historial con las siguientes características:

- Infecciones de transmisión sanguínea.
- Uso de drogas por vía intravenosa.

- Comportamiento sexual de alto riesgo (por ejemplo, sexo entre varones; prostitución).
- Haber recibido materiales biológicos humanos (por ejemplo, sangre, tejidos).
- Comportamiento de riesgo (por ejemplo, tatuajes, *piercings*).
- Intervenciones médicas (por ejemplo, ciertas enfermedades, cirugías).

Como en el caso de todas las medidas descritas en esta Guía, la capacidad de los diferentes países para implementar estas medidas podría variar. Cada autoridad reguladora debe evaluar las necesidades locales de un país antes de imponer medidas específicas.

Tipos de plasma

Los tipos de plasma pueden distinguirse con base en la condición de pago al donante (remunerado o no remunerado), y en el método de recolección (recuperado o **plasma por aféresis**). El **plasma recuperado** es un subproducto de donaciones de sangre entera que generalmente se obtiene de donantes no remunerados. El plasma por aféresis, o plasma fuente, se obtiene de donantes, en su mayoría remunerados, a través de un proceso conocido como plasmaféresis que extrae únicamente el plasma del donante. Cuando se recolectan y procesan con etapas que excluyen e inactivan o eliminan **virus envueltos** (por ejemplo, VIH, VHC y VHB), tanto el plasma recuperado como el plasma por aféresis presentan el mismo grado de seguridad vírica en los productos derivados.

Antes de la reglamentación del sector de los hemoderivados se consideraba que el plasma para **fraccionamiento** obtenido de donantes remunerados presentaba un mayor riesgo de infección vírica que el plasma de donantes voluntarios obtenido de la misma población. Esto ya no aplica en los sistemas sanguíneos desarrollados de Norteamérica y Europa debido a sus estrictos regímenes reguladores y a la introducción de normas industriales igualmente rigurosas en estas regiones. La aplicación de las pruebas NAT al plasma para fraccionamiento en estos sistemas ha reducido considerablemente la carga vírica de VIH y VHC de todos los tipos de donaciones. No puede suponerse una seguridad equivalente a esta en el caso de otras poblaciones de donantes, y las autoridades deben evaluar cada fuente de plasma a la luz de los factores de seguridad descritos en esta Guía, independientemente de que se trate de donantes remunerados o no remunerados.

La incorporación de métodos de reducción vírica inactiva o elimina esta pequeña carga vírica con igual eficacia tanto en el plasma recuperado como en el plasma obtenido por aféresis. Además, la adopción de medidas por parte de la industria del plasma obtenido por aféresis, tales como la retención en inventario o cuarentena y la calificación de donantes, ha hecho de este plasma una materia prima potencialmente más segura que el plasma recuperado de sangre entera al cual no pueden aplicarse muchas de estas medidas.

Las fuentes de plasma remuneradas y no remuneradas deben evaluarse individualmente, y en relación con toda la gama de medidas de seguridad descritas en esta Guía. Los donantes no remunerados de países con elevadas tasas de enfermedades infecciosas endémicas a menudo son menos seguros que los donantes remunerados de países desarrollados en los que estas tasas son menores. Esencialmente, las autoridades necesitan evaluar todos los méritos de cada fuente de plasma.

Pruebas de detección a donantes

Las donaciones de sangre individuales se someten a pruebas de detección a fin de garantizar que no ingresen al lote de plasma virus transportados por la sangre. Hay **pruebas de detección a donantes** actualmente disponibles para el VHB, el VHC y el VIH. Todas las donaciones de plasma deben someterse a pruebas de detección de estos tres virus.

Las pruebas que detectan la infección vírica mediante la respuesta inmunológica del donante tienen limitaciones ya que hay un periodo ventana antes de que la respuesta inmunológica del cuerpo humano genere cantidades suficientes del marcador inmunológico. Durante este periodo, el donante es infeccioso, pero la infección es indetectable. En el caso de la infección por el VHB, el marcador serológico detectado en las pruebas de sangre tradicionales es un antígeno (HbsAg) relacionado con el virus, más que un indicador de la respuesta inmunológica; no obstante, esta infección vírica también tiene un periodo ventana. Con las pruebas NAT, este periodo se acorta mediante la detección del genoma vírico, que aparece en la sangre antes que los marcadores inmunológicos. La introducción de las pruebas NAT ha reducido la carga vírica de los lotes de plasma y por ende incrementa el margen de seguridad en caso de que los procedimientos de reducción llegaran a fallar.

Cuadro 2: Pruebas a donantes para detectar virus transportados por la sangre

PRUEBA	RECOMENDADA	OBLIGATORIA*
Anti-VIH	Sí	Sí
Anti-VHC	Sí	Sí
HbsAg (VHB)	Sí	Sí
ARN-VIH† (NAT)	Sí	No
ARN-VHC (NAT)	Sí	No
ADN-VHB†	Sí	No
ADN Parvovirus B19	Sí	No
ARN VHA	Sí	No

* Si bien las pruebas NAT no son obligatorias en muchos países, representan la mejor práctica para la seguridad de la sangre y son obligatorias en algunos países bien regulados (por ejemplo, en EE. UU las exige la FDA).

† El ADN y el ARN constituyen los elementos esenciales del Código genético.

ADN: ácido desoxirribonucleico; ARN: ácido ribonucleico; HbsAg: antígeno relacionado con el VHB; NAT: pruebas de ácido nucleico; VAH: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Retención en inventario o cuarentena

La retención en inventario o cuarentena consiste en retener el plasma (congelado) en almacenamiento antes de su procesamiento en concentrados. Una donación de plasma se retiene hasta que las pruebas al donante garanticen que la donación no se obtuvo mientras el donante se encontraba en el periodo ventana de una infección. El uso de la retención en inventario hasta que se determine la calificación de los donantes de plasma mejora la seguridad todavía más y es una característica atractiva, aunque no obligatoria. Esta medida generalmente solo puede aplicarse al plasma obtenido por aféresis, ya que los donantes sometidos a plasmaféresis pueden donar plasma con mayor frecuencia, lo que podría resultar en un mayor número de donaciones durante el periodo ventana de la infección. Las características particulares de la retención en inventario varían entre organizaciones. Es más eficaz cuando no se utilizan las donaciones que no han sido sometidas a una segunda prueba, independientemente de que el donante regrese o no. Este proceso no siempre se sigue, por lo cual deberían tenerse en cuenta las características particulares del plasma retenido en inventario de cada proveedor al evaluar las ventajas de seguridad relativas de las fuentes de plasma remuneradas y no remuneradas.

Garantizar la seguridad de la materia prima

Los procedimientos de selección de donantes que excluyen a donantes de alto riesgo, en combinación con las pruebas serológicas a donaciones de plasma son las medidas más importantes a fin de garantizar la seguridad de la materia prima para el proceso de fraccionamiento. El fraccionador solo puede garantizar la seguridad de la materia prima mediante el uso de proveedores que excluyan a donantes de alto riesgo y utilicen pruebas de detección vírica de buena calidad. Las secciones 2, 3 y 4 ofrecen mayor orientación sobre la manera en la que las autoridades reguladoras pueden determinar la seguridad de la materia prima usada en la producción de hemoderivados. Algunos fraccionadores podrían adquirir plasma del mercado abierto en lugar de obtenerlo de sus propios centros o de centros que se suscriban a sus propias normas. El plasma del mercado abierto no está sujeto las mismas exigencias de seguridad y regulación a las que se somete el plasma de centros debidamente acreditados, por lo que las autoridades no deberían considerar el uso de productos fabricados con este tipo de plasma.

Procesos de reducción vírica

Hay dos tipos de procesos de reducción vírica: la inactivación (muerte del virus) y la eliminación del virus mediante la purificación de la proteína. Los procedimientos de eliminación vírica durante el proceso de fabricación son los que han tenido el mayor impacto en la mejora de la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia. Si bien todos los componentes de la cadena de seguridad de la sangre que se describen en esta Guía son necesarios para la seguridad del producto, los procesos de fabricación pueden desempeñar un papel particularmente importante. Por ejemplo, el tratamiento con solvente-detergente hizo que los lotes de productos para el tratamiento de la hemofilia no representaran un riesgo de transmisión de la hepatitis C antes de que la introducción de las pruebas de detección vírica incrementara la seguridad de las transfusiones de sangre normales y del crioprecipitado proveniente de un solo donante. Las autoridades encargadas de evaluar las medidas indispensables para garantizar productos seguros, en comparación con medidas que, si bien mejoran la seguridad, no son indispensables, deben tener en cuenta las características de los derivados de plasma, tales como los productos para la hemofilia, en relación con los productos hospitalarios de los principales bancos de sangre.

Si bien la selección de donantes y las pruebas de detección a donaciones, en combinación con las pruebas NAT adecuadas (y la retención en inventario cuando es posible realizarla) han reducido considerablemente el riesgo de ingreso de virus transportados por la sangre al lote de fraccionamiento, debemos considerar que cualquier lote de plasma para fraccionamiento podría contener concentraciones víricas capaces de transmitir una infección. La inclusión en el proceso de fraccionamiento de una o más etapas con capacidad validada para inactivar y/o eliminar virus relevantes, principalmente virus envueltos (por ejemplo, VIH, VHB y VHC), se traduce en derivados de plasma que esencialmente no presentan riesgos de contener estos virus. No obstante, los procesos actuales de inactivación y eliminación vírica son menos eficaces contra virus no envueltos (por ejemplo, VHA, parvovirus B19), y esta preocupación puede extenderse a virus y agentes infecciosos desconocidos.

Hay diversos métodos de reducción vírica disponibles, entre ellos los de solvente-detergente, tratamiento con calor (por ejemplo, pasteurización, calor seco, calor por vapor), y nanofiltración. Las ventajas y limitaciones de estos métodos se describen en el Cuadro 3. En relación con la naturaleza sumamente patogénica de los virus transportados por la sangre (por ejemplo, VIH, VHC y VHB), el récord de seguridad ininterrumpido de los concentrados de factor tratados con solvente-detergente [7] constituye un sólido argumento para hacer de este método de reducción vírica un componente obligatorio en la fabricación de dichos productos.

Es más probable que fallas en las pruebas, en el procesamiento o en sistemas de calidad cruciales den por resultado la liberación de un lote de producto con mayor riesgo de infección que cualquier deficiencia

fundamental en el diseño o la competencia del proceso. Debido a la importancia de la eliminación vírica para la máxima seguridad de los derivados de plasma, no puede haber fallas en las etapas del proceso claves para la eliminación vírica. La **validación** del proceso, y los sistemas fundamentales de las BPF: trazabilidad, segregación de las etapas de fabricación del producto para evitar contaminación cruzada, capacitación, documentación, control de cambios, e informes de desviaciones, son clave para la fabricación confiable de derivados de plasma seguros y eficaces.

Virus no envueltos

Los métodos actuales de inactivación y/o eliminación vírica son eficaces contra virus envueltos, pero menos eficaces contra virus no envueltos. Si bien algunos métodos de eliminación vírica, especialmente la **nanofiltración**, han demostrado ofrecer por lo menos una reducción parcial de la carga vírica de virus no envueltos durante la fabricación del producto, deben usarse otras estrategias, en particular la vacunación (por ejemplo, contra el VHA) de las personas que recibirán concentrados derivados de plasma durante toda su vida. Para los virus no envueltos conocidos, varios fabricantes han establecido esquemas que incluyen **pruebas límite** del lote de plasma usando la técnica NAT cuyo propósito es restringir el nivel de contaminación vírica a un nivel máximo muy bajo, más que su absoluta eliminación. A falta de métodos validados de reducción vírica en las etapas del proceso de fabricación, este posiblemente sea el mejor método general que existe actualmente para reducir la carga vírica del lote de plasma y, por ende, reducir las posibilidades de transmisión de virus detectados mediante las pruebas NAT.

En años recientes, el desarrollo de métodos para producir en el laboratorio preparaciones con títulos elevados de parvovirus B19 ha permitido la validación de muchos procesos de eliminación contra este virus, entre ellos algunas formas de tratamiento con calor y nanofiltración. Sigue habiendo incertidumbre respecto a la transmisión del parvovirus B19 a través de concentrados fabricados en la era de reducción vírica mediante pruebas NAT [6], pero esto pudiera deberse al uso de procesos menos bien acreditados durante los primeros años de vigilancia [8]. Ha habido preocupaciones recientes respecto al virus de la hepatitis E (VHE) y existe incertidumbre respecto a la magnitud de la infección por VHE entre la comunidad de hemofilia. No obstante, los procesos de inactivación vírica utilizados durante la fabricación de los concentrados parecen minimizar la infección [9].

Si bien la nanofiltración generalmente es muy eficaz para reducir los virus no envueltos en derivados de plasma, este proceso es más adecuado para la preparación de concentrados de FIX [10] y debería ser una característica obligatoria de los concentrados para el tratamiento de la hemofilia B. La nanofiltración se ha aplicado con éxito a los concentrados de FVIII manipulados para separar el FVIII del factor von Willebrand (FvW) [11], y a concentrados que contienen la molécula de FVIII recombinante más pequeña, con el dominio B eliminado [12]. En general, los virus no envueltos continúan presentando un mayor desafío que los virus envueltos, ya que todavía no ha podido desarrollarse una tecnología universal para su inactivación, como el tratamiento con solvente-detergente para los virus envueltos. Las tecnologías disponibles, aunadas a la disminución de la carga vírica mediante la aplicación de las pruebas NAT, han sido bien validadas para los virus no envueltos conocidos.

Importancia del origen geográfico de los productos

Diversos virus transportados por la sangre reportados en años recientes no se han manifestado en las comunidades de hemofilia de países con sistemas regulatorios bien establecidos. Estos virus incluyen el virus del Nilo Occidental (VNO), el chikunguña, el zika y otros agentes transmitidos principalmente por picaduras de mosquitos. En algunas instancias, estos virus se han transmitido por transfusiones sanguíneas, pero los procesos de inactivación vírica usados en la fabricación de factores de coagulación los han eliminado

como un riesgo para pacientes con hemofilia. No obstante, la situación es diferente en países en vías de desarrollo. Es evidente que los virus que típicamente se transmiten por transfusión sanguínea todavía se encuentran presentes en el abasto de sangre de algunos países y que las rudimentarias terapias para la hemofilia disponibles, tales como plasma y crioprecipitado, continúan siendo un vehículo de infección para personas con hemofilia [13-15]. De manera similar, agentes de reciente aparición, como el VNO y el zika, podrían transmitirse a pacientes con hemofilia expuestos a componentes que no se sometieron a inactivación vírica. Los países con sistemas regulatorios sin recursos suficientes deberían enfocarse en los aspectos de esta Guía relacionados con los principios básicos de BPF, dadas las recientes incidencias de materias primas fraudulentas [16, 17]. Las autoridades solamente deberían aceptar productos para el tratamiento de la hemofilia de empresas con un bien acreditado apego a las BPF.

Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)

Experimentos con diversas especies animales han demostrado que las enfermedades conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son, en efecto, transmisibles a través de sangre, plasma y fracciones plasmáticas. Estos experimentos demostraron que una parte considerable de la infecciosidad se ubica en el plasma y puede trasladarse a las fracciones plasmáticas cuando estas se transforman en productos terapéuticos. No obstante, dependiendo de la fracción estudiada y de la técnica de fabricación utilizada, mucha de la infecciosidad puede retirarse o eliminarse del producto terapéutico como resultado del proceso de fabricación.

La transmisión de la EET a través de sangre y hemoderivados infectados se ha confirmado en seres humanos. Ha habido cuatro casos de EET humana, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)³, en receptores de sangre entera o de glóbulos rojos de donantes que presentaron la enfermedad. La vECJ es, por lo tanto, un riesgo para la seguridad de la sangre, el cual se enfrenta con la misma combinación de medidas usadas para minimizar el riesgo de transmisión vírica. La única medida de selección de donantes que puede minimizar el riesgo de que el patógeno ingrese al lote de plasma es el aplazamiento de personas que han estado expuestas a la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) debido a sus viajes o a su residencia en países en los que la enfermedad ha ingresado a la cadena alimenticia. Estas medidas de aplazamiento han sido adoptadas por varios países. El objetivo principal de dichas políticas han sido los viajes al Reino Unido (RU) o la residencia en ese país en el periodo de 1980 a 1996, durante el cual la EEB ingresó a la cadena alimenticia humana. Algunos países también establecieron el aplazamiento de donantes con historial de viajes y/o residencia en otros países con epidemias menores de EEB.

Cuadro 3: Ventajas y aspectos que considerar al seleccionar métodos de reducción vírica para concentrados de factor. Adaptado de [18, 19]

Método	Ventajas	Aspectos que considerar
Solvente-detergente (SD) Tratamiento con una mezcla de agentes químicos – solventes y detergentes– que inactivan virus mediante la eliminación de la envoltura lipídica que recubre a algunos tipos de virus. Por ende, no es eficaz contra virus no envueltos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sumamente eficaz contra virus envueltos. ▪ Requiere equipo relativamente sencillo. ▪ Sin efecto desnaturante en las proteínas. ▪ Alta recuperación de la actividad funcional proteica. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Requiere un paso posterior en el proceso de fabricación para la eliminación de los agentes SD. ▪ Ineficaz contra virus no envueltos (como el VHA o el parvovirus B19).

3 La vECJ es la forma humana de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), una enfermedad del ganado que afectó a animales del Reino Unido (RU) y del continente europeo, y que se cree entró a la cadena alimenticia humana a través del consumo de productos cárnicos contaminados. La información actual sobre la prevalencia de la EEB en diferentes países está disponible en <http://www.oie.int>.

Método	Ventajas	Aspectos que considerar
<p>Pasteurización</p> <p>Término genérico para el tratamiento con calor de una proteína en una solución, a una temperatura de 60°C durante 10 horas. Su eficacia para inactivar virus depende de las condiciones exactas en las que se realiza. Cuando se usa en proteínas frágiles, como los concentrados de factor, la solución debe contener agentes químicos protectores para preservar las proteínas; sin embargo, estos agentes también pueden proteger virus. Cada proceso debe evaluarse con base en los datos presentados por el fabricante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Posibilidad de inactivar virus envueltos y no envueltos, incluso el VHA. ▪ Requiere equipo relativamente sencillo. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depende de las condiciones. ▪ Los estabilizantes proteicos pueden proteger a los virus. ▪ No inactiva al parvovirus B19. ▪ Baja recuperación de factores de la coagulación frágiles. ▪ Posible generación de neoantígenos.
<p>Vapor-calor</p> <p>Actualmente solo utilizado por un fabricante.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puede inactivar virus envueltos y no envueltos, incluso el VHA. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Posible riesgo de transmisión de VHC y VHB. ▪ No inactiva al parvovirus B19.
<p>Calor seco terminal</p> <p>Consiste en el calentamiento del producto final en estado liofilizado en el envase usado para reconstituir y administrar el concentrado. La eficacia de la eliminación vírica depende en gran medida de la combinación exacta de tiempo y temperatura a la que se somete el producto. Los fabricantes describen las siguientes combinaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 60°C durante 72 horas ▪ 80°C durante 72 horas ▪ 100°C durante 30 minutos ▪ 100°C durante 120 minutos ▪ 65°C durante 96 horas <p>Cada proceso debe evaluarse con base en los datos presentados por el fabricante. Por ejemplo, se sabe que 60°C son menos eficaces que 80°C, cuando se aplican durante periodos similares.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puede inactivar virus envueltos y no envueltos, incluso el VHA. ▪ Tratamiento aplicado al envase final. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No inactiva al parvovirus B19. ▪ Pérdida del 10% al 20% de la actividad del factor de coagulación. ▪ Requiere estricto control del contenido de humedad residual.
<p>Nanofiltración a través de membranas de 15-nm</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eliminación de virus basada en un efecto de exclusión por tamaño. ▪ Elimina todos los virus más importantes, incluso el VHA y el parvovirus B19. ▪ Puede eliminar priones. ▪ La integridad y la capacidad de eliminación del filtro puede validarse después de su uso. ▪ Alta recuperación de la actividad proteica. ▪ Sin efecto desnaturalizante en las proteínas. ▪ El riesgo de contaminación en el procesamiento posterior se limita cuando la filtración se realiza antes del llenado aséptico. ▪ Filtros disponibles comercialmente; sin derechos de patente. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No aplicable a concentrados proteicos de alto peso molecular (sin pérdida proteica importante).
<p>Nanofiltración a través de membranas de 35-nm</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Similar a las ventajas de la filtración con membranas de 15-nm. ▪ Aplicable a algunos concentrados de FVIII y FvW. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eliminación incompleta de virus pequeños.

Las autoridades que enfrentan la decisión de excluir o no a los donantes que estuvieron expuestos al riesgo de transmisión de la vECJ necesitan evaluar cuidadosamente el efecto que tales medidas preventivas pueden tener en el abasto de sangre en general. En muchos países en vías de desarrollo la sangre es escasa y dichos países no pueden permitirse perder donantes debido a un posible riesgo de transmisión de la vECJ. Asimismo, en regiones donde predominan otros riesgos comprobados, como la infección por el VIH y el VHC, el aplazamiento de donantes habituales bien acreditados debido al posible riesgo de transmisión de la vECJ podría resultar en una mayor utilización de donantes nuevos con una mayor prevalencia de estas infecciones comprobadas. Como grupo, los donantes nuevos presentarán mayores porcentajes de marcadores víricos que los donantes habituales, y las autoridades de países en vías de desarrollo, donde los procedimientos de selección y detección pudieran no ser ideales, deben asegurarse de que no se incrementen los riesgos conocidos (tales como el VIH y el VHC) al tratar de evitar riesgos inciertos (por ejemplo, la vECJ).

Desde la publicación de la segunda edición de esta Guía, la epidemia de la vECJ en el RU ha cedido, con la especulación de que la enfermedad será indetectable para el 2020. No obstante, también se especula que una segunda ola de la epidemia pudiera presentarse. Un subgrupo de población expuesto a productos cárnicos contaminados cuando estos inicialmente ingresaron a la cadena alimenticia todavía no ha presentado la enfermedad a pesar de pruebas de la presencia del patógeno [20]. Esto parece deberse a variaciones genéticas. Una segunda ola de la epidemia podría ocurrir en un futuro lejano [21], y la industria de la sangre permanece atenta a esta enfermedad.

Se han desarrollado varias pruebas que demuestran que es posible detectar priones en la sangre de personas con la vECJ, en fases tanto sintomáticas como presintomáticas de la enfermedad [22, 23]. Estas pruebas todavía no están disponibles en un formato que permita el análisis de la sangre en la escala necesaria para la seguridad del principal suministro de sangre, aunque ha habido algunos avances. La experiencia previa con infecciones víricas apunta a que probablemente no sea posible lograr la exclusión de donaciones infecciosas, hasta un punto en que pueda garantizarse la seguridad de los lotes de plasma, tan solo por medio de medidas de selección y pruebas de detección.⁴ Lo anterior convierte a la eliminación de la infecciosidad por medio del proceso de fabricación en la principal ruta para minimizar el riesgo de transmisión de la vECJ a través de derivados de plasma. El grado de eliminación alcanzado con los diferentes procesos es considerable y probablemente ha contribuido a la ausencia de casos evidentes de la vECJ en receptores de derivados de plasma, entre ellos personas con hemofilia, observada hasta ahora.

Es sabido que se utilizó plasma de donantes que posteriormente presentaron la vECJ en la fabricación de diversos productos, entre ellos CFC. Autoridades reguladoras, entre ellas la FDA⁵, han diseñado evaluaciones para calcular el riesgo que estos productos representan, usando principios también descritos por la FMH. Varias publicaciones relevantes a este respecto están disponibles en la Plataforma de aprendizaje electrónico de la FMH.⁶

Todos los cálculos coinciden en que el riesgo depende en gran medida del grado de eliminación logrado por el proceso de fabricación, y que los productos de alta **pureza** representan un menor riesgo dado que el agente infeccioso se elimina de manera más eficaz. Esto debería tomarse en cuenta al evaluar la seguridad de los concentrados.

No ha habido casos de transmisión de la vECJ a través de derivados de plasma, entre ellos CFC, pero se presentó una infección asintomática en un paciente que recibió un concentrado de FVIII de baja pureza. El examen

4 Infecciones como el VIH y el VHC continuaron transmitiéndose a través de productos para el tratamiento de la hemofilia contaminados aun después de la introducción de medidas de selección y pruebas de detección que generalmente no son suficientemente sensibles para evitar que donaciones infectadas se incluyan en lotes de plasma conformados por miles de unidades.

5 <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/BloodSafety/UCM095104.pdf>

6 Disponible en <http://elearning.wfh.org>

post mórtem de una persona con hemofilia A, que recibió tratamiento con productos fabricados con plasma de donantes que posteriormente presentaron la vECJ, mostró pruebas de la infección en sus tejidos. Murió de otras causas y no presentó ningún síntoma de la vECJ hasta el momento de su muerte [24]. Esto justifica la conclusión de las autoridades del RU de que los pacientes que recibieron tratamiento con concentrado de FVIII tienen un mayor riesgo de presentar la vECJ en comparación con la población del RU en general [25]. Se sabe que el proceso de fabricación del concentrado de FVIII en cuestión tiene una baja capacidad de eliminación de priones. Estudios post mórtem de pacientes expuestos a productos de inmunoglobulina fabricados con plasma similarmente infeccioso [26] no revelaron casos paralelos de la vECJ, subrayando la importancia de la eliminación de priones durante el proceso de fabricación. Esta eliminación fue considerablemente mayor en el proceso de producción de la inmunoglobulina que en el del FVIII implicado [27].

En resumen, es importante reiterar que no ha habido casos de la vECJ transmitidos por derivados de plasma, entre ellos CFC, pero que se presentó una infección asintomática en un paciente que recibió un concentrado de FVIII de baja pureza. Las hemorragias siguen siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad entre las personas con hemofilia, y es importante conservar el acceso a productos que previenen estos episodios. Autoridades reguladoras y fabricantes están ahora totalmente conscientes del riesgo de transmisión de la vECJ a partir de derivados de plasma y han instaurado medidas a fin de garantizar que los procesos de fabricación se optimicen para eliminar la posible infecciosidad. La inclusión de tales medidas debería formar parte del proceso de evaluación de los CFC.

Pureza frente a seguridad

La pureza se refiere al porcentaje del ingrediente deseado (por ejemplo, FVIII) en los concentrados, en relación con otros ingredientes presentes. La pureza de los concentrados disponibles en el mercado varía considerablemente (véase el *Registro en línea de la FMH de concentrados de factores de la coagulación*, en el Apéndice 1). Generalmente, los productos de mayor pureza tienden a estar relacionados con menores rendimientos de fabricación, debido a una menor cantidad de FvW (la proteína naturalmente portadora del FVIII). En consecuencia, los productos de mayor pureza son más caros.

En algunos productos, una mayor pureza implica ventajas médicas. Por ejemplo, los concentrados de FIX de alta pureza que carecen de los factores II, VII y X son preferibles a la mezcla de factores contenida en concentrados de complejo de protrombina para el tratamiento de la hemofilia B, dado que disminuye el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Por otro lado, siempre que existan medidas adecuadas de eliminación vírica, incrementar la pureza de los concentrados de FVIII no ofrece una clara ventaja médica. No obstante, las preocupaciones relacionadas con el riesgo actualmente desconocido de transmisión de la vECJ han llevado a los fabricantes a validar sus procesos para la posible eliminación del producto final de agentes similares a la vECJ. Estos estudios han demostrado que diversos procesos de fabricación de productos de FVIII y FIX pueden eliminar volúmenes considerables de agentes contaminantes similares a la vECJ. Por lo general, cuanto más se purifique el producto, mayor será el nivel de eliminación.

Avances en los concentrados de factores de coagulación recombinantes

La producción de factores de coagulación recombinantes se hizo posible con la clonación y subsecuente expresión de las proteínas funcionales tanto del FVIII como del FIX. La producción de factores de coagulación recombinantes en cultivos celulares de mamíferos implicó la superación de considerables desafíos debido a las complejas modificaciones postranscripcionales indispensables para su función procoagulante. Desde su introducción, las versiones recombinantes tanto del FVIII como del FIX han demostrado ser clínicamente similares a sus contrapartes derivadas de plasma. Estos productos recombinantes han pasado por tres generaciones desde 1992. Las primeras versiones se produjeron en cultivos celulares animales o humanos

y se estabilizaron con albúmina sérica humana. La siguiente generación se produjo en cultivos de proteína animal o humana, pero sin la adición de albúmina a la fórmula. La tercera generación es completamente sintética y no tiene proteínas humanas o animales. A pesar de estos avances, la observancia de las BPF sigue siendo indispensable para garantizar la seguridad del producto.

Los primeros CFC para la hemofilia a partir de fuentes recombinantes eran pocos y su precio estaba lejos del alcance de la mayoría de los países en vías de desarrollo. A medida que la tecnología ha avanzado, más productos han ingresado al mercado y los precios se han reducido sostenidamente debido a la competencia. Sistemas de licitación competitivos establecidos por varios países han ejercido todavía mayor presión a la baja en los precios, de manera que países como el RU, Australia e Irlanda ahora pagan menores precios por CFC recombinantes que por derivados de plasma. La cuestión de los precios está fuera del alcance de esta Guía, pero las autoridades encargadas de la adquisición y el acceso a terapias para el tratamiento de la hemofilia harían bien en tener esto en mente.

Proteínas modificadas de factores de coagulación recombinantes

Se han desarrollado varios productos con modificaciones a la molécula de la proteína del factor de coagulación, con el objetivo de lograr propiedades terapéuticas mejoradas. Por ejemplo, algunos productos se han diseñado para demostrar una **farmacocinética** modificada luego de la infusión, con una vida media más larga que la de productos convencionales. Estos **productos de vida media prolongada** (EHL por sus siglas en inglés) ofrecen las ventajas teóricas de requerir infusiones menos frecuentes y/o lograr mayores concentraciones mínimas de factor de coagulación mediante un régimen profiláctico con una frecuencia de infusión comparable a la de los productos convencionales. El efecto en la calidad de la atención y en la calidad de vida de las personas con hemofilia se ha abordado ampliamente [28, 29].

Esta variedad de factores recombinantes en el panorama del tratamiento de la hemofilia, algunos de los cuales se producen al margen de la principal industria de la proteína de plasma, y muchos de los cuales pueden producirse en cantidades ilimitadas, tiene el potencial de incrementar el acceso a la atención en países en los que actualmente es bastante limitado.

En este contexto, autoridades reguladoras y de otro tipo deben tener en consideración algunos aspectos importantes:

- Subyacente a las características que distinguen a estos productos modificados se encuentra su farmacocinética modificada. Es importante señalar que la farmacocinética del FVIII convencional varía considerablemente entre pacientes a los que se infunde el mismo producto. Esta variabilidad específica inherente al paciente sugiere que un subgrupo de pacientes podría experimentar las ventajas adscritas a los factores recombinantes modificados de EHL al usar CFC recombinantes o derivados de plasma convencionales [30]. También sería de esperar que la medida en la que los productos modificados presenten vidas medias prolongadas después de la infusión podría verse afectada por la farmacocinética específica del paciente.
- La evaluación de la eficacia de cualquier concentrado forma parte integral de su proceso de aprobación (véase también la Introducción). A fin de generar las pruebas requeridas por algunas agencias reguladoras, los patrocinadores de los nuevos CFC recombinantes ahora realizan estudios aleatorizados comparando el tratamiento profiláctico con el tratamiento a pedido. Algunos esquemas de reembolso en países en vías de desarrollo podrían también requerir estas pruebas. Las autoridades en países en vías de desarrollo deben estar conscientes de que estas comparaciones aleatorizadas a menudo se realizan en sus jurisdicciones, y deben insistir en la implementación de medidas de protección para los pacientes, tal y como se estipula en la Declaración de Helsinki [31].

- Asimismo, si fuera necesario probar la eficacia de un producto para la profilaxis, entonces la población en quien se realizará la comparación debería someterse a un régimen profiláctico con otro producto previamente aprobado para tratamiento profiláctico, más que a una terapia a pedido con el producto que se encuentra en evaluación. Esto evita la pesada carga relacionada con la terapia a pedido [32].

El problema de los inhibidores en la hemofilia

Esta Guía ha enfatizado las medidas necesarias para evaluar el riesgo de transmisión de patógenos de los CFC. Debido a la implementación de estas medidas, dicho riesgo ha disminuido considerablemente en ambientes bien regulados, si bien es necesaria una constante vigilancia. El problema de la aparición de inhibidores del concentrado de coagulación infundido ahora ocupa el primer plano. Este efecto adverso de la terapia sustitutiva no es nuevo, ha existido desde que se usan los factores de reemplazo para el tratamiento de la hemofilia. Los inhibidores son un factor de riesgo conocido de cualquier CFC y a menudo se presentan en pacientes que no han recibido tratamiento anteriormente (PUP por sus siglas en inglés) con ningún producto de FVIII. Los inhibidores (anticuerpos contra el FVIII o FIX de reemplazo) son una respuesta inmunológica bien **caracterizada** influenciada por varios factores intrínsecos (relacionados con el paciente), tales como la presencia de mutaciones genéticas específicas, un historial familiar de inhibidores, o un origen étnico específico.

Se ha debatido mucho la cuestión de si concentrados de factor específicos están relacionados con un mayor riesgo de aparición de inhibidores. Se ha establecido un riesgo mayor en el caso de concentrados de FVIII derivados de plasma sujetos a ciertos procedimientos de inactivación vírica que utilizan tratamientos con calor específicos [33-35]. Este hallazgo llevó al análisis de la posibilidad de que los procesos de fabricación pudieran generar cambios moleculares y neoantigenicidad, o el desarrollo de nuevos epítomos, en la molécula de FVIII. Algunos sistemas *in vitro* han, de hecho, detectado tales **neoepítomos** en concentrados relacionados con una mayor antigenicidad [11, 36].

El aumento en el uso de productos recombinantes ha llevado a la investigación sobre si ciertos aspectos de su producción podrían incrementar el riesgo de aparición de inhibidores. Algunos factores de coagulación recombinantes, producidos en líneas celulares de roedores, difieren de la proteína que se encuentra naturalmente en seres humanos en varios aspectos de su glicosilación y otras modificaciones postranslacionales (estudiadas en [37]). Hay controversia sobre el posible efecto de estas diferencias en la inmunogenicidad del producto, particularmente cuando se administra a PUP, cuya posibilidad de presentar inhibidores se ve afectada considerablemente por los múltiples factores intrínsecos mencionados anteriormente. De hecho, la neoantigenicidad de los concentrados de factor se evalúa mejor en pacientes que han recibido tratamiento anteriormente (PTP por sus siglas en inglés) [38], como en el caso mencionado arriba [33-35].

Si bien los resultados de varios estudios de observación que utilizaron metaanálisis no han sido concluyentes [39, 40], un estudio prospectivo se enfocó a este problema: el Estudio de inhibidores en niños de 1 a 3 años expuestos a derivados de plasma (SIPPET por sus siglas en inglés) [41]. Este estudio aleatorizó a PUP con hemofilia A, o a pacientes con exposición mínima a concentrados, para recibir concentrados derivados de plasma de FVIII con FvW o concentrados de FVIII recombinantes, y evaluar la presencia de inhibidores después de 50 días de exposición. Se usaron diferentes productos en cada grupo; todos los CFC derivados de plasma contenían FvW, todos los productos recombinantes se obtuvieron a partir de líneas celulares de roedores, y ninguno fue del tipo más nuevo EHL. El estudio determinó que los PUP que recibieron tratamiento con productos recombinantes tenían una mayor incidencia de inhibidores que los PUP que recibieron tratamiento con productos derivados de plasma. La diferencia observada fue estadísticamente importante solo para la cantidad total de inhibidores y no para los inhibidores de títulos altos.

Luego de una minuciosa revisión de todos los datos disponibles, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP por sus siglas en inglés) de la EMA emitió un comunicado en septiembre de 2017 concluyendo

que no hay pruebas claras y consistentes de una diferencia en la incidencia de aparición de inhibidores entre las dos clases de medicamentos sustitutivos del FVIII: derivados de plasma y recombinantes [42]. Recomendó que, debido a las diferentes características de los productos individuales en ambas clases, la evaluación del riesgo de aparición de inhibidores debería ser a nivel del producto y no a nivel del tipo de producto. Debería continuar evaluándose el riesgo de cada producto individualmente conforme haya más pruebas disponibles.

Para el tratamiento de pacientes con inhibidores confirmados se utilizan agentes de desvío, actualmente limitados a un producto derivado de plasma (FEIBA[®]) y a un producto recombinante (NovoSeven[®] RT). Los estudios señalan un efecto terapéutico ampliamente equivalente entre los dos agentes [43]. La vía terapéutica óptima para pacientes con inhibidores es la eliminación del inhibidor mediante la inducción de la tolerancia con factor de coagulación, un proceso sumamente costoso pero, en última instancia, rentable [44]. El tipo de producto (derivado de plasma o recombinante) parece no tener un efecto importante en el logro de la tolerancia [45].

Conclusiones

Desde los años ochenta se han implementado varias medidas para reducir el riesgo de transmisión vírica de los derivados de plasma fraccionado. Las agencias reguladoras no consideran normas obligatorias a todas las prácticas, y el uso que de ellas hacen los fraccionadores debe evaluarse en el contexto general de seguridad, disponibilidad y costo. Por ejemplo, si bien la selección de donantes puede ofrecer ventajas importantes, otras prácticas, tales como las pruebas NAT para acortar el periodo ventana y la retención en inventario del plasma, también reducen el riesgo de que unidades infecciosas ingresen a los lotes. Algunas medidas podrían tener solamente ventajas limitadas para los usuarios de productos de tratamiento para la hemofilia, y podrían afectar negativamente el rendimiento y la viabilidad financiera de los procesos de fraccionamiento. Por ejemplo, limitar el tamaño del grupo de donantes puede reducir el riesgo de transmisión vírica, pero probablemente solo para usuarios poco frecuentes de derivados de plasma.

Los procedimientos de selección de donantes que excluyen a donantes de alto riesgo y las pruebas serológicas a las donaciones de plasma constituyen el principal medio para garantizar la seguridad de la materia prima para el proceso de fraccionamiento. No obstante, la inactivación durante el proceso de fabricación es lo que ha tenido el mayor impacto en la seguridad de los derivados de plasma fraccionado. Incluso admitiendo una eficacia limitada contra virus no envueltos en lípidos (para los que pueden usarse las pruebas NAT a fin de limitar la carga vírica del lote de plasma), la inactivación o eliminación de virus durante el proceso de fabricación ha reducido el riesgo de recibir un producto contaminado a un nivel extremadamente bajo. El establecimiento y mantenimiento de BPF y de condiciones que cumplan los requisitos de licencia (es decir, validadas) son fundamentales para eliminar estos aspectos de riesgo.

Resumen

- Los productos de plasma fraccionado tienen un historial de transmisión de enfermedades transmisibles por la sangre (por ejemplo, VHB, VHC y VIH).
- Los derivados de plasma fabricados según las mejores prácticas actuales y con atención a BPF se ubican entre los productos terapéuticos de menor riesgo utilizados en la actualidad.
- La seguridad de los productos es resultado de esfuerzos en varios frentes:
 - Mejor selección de donantes (exclusión de donantes en situación de riesgo).
 - Mejores pruebas de detección a donaciones (entre ellas, pruebas NAT).
 - Tipo y número de métodos de inactivación y/o eliminación vírica durante el proceso de fabricación.

De estos, la inactivación vírica durante el proceso de fabricación es la medida que más ha contribuido a la seguridad de los productos.

- Los tipos de plasma se distinguen con base en las siguientes características:
 - Condición de pago al donante (remunerado o no remunerado) que, regulada adecuadamente, da lugar a productos manufacturados de seguridad similar.
 - Método de recolección. En la práctica, todos los métodos generan productos seguros y eficaces, siempre y cuando se optimicen adecuadamente los procesos, y se observen BPF.
- La inclusión en el proceso de fraccionamiento de una o más etapas con capacidad validada para inactivar o eliminar virus, principalmente virus envueltos (por ejemplo, VIH, VHB y VHC), se traduce en derivados de plasma que esencialmente no presentan riesgo de transmisión de estos virus. Los procesos de inactivación y eliminación son menos eficaces para virus no envueltos (por ejemplo, VHA y parvovirus B19).
- La comprobación de que la vECJ puede infectar a personas con hemofilia a través de la infusión de productos de reemplazo de factor implica que en la producción de todos los CFC deben incluirse etapas de fabricación validadas para la eliminación de priones.
- La evaluación de la profilaxis debería realizarse en comparaciones aleatorizadas mano a mano con CFC que ya han sido aprobados para este propósito, y no debería incluir la aleatorización de pacientes en grupos de tratamiento a pedido.
- Los inhibidores son un riesgo conocido de la administración de cualquier CFC, y estos ocurren a menudo en PUP que reciben tratamiento con cualquier tipo de producto de FVIII. La aparición de inhibidores es resultado de muchos factores de riesgo no relacionados con el tipo de producto. La investigación de este problema continua. Luego de una minuciosa revisión de los datos del ensayo SIPPET y de otros estudios relevantes, entre ellos ensayos clínicos de intervención y estudios de observación, el CHMP de la EMA declaró en septiembre de 2017 que su Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia (PRAC por sus siglas en inglés) determinó que no hay pruebas claras y consistentes de una diferencia en la incidencia de aparición de inhibidores entre las dos clases de medicamentos de factor VIII: los derivados de plasma y los fabricados mediante tecnología de ADN recombinante[42].
- Dado que no hay pruebas de que el cambio de productos desencadene la presencia de inhibidores, los médicos pueden decidir administrar a PUP tratamiento con FVIII derivado de plasma que contiene FvW, si se considerara que el alto riesgo de aparición de un inhibidor justifica un enfoque precautorio. Estos pacientes pueden cambiar a otros CFC después de 50 días de exposición al concentrado de FVIII derivado de plasma que contiene FvW. Los PTP pueden recibir tratamiento de manera segura con cualquier tipo de producto. Si no hubiera disponible un concentrado de FVIII derivado de plasma con FvW, el tratamiento con un concentrado de FVIII recombinante o con un concentrado de FVIII derivado de plasma que no contenga FvW, pero que cumpla con los criterios descritos en esta Guía, se considera mucho mejor opción que no administrar tratamiento.
- Los pacientes con inhibidores pueden recibir tratamiento con agentes de desvío ya sea derivados de plasma o recombinantes y, preferiblemente, inducirseles la tolerancia con un CFC, también ya sea derivado de plasma o recombinante.
- Al momento de redactar este documento se realizan ensayos clínicos sobre nuevas opciones de tratamiento, tales como anticuerpos biespecíficos que reemplazan la función del FVIII activado en la cascada de la coagulación [46], o inactivar la actividad anticoagulante mediada por el ARNi [47], que sugieren que muy pronto habrá nuevas terapias que podrían ofrecer métodos alternos para el tratamiento de la hemofilia, particularmente en presencia de inhibidores. La evaluación de tales productos requerirá un conjunto de criterios diferente, ya que no están basados en la sustitución del factor (VIII o IX) faltante.

Sección 2

CONCESIÓN DE LICENCIAS, REGULACIÓN Y CONTROL DE CONCENTRADOS DE FACTORES DE COAGULACIÓN EN ESTADOS UNIDOS Y EUROPA

Introducción

Se han establecido y formalizado disposiciones para la concesión de licencias, regulación y control de productos medicinales a fin de asegurar que la relación riesgo-beneficio, presente en toda intervención médica, pueda optimizarse con el propósito de garantizar la seguridad del paciente. Entre las responsabilidades de las autoridades reguladoras nacionales (NRA por sus siglas en inglés) bajo tales disposiciones se cuentan las siguientes:

- Establecer y mantener un sistema de concesión de licencias y control que abarque:
 - Revisión de expedientes e inspección previa a la aprobación.
 - Inscripción a un registro de productos e instalaciones.
 - Inspección y aplicación de las normas a instalaciones y productos.
- Proporcionar normas y directrices.
- Requerir que los titulares de licencias adopten y mantengan sistemas de calidad adecuados.
- Proporcionar disposiciones para la vigilancia de los productos posterior a su comercialización.

Los sistemas reguladores de Europa y Estados Unidos están muy desarrollados, son sumamente complejos, y se encuentran más allá de la capacidad de la mayoría de los sistemas de salud de países en vías de desarrollo con recursos limitados. No obstante, las autoridades de países en vías de desarrollo pueden aprovechar el conocimiento de los métodos usados por las principales agencias reguladoras para ayudarles a desarrollar su propio marco de referencia a fin de evaluar y seleccionar productos de tratamiento. Los métodos usados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos y por la Agencia Europea de Medicamentos (FDA y EMA respectivamente, por sus siglas en inglés) se describen en esta sección, junto con otras estrategias orientadas a la armonización.

Estados Unidos – Reglamentos y directrices de la FDA

La FDA de EE. UU. es la entidad reguladora más grande del mundo, con extensas responsabilidades para garantizar la seguridad de alimentos, medicamentos y dispositivos médicos fabricados para su venta y distribución en Estados Unidos. Los reglamentos que deben observarse en la manufactura y suministro de productos farmacéuticos se definen en el Título 21 del Código de Reglamentos Federales (21CFR por sus siglas en inglés) y en las secciones 1–999 de la Farmacopea de Estados Unidos (USP por sus siglas en inglés). Las partes del 21CFR con relevancia específica para los CFC, ya sean derivados de plasma o recombinantes, son las siguientes⁷:

- Partes 210 y 211, que describen las BPF actuales.

⁷ Disponible en <http://www.access.gpo.gov>

- Partes 600 a 680, que establecen los requisitos para productos biológicos.

Otro conjunto de documentos y publicaciones basadas en Internet (distintos de los reglamentos) ofrece mayor orientación a fabricantes (e inspectores); entre ellos, los siguientes:

- Directrices preliminares de la FDA
- Guías de inspección de la FDA
- Secciones 1,000 y siguientes de la USP. Cabe señalar que estas secciones no son obligatorias.

Los productos biológicos, entre ellos los CFC derivados de plasma y recombinantes, actualmente se encuentran bajo la supervisión del Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER por sus siglas en inglés), el cual tiene bajo su vigilancia los siguientes amplios sectores:

- Supervisión reguladora, que aborda todos los aspectos de la concesión de licencias y la aplicación de la normatividad.
- Evaluación e investigación de productos, incluida la normalización.
- Adquisición y evaluación de nueva información, incluida la vigilancia.

La mayoría de los aspectos relacionados con los CFC actualmente se encuentra bajo la supervisión de la Oficina de Tejidos y Terapias Avanzadas y de la Oficina de Investigación y Análisis de Sangre, ambas dependientes del CBER.

Directrices y reglamentos europeos

Las disposiciones reglamentarias en Europa se definen mediante un conjunto integral de directivas elaboradas por la Comisión Europea (CE), la EMA, y la Dirección Europea de Calidad del Medicamento (EDQM por sus siglas en inglés; anteriormente conocida como la Comisión de la Farmacopea Europea). La serie de directivas sobre la sangre de la CE especifica los requisitos para la recolección de sangre y plasma, inclusive plasma para fraccionamiento⁸. La EMA aprueba productos sometidos para autorización mediante un procedimiento centralizado, y también proporciona vigilancia centralizada del **archivo maestro de plasma** (*plasma master file* o PMF por sus siglas en inglés), el cual es un componente clave de la vigilancia reglamentaria de la materia prima para los productos derivados de plasma (véase El concepto de archivo maestro de plasma). La EMA alberga igualmente al Grupo de Trabajo de Hemoderivados (BPWP por sus siglas en inglés) del CHMP, que proporciona orientación sobre aspectos relacionados con la seguridad y eficacia de los CFC para la hemofilia⁹. La EDQM cuenta con un laboratorio centralizado para la generación de normas y otros aspectos que requieren pruebas, entre ellos la coordinación de la red de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos (LOCM) para la liberación de productos en lote, entre ellos los CFC.

La EDQM publica la “Guía de la sangre” (*Guide to the Preparation, Use, and Quality Assurance of Blood Components*; disponible solamente en inglés) [48]¹⁰, la cual establece los requisitos para la fabricación de hemoderivados, así como los parámetros de calidad clave para los componentes individuales, entre ellos el plasma. Las directrices de buenas prácticas, *Good Practice Guidelines for Blood Establishments Required to Comply with Directive 2005/62/EC* (usada para la implementación de normas y especificaciones para

8 Disponible en https://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organ/key_documents_en#anchor0

9 Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000388.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec8

10 Descarga gratuita disponible en <https://www.edqm.eu/en/news/new-19th-edition-blood-guide-now-available>

el sistema de calidad en establecimientos de sangre) [49]¹¹, que forman parte de la Guía de la EDQM, se recomiendan enfáticamente como requisitos mínimos para garantizar que los hemoderivados fabricados a partir de donaciones de sangre y plasma se fabriquen en un entorno adecuadamente controlado, con apego a BPF. Estas directrices son particularmente relevantes cuando el plasma se recupera de donaciones de sangre entera.

Además, los estados nacionales miembros de la UE supervisan BPF en instalaciones que producen fármacos, entre ellos CFC, comercializados dentro de sus fronteras y proporcionan autorizaciones de comercialización para fármacos que requieren aprobación nacional, así como aprobación mediante el procedimiento de reconocimiento mutuo de fármacos que serán exportados.

En resumen, la vigilancia de los CFC en Europa es más compleja que en EE. UU. debido a las diferentes estructuras de gobernabilidad resultantes de la UE. Es, al mismo tiempo, mucho más integral y transparente que las disposiciones de la FDA de EE.UU., dado que proporciona orientación detallada sobre aspectos clave que requieren atención. Las directrices del BPWP¹², así como las directrices de buenas prácticas de la EDQM [49] son particularmente relevantes para los lectores de esta Guía. Se han publicado diversos resúmenes útiles del marco regulatorio europeo [50, 51].

El plasma importado a la UE para fines de fraccionamiento por contrato y reexportación al país de origen está sujeto al marco regulatorio europeo. Por ende, es necesario que dicho plasma satisfaga las normas de la UE de calidad y seguridad. Si bien estas normas podrían parecer de difícil cumplimiento para países en vías de desarrollo que desean utilizar a fabricantes europeos establecidos para el fraccionamiento por contrato, las ventajas de la adherencia de todas las partes al sistema de sangre son evidentes. Satisfacer los requisitos europeos para el fraccionamiento de plasma garantiza que el Sistema de recolección del país cuente con normas suficientemente elevadas a fin de suministrar plasma para la fabricación de productos dentro del país una vez que se alcance tal capacidad [52].

El concepto de archivo maestro de plasma (PMF)

El concepto del PMF lo desarrolló la EMA¹³. El PMF es una recopilación de todos los datos científicos requeridos sobre la calidad y seguridad del plasma humano, relevantes para la fabricación de medicamentos derivados de plasma. El propósito del PMF es permitir al fabricante describir cabalmente la fuente del plasma utilizada para diferentes productos de plasma, garantizando niveles de calidad y seguridad adecuados de la materia prima.

Los elementos clave del PMF son los siguientes:

- Requisito de un contrato formal que gobierne la compra y el suministro de plasma.
- Descripción del **sistema de aseguramiento de la calidad** aplicable al suministro y al uso del plasma.
- Disposiciones para la selección de donantes (incluso epidemiología de la población).
- Requisitos para pruebas a muestras de donaciones individuales y lotes.
- Disposiciones para la comunicación y revisión de información posterior a la donación.

11 Disponible en https://www.edqm.eu/sites/default/files/goodpracticeguidelines-19th_edition_guide_preparation_use_qa_blood_components-december2016.pdf

12 Disponible en http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000388.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec8

13 Disponible en <http://www.ema.europa.eu/ema/>

El PMF es obligatorio en Europa y está apoyado por directivas para la presentación de información relevante, en particular datos que describan la epidemiología del plasma y de las poblaciones de donantes de sangre. En combinación con los datos del proceso de fabricación permite tanto a fabricantes como a autoridades calcular el riesgo residual que representa el producto terminado en relación con diferentes agentes infecciosos. Dado que los diversos fabricantes obtienen su plasma de un entorno dinámico en el que las empresas cambian la fuente de su materia prima según su conveniencia y las presiones del mercado, el perfil de seguridad de la materia prima puede cambiar de un año a otro. Mediante la actualización obligatoria del PMF, las autoridades pueden monitorear estos cambios y, en caso necesario, intervenir para excluir plasma con un perfil de seguridad inaceptable.

Entre los principios fundamentales del PMF se cuentan los siguientes:

- Exclusión de donantes en situación de riesgo.
- Datos de pruebas serológicas obligatorios para todas las donaciones de plasma.
- Exclusión de donaciones con base en información posterior a la donación.
- Posibilidad de rastreo (trazabilidad) desde el donante hasta el producto.

Si bien el PMF se ideó para el entorno europeo, constituye un excelente modelo para evaluar la seguridad del plasma y puede adaptarse en un solo documento de acuerdo con las necesidades particulares de países específicos. Contiene toda la información sobre el plasma como materia prima que las autoridades necesitan a fin de garantizar su calidad y seguridad. El ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos del Apéndice 2 incluye elementos extraídos de la directriz del PMF. Las autoridades deberían insistir en que los fabricantes presenten un PMF completo, y deberían asegurarse de que los proveedores de materia prima cuyo perfil de seguridad no se apegue a los requisitos del PMF sean excluidos del grupo que proveerá los concentrados para el tratamiento de la hemofilia. Esto es particularmente importante en el contexto de la globalizada industria del plasma en la actualidad, en la que algunas grandes empresas instalan plantas de fabricación en países bajo la supervisión de la EMA y otras en lugares fuera del alcance del mandato de EMA. Pudiera ser que plasma que no sería aceptable para la EMA se incorporara, mediante su fabricación en plantas no reguladas por la EMA, a productos destinados para mercados fuera de la jurisdicción de la EMA. Esta situación es indeseable en términos de seguridad para el paciente. A pesar del papel fundamental que la inactivación vírica desempeña en el proceso de fabricación, si un fabricante no puede garantizar un suministro confiable de materia prima segura, como lo especifica el PMF, es probable que no pueda garantizar ante ninguna autoridad su capacidad para fabricar derivados de plasma seguros y eficaces.

Puntos fuertes comunes de las disposiciones reguladoras de EE.UU. y la UE [53]

- Revisión de la información de las solicitudes de autorización de comercialización:
 - Garantías sobre la calidad y seguridad de la materia prima—PMF.
 - Consistencia de proceso/lote, incluida la eficacia de las etapas de inactivación/eliminación víricas.
 - Información sobre seguridad, eficacia y farmacocinética.
- Inspección y aplicación de las normas en los siguientes aspectos:
 - Base de donantes de plasma, instalaciones de recolección y sistemas de aseguramiento de la calidad.
 - Instalaciones y procesos de fabricación, y sistemas de aseguramiento de la calidad.
- Revisión y liberación de lotes por parte de la agencia de control:
 - Revisión de protocolos y pruebas a muestras por lotes específicos.
 - Disponibilidad de información sobre tendencias del comportamiento de los lotes a lo largo del tiempo.
- Vigilancia posterior a la comercialización: seguimiento obligatorio.

Armonización de los requisitos reglamentarios

Existe un programa para facilitar la armonización de los requisitos para la fabricación y el suministro de productos medicinales farmacéuticos en EE. UU., la UE y Japón, las tres regiones comerciales en las que los requisitos están más institucionalizados. Este programa, bajo el auspicio de la Conferencia Internacional para la Armonización (ICH por sus siglas en inglés), ha logrado algunos avances con respecto a definiciones, aunque todavía queda mucho por hacer en términos de implementación. Entre las directrices establecidas por el momento se encuentran las siguientes¹⁴:

- Documento técnico común de la ICH (formulario para la solicitud de registro)
- Directrices de calidad de la ICH (prueba y validación de métodos de prueba)
- Directrices de eficacia de la ICH (buenas prácticas clínicas)

Resumen

- Las disposiciones de regulación, concesión de licencias y control de derivados de plasma se encuentran bien establecidas en los procedimientos legislativos de EE. UU. y la UE.
- El concepto de PMF permite realizar evaluaciones de seguridad y facilita el movimiento del plasma y productos intermedios y finales entre países.
- Hay intentos de armonizar los requisitos para la fabricación y el suministro de productos medicinales farmacéuticos en EE. UU., la UE y Japón.

¹⁴ Disponible en <http://www.ich.org/home.html>

Sección 3

ESTABLECIMIENTO DE PROCEDIMIENTOS DE CONCECIÓN DE LICENCIAS; REGULACIÓN Y CONTROL EN PAÍSES CARENTES DE SISTEMAS REGULADORES BIEN ESTABLECIDOS

Introducción

Las autoridades reguladoras nacionales (NRA por sus siglas en inglés) que trabajan sin sistemas bien establecidos de concesión de licencias, regulación y control de derivados de plasma deben actuar —y debe percibirse que actúan— para proteger la salud pública, sin restringir artificialmente la disponibilidad de los productos y sin aumentar su costo innecesariamente.

El establecimiento y mantenimiento de un marco regulatorio complejo supera la capacidad de la mayoría de los sistemas de salud de países en vías de desarrollo. No obstante, a pesar de la falta de tal infraestructura, la mayoría de estos países puede establecer un marco adecuado para la toma de decisiones relativas a la evaluación y selección de productos para el tratamiento de la hemofilia.

Entre algunos de los obstáculos que podrían impedir la evaluación y selección de productos se cuentan los siguientes:

- Limitaciones de las NRA relacionadas con:
 - falta de experiencia,
 - falta de recursos.
- El abastecimiento de derivados de plasma no es sencillo:
 - Varias generaciones de productos (por ejemplo, con respecto a la purificación proteica y a los métodos de eliminación vírica) se encuentran a la venta simultáneamente y las ventajas de un producto en particular no siempre resultan claras.
 - La calidad del plasma usado para la fabricación es variable.
 - Las normas de fabricación empleadas son variables.
 - Los distribuidores locales podrían no disponer de información suficiente sobre las especificaciones de los productos.
- Los encargados de tomar decisiones deben responder a circunstancias cambiantes.
 - La disponibilidad y el precio de los productos dependerán de factores externos.
- Las percepciones de la calidad de un producto podrían no reflejar la realidad.

Medidas recomendadas y riesgos que deben evitarse

Para garantizar el máximo control en la selección de productos de tratamiento, las NRA deberían tratar de incorporar todas o algunas de las siguientes medidas en sus políticas:

- Establecer alianzas con otros compradores a fin de optimizar los recursos.
- Siempre que sea posible, establecer una relación directa y controlada con proveedores o fabricantes.

- En la medida de lo posible, seleccionar productos con licencia de una NRA establecida.
- Utilizar un cuestionario para obtener, con antelación al contrato, información sobre el plasma y el proceso de fabricación (véase el Ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos en el Apéndice 2).
- Auditar a posibles proveedores que cumplan los requisitos de seguridad y calidad de la NRA, con particular atención en el suministro de plasma (especialmente selección de donantes, pruebas de detección y capacidad de rastreo), y procesos de fabricación y distribución.

Entre los posibles riesgos que reguladores y personas encargadas de tomar decisiones deberían evitar se cuentan los siguientes:

- Permitir que el proveedor de un producto se seleccione exclusivamente con base en el precio. Por ejemplo, el precio bajo podría ser resultado de una falta de cumplimiento de (costosas) medidas de control de calidad, tales como garantizar, mediante los procedimientos de selección adecuados, que los donantes provengan de poblaciones de bajo riesgo. Si un fabricante puede tener acceso a grandes volúmenes de plasma de donantes remunerados de estratos socioeconómicos bajos, son obligatorias estrictas medidas de selección a fin de garantizar la seguridad del producto.
- Permitir que la selección de proveedores y productos dependa de intereses políticos.
- Crear una dependencia de terceros (intermediarios o agentes de proveedores) que pudieran limitar la comunicación sobre cuestiones de calidad esenciales.
- Dependier de las pruebas al producto final para garantizar su idoneidad.

Uso de distribuidores de productos importados

Dado que muchos países que buscan acceso a productos de tratamiento para la hemofilia carecen de capacidad nacional para el fraccionamiento de plasma, con frecuencia recurren a distribuidores o agentes del fabricante en el país, quienes asumen el papel de patrocinadores de los productos y organizan su presentación ante autoridades gubernamentales, su distribución una vez que han sido aprobados, y se encargan de cuestiones de responsabilidad civil, etc. En general, es preferible tratar directamente con los fabricantes en lugar de usar agentes debido a que éstos rara vez se encuentran familiarizados con los productos especializados para el tratamiento de la hemofilia. Como los agentes tienden a cambiar periódicamente, y algunas veces representan a más de un fabricante, podría ser difícil mantener cierto grado de continuidad y consistencia en los procesos de selección de productos. Esto es particularmente problemático en ausencia de una NRA establecida, dado que hay inestabilidad en ambas partes.

Si se usaran distribuidores, las NRA deberían establecer procedimientos a fin de garantizar que los distribuidores ofrezcan las siguientes características normativas mínimas en el suministro de productos para el tratamiento de la hemofilia:

- Demostrar que el distribuidor es el agente exclusivo del fabricante para el país en cuestión, mediante una declaración del fabricante.
- Demostrar la capacidad para proporcionar la infraestructura necesaria, particularmente el espacio de almacenamiento refrigerado adecuado.
- Demostrar la capacidad para garantizar el rastreo o trazabilidad del producto hasta los usuarios finales, y para realizar retiros de productos si fuera necesario.
- Todas las demás características especificadas en los requisitos del Ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos, incluido en el Apéndice 2 de esta Guía.

Ya sea que la NRA interactúe con el fabricante directamente o a través de un agente, es sumamente deseable establecer contacto con el fabricante, de preferencia con el departamento de asuntos reglamentarios. La información detallada de este contacto, que abarque registros de toda correspondencia, debería incluirse en la documentación generada para cada adquisición, a fin de maximizar la continuidad.

La función de las pruebas al producto final

Las pruebas del fabricante a productos finales para comprobar que cumplen con una especificación predeterminada constituyen una característica fundamental del control de la calidad del producto previo a su comercialización. Autoridades reguladoras como la FDA de EE. UU. y la EMA generalmente efectúan algún tipo de supervisión independiente de este proceso mediante la revisión periódica de los resultados de las pruebas de los fabricantes y/o la realización de sus propias pruebas en laboratorios oficiales de control de medicamentos. Estas pruebas a los productos antes de su comercialización se conocen como **pruebas para liberación de lote**. No constituyen una práctica universal entre las agencias reguladoras, algunas de las cuales consideran que no se mejora la garantía de calidad del producto duplicando las pruebas de liberación del producto del propio fabricante. En última instancia, la calidad del producto depende de garantizar que los métodos de pruebas al producto y los criterios para su liberación al mercado se aprueben como parte del proceso de revisión general y que se encuentren sujetas a los requisitos de BPF. Es importante enfatizar que el proceso en general es lo que aporta calidad y seguridad a un producto; no es posible garantizar la calidad de un producto mediante la realización de pruebas en ausencia de dichos elementos.

Si las autoridades nacionales consideran que las **pruebas a productos finales** mejorarán su garantía de calidad y seguridad, deberían usar (o adaptar) el método de agencias reguladoras bien establecidas o el protocolo para liberación de lotes del EDQM¹⁵. No obstante, para las autoridades a quienes se dirige esta Guía, las pruebas a productos finales no deberían ser un requisito obligatorio a fin de medir la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia. Sea cual sea la postura adoptada respecto a las pruebas a productos finales, éstas NO deberían sustituir el proceso de revisión descrito en esta Guía.

¿Pueden aplicarse pruebas de detección de patógenos a productos finales?

Todos los lotes de productos finales se someten a pruebas de esterilidad a fin de minimizar el riesgo de infección bacteriana. Estas pruebas de esterilidad están diseñadas y validadas para la evaluación de productos farmacéuticos individuales, tales como los concentrados para el tratamiento de la hemofilia.

Es importante señalar que las pruebas a productos finales no pueden utilizarse para garantizar la seguridad vírica. Las pruebas usadas para detectar agentes víricos en el plasma, ya sea que se realicen a donaciones o a lotes, y ya sean serológicas o moleculares, no están diseñadas o validadas para aplicarse a productos finales. El uso de estas pruebas en productos finales es sumamente inadecuado y no aporta nada a la garantía de seguridad de los productos. En particular, la experiencia muestra un elevado nivel de falsos positivos cuando se usan tales pruebas con este fin. Su aplicación podría dar lugar a valoraciones incorrectas de la calidad y seguridad del producto, y a retrasos en su salida al mercado. Los siguientes son dos puntos importantes que deben tenerse en cuenta:

- Aun suponiendo la presencia de algún virus en el producto final, a pesar de las diversas medidas para evitar que esto ocurriera, cualquiera de estos virus se encontraría en concentraciones bajas. Consideraciones estadísticas pronostican que la probabilidad de que una concentración tan baja de virus permanezca

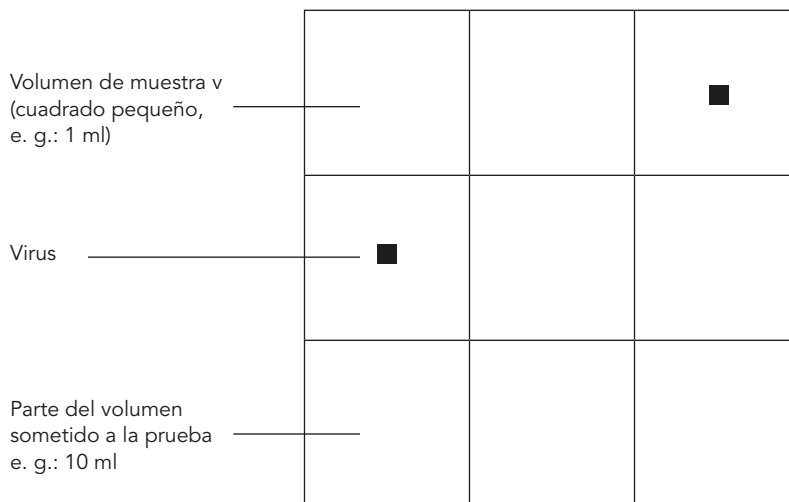
15 Disponible en <https://www.edqm.eu/en>

sin detectarse es elevada [54]. Esto se demuestra en la Figura 1, en la que hay dos partículas víricas presentes en 10 ml de producto. Esta cantidad de virus bien podría resultar ineficaz, pero el análisis muestra que la probabilidad de que permanezca sin detectar, independientemente de las características de la prueba utilizada, es de 82%.

- Aun si las pruebas fueran capaces de detectar todos los virus presentes en los productos, y aun si las limitaciones en el tamaño de la muestra descritas arriba pudieran superarse, un resultado positivo para un marcador vírico no necesariamente quiere decir que el virus vivo en sí se encuentre presente en el producto. Por ejemplo, el tratamiento con solvente-detergente, que inactiva la infecciosidad del VHC de manera muy confiable, no tiene efecto en la detección del ácido nucleico del VHC [55]. Por lo tanto, un resultado positivo en la prueba al producto final usando esta técnica llevaría a la conclusión errónea de que el producto es infeccioso. Pruebas retrospectivas a lotes de albúmina han demostrado que muchos de estos lotes resultaron reactivos a la prueba de ácido nucleico del VIH en los años ochenta; si tales pruebas hubieran estado disponibles y hubieran provocado que se detuviera la comercialización del producto, se hubiera presentado una crisis en el suministro de albúmina. A pesar de una amplia prevalencia del VIH en los derivados de plasma, los derivados de albúmina nunca han transmitido el virus porque los procesos de inactivación vírica destruyen la infecciosidad, aunque se mantiene la reactividad a las pruebas.

La seguridad de los derivados de plasma se garantiza mediante el apego a normas y BPF. Ninguna cantidad de pruebas de detección de virus aplicadas al producto puede sustituir estos requisitos indispensables.

Figura 1: Distribución de una pequeña cantidad de virus en un volumen relativamente grande [54]



Concentración de virus $c = 2/10 \text{ ml} = 200/l = 10^{2.3}/l$
 Probabilidad p_- de obtener una prueba de resultado negativo (distribución de Poisson):
 $P_- = e^{-cv}$
 $P_- = e^{-200 \cdot 0.001} = e^{-0.2} = 0.82$

Resumen

- Las agencias reguladoras de países que carecen de sistemas bien establecidos para la reglamentación de derivados de plasma deberían garantizar la seguridad y calidad de los derivados de plasma mediante las siguientes acciones:
 - El establecimiento de alianzas con NRA en situación similar.
 - El trabajo directo con los fabricantes y no a través de intermediarios o agentes.
 - La consideración en primer lugar de productos con licencia de NRA establecidas.
 - El establecimiento de arreglos para la preselección y auditoría de proveedores.
 - El enfoque en las pruebas de la calidad del plasma y la seguridad de los procesos de fabricación, más que en las pruebas a productos finales.
 - La consulta con instituciones o expertos independientes.
- Las pruebas a productos finales para detectar patógenos tales como virus son inadecuadas en la mayoría de los casos y pueden afectar la seguridad de los pacientes y el abasto de productos. Nunca pueden ser un sustituto de la supervisión adecuada de todo el ciclo de fabricación.

Sección 4

EVALUACIÓN DE CONCENTRADOS DE FACTORES DE COAGULACIÓN

Introducción

Cuando se trata de valorar qué producto para el tratamiento de la hemofilia adquirir, no hay una sola respuesta correcta. Existen ciertos requisitos mínimos que deben satisfacerse, pero las autoridades deben evaluar cada producto con base en sus propios méritos y considerar cuidadosamente las características relativas de cada producto para tomar una decisión. Esta sección se enfoca en el proceso de evaluación, describiendo primero la información clave que debe recopilarse del fabricante, y enseguida resumiendo los requisitos básicos que deben cumplirse para que un producto pueda considerarse seguro. Varios casos descritos en esta sección ofrecen ejemplos del proceso de evaluación.

Información del fabricante sobre el producto

Para evaluar un producto adecuadamente, las NRA deben obtener información sobre los siguientes aspectos:

1. La calidad del plasma usado como materia prima, que incluye:
 - Estado reglamentario del proveedor de plasma
 - Epidemiología de donantes
 - Criterios de exclusión de donantes
 - Pruebas de detección realizadas a la sangre/el plasma
 - Medidas de aseguramiento de la calidad
 - Retención en inventario
 - Tamaño del lote de plasma
 - Pruebas al lote de plasma
2. El proceso de fabricación, que incluye:
 - Etapas de fabricación esenciales y controles aplicados durante el proceso de fabricación (IPC por sus siglas en inglés) relacionados con éstas
 - Métodos de inactivación y/o eliminación vírica
 - Consistencia del proceso
 - Especificaciones para la liberación de lotes
3. El producto final, que incluye:
 - Potencia del producto y periodo de validez
 - Otros mercados donde el producto se encuentre disponible
 - Historial del producto
 - Estudios clínicos que demuestren la eficacia del producto

Esta información puede obtenerse del fabricante usando el Ejemplo de cuestionario para la evaluación de productos del Apéndice 2.

Requisitos básicos

Hay varios requisitos que el producto debe cumplir de manera satisfactoria para que pueda considerarse seguro (véase también el Cuadro 2).

1. El fabricante debe tener plena confianza en la seguridad y la calidad del plasma usado como materia prima, mediante arreglos contractuales adecuados con el proveedor del plasma.

El proveedor del plasma debería contar con una licencia de la autoridad nacional de salud correspondiente. El fabricante debe especificar las medidas tomadas para garantizar que los donantes se seleccionen con base en criterios de bajo riesgo de transmisión de virus transportados por la sangre, entre ellas la aplicación de cuestionarios que identifiquen comportamientos de alto riesgo, la exclusión de sitios de donación de alto riesgo, tales como cárceles, y los intentos para establecer una base de donantes recurrentes y acreditados. Si bien las medidas de retención en inventario del plasma y la calificación de donantes recurrentes se consideran características muy deseables, estas no siempre son posibles, especialmente cuando el plasma se obtiene de donaciones de sangre entera. La mejor manera para que el fabricante garantice la confianza es a través de inspecciones/auditorías a los centros de recolección, con base en estas y otras características de BPF. Tales auditorías debería realizarlas el fabricante, aunque las referencias a auditorías realizadas por una NRA son satisfactorias, siempre y cuando estas ocurran dentro del periodo del contrato entre el proveedor del plasma y el fabricante del producto.

Las autoridades no deberían aceptar bajo ninguna circunstancia un producto cuya fuente de materia prima sea desconocida y no se especifique, aun cuando el fabricante declare que la sangre ha sido sometida a pruebas o que el producto ha sido sometido a inactivación vírica. No se recomienda el uso de plasma no caracterizado procedente del mercado abierto.

2. Los análisis de sangre deberían incluir pruebas a las donaciones individuales para la detección de marcadores serológicos de VIH, VHB y VHC.

Las pruebas de detección deberían realizarse usando equipos de análisis de última generación para las pruebas en cuestión, preferiblemente en un formato registrado ante la autoridad que otorga las licencias. Si bien las tecnologías usadas para la detección de infecciones durante el periodo ventana (por ejemplo, el método NAT) también son deseables para incrementar los márgenes de seguridad vírica, es poco probable que resulten esenciales para garantizar la seguridad vírica de derivados de plasma que han sido sometidos a pruebas serológicas y a métodos confiables de inactivación vírica. Lo mismo sucede con las pruebas serológicas y/o NAT del lote de plasma realizadas por el fabricante. La confianza en la calidad de las pruebas de detección serológicas es, por ende, esencial. Por esta razón, **es fundamental un sistema de aseguramiento de la calidad que garantice el desempeño de las pruebas de detección vírica.**

3. La inactivación y/o eliminación vírica mediante métodos de fabricación deliberados y bien validados es indispensable para la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia.

Si bien varios métodos de inactivación vírica han demostrado mejorar considerablemente la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia, **el tratamiento con solvente-detergente es actualmente la norma de referencia para la seguridad contra virus envueltos altamente infecciosos y debería considerarse la opción preferida en la evaluación de productos. De manera similar, la nanofiltración es la opción preferida en el caso de virus no envueltos, además de que ofrece la posibilidad de reducir el riesgo de la vECJ.**

El tratamiento con solvente-detergente no es eficaz para la inactivación de virus no envueltos, que también son resistentes a otras técnicas de inactivación vírica, por lo que el uso de métodos adicionales dirigidos específicamente a tales virus es sumamente recomendable. La nanofiltración es una opción para la preparación de FIX y otras proteínas plasmáticas más pequeñas; no obstante, podría no ser la mejor opción para los concentrados de FVIII (una proteína mucho más grande) hasta que se usen y validen nuevas membranas. Para los concentrados de FVIII, se ha demostrado que el calentamiento en solución y, en menor medida, el tratamiento con calor seco, contribuyen a la eliminación de virus no envueltos.

Otra ventaja de los procedimientos con solvente-detergente y la nanofiltración es el bajo riesgo de inducción de neoantígenos proteicos.

Cualquier eliminación incidental de virus durante el proceso de fabricación contribuye a la seguridad general del producto y debería ser bienvenida. Sin embargo, tales aportaciones son únicamente complementarias y nunca deberían sustituir un método de eliminación vírica específico.

Dado que repetidamente se ha demostrado que los virus envueltos, entre ellos el VHC, el VIH y el VHB, constituyen el mayor riesgo de transmisión a través de la sangre para las personas con hemofilia, las autoridades deberían enfocarse en productos con registros de seguridad comprobada contra dichos virus mediante mecanismos de inactivación vírica controlados y bien validados.

- 4. Es recomendable tomar otras medidas para mejorar la seguridad relacionada con virus no envueltos, entre ellas la vacunación de personas que reciban hemoderivados, siempre que tales vacunas se encuentren disponibles (por ejemplo, contra el VHA), y la reducción de la carga vírica del lote de plasma a concentraciones no relacionadas con infecciones, mediante la realización de pruebas (por ejemplo, con la técnica NAT).**

Se ha demostrado que la técnica NAT contribuye a mejorar la seguridad contra la infección causada por el parvovirus B19. Los fabricantes han comenzado a incorporar esta prueba en sus procesos, y las autoridades podrían decidir exigir la prueba NAT para virus específicos que se sabe son prevalentes en la población de donantes que aporta a un producto. Con los procedimientos de inactivación vírica validados para virus envueltos causantes de enfermedades, la aplicación de estas pruebas al lote de plasma pudiera resultar más provechosa en el caso de virus no envueltos que no hayan sido detectados. En combinación con la nanofiltración, las pruebas NAT podrían reducir el riesgo de virus no envueltos pequeños (por ejemplo, el parvovirus B19) en el lote de plasma, aunque esto aún no se ha confirmado en estudios clínicos.

- 5. Una valoración de la eficacia constituye una característica importante de la supervisión reguladora, y debería realizarse incluso en el caso de productos supuestamente similares a otros productos bien caracterizados.**

Algunos países en vías de desarrollo compran productos de fabricantes que han adquirido procesos mediante la transferencia de tecnología. El objetivo de estos procesos es fabricar productos muy similares a los fabricados con la tecnología original, que habrían sido totalmente caracterizados en cuanto a sus propiedades clínicas y fisicoquímicas. Los estudios clínicos son costosos y difíciles de realizar, particularmente cuando se trata de trastornos poco comunes con pequeñas poblaciones de pacientes, como en el caso de la hemofilia. Es comprensible que fabricantes y autoridades de estos países se muestren reticentes a participar en el riguroso marco de los estudios clínicos establecidos por la EMA. Si bien este marco puede modificarse según circunstancias particulares, no es aconsejable abandonar por completo toda valoración de la eficacia. Por lo menos debería realizarse una evaluación de los aspectos farmacocinéticos del producto a fin de garantizar una recuperación y una vida media normales, en comparación con controles históricos. También debería intentarse realizar una evaluación

de la corrección de la hemorragia en circunstancias clínicas controladas, con tantos pacientes como sea posible. Si un país puede lograr el acceso a productos de tratamiento de cualquier nivel, entonces estas modestas medidas también deberían estar al alcance.

6. Después de su aprobación para ingresar al mercado debería monitorearse el desempeño del producto a fin de detectar posibles efectos adversos.

Las consideraciones descritas en el punto 5 para la valoración de la eficacia también se aplican aquí.

Dado que pequeños cambios en los procesos de fabricación de productos biológicos tales como los concentrados para el tratamiento de la hemofilia pueden generar efectos *in vivo* no siempre predecibles a partir de la evaluación previa a la aprobación, es importante el monitoreo del producto después de su ingreso al mercado. Actualmente, la principal preocupación acerca de los productos para el tratamiento de la hemofilia ha pasado de la seguridad vírica a la aparición de inhibidores. El monitoreo constante de pacientes sumamente expuestos a estos productos debería ser una característica de la atención de la hemofilia en países que pueden permitirse cierto nivel de tratamiento. Deberían tomarse muestras y analizarse a fin de valorar el estado vírico y la concentración de inhibidores del paciente. Hay documentos de la EMA disponibles que pueden ofrecer orientación a este respecto [38], y las autoridades de cada país pueden adaptar estas directrices a sus circunstancias particulares. Las pruebas de laboratorio relevantes son similares a las utilizadas para evaluar la calidad del plasma en cuanto a su estado vírico y concentraciones de factor. Podrían firmarse acuerdos contractuales con los fabricantes relevantes para que se realicen estos análisis como parte de cualquier acuerdo de abastecimiento.

7. Las personas a las que se administra FIX para el tratamiento de la hemofilia B deberían recibir concentrados específicamente enriquecidos con este factor y purificados para eliminar otros factores de coagulación. Siempre que sea posible, son preferibles los concentrados de FVIII y FIX de alta pureza. Los procesos de fabricación deben ser seguros en lo que respecta a agentes víricos conocidos, y no aumentar la probabilidad de que los productos generen inhibidores. Asimismo, la compra de tales concentrados no debería resultar en una restricción del tratamiento debido a su alto costo.

Casos de ejemplo

Para ilustrar la aplicación de estos principios se ofrecen ejemplos de los tipos de elecciones que podrían enfrentar las autoridades.

Ejemplo 1

Como resultado de un proceso de licitación, se ofrecen los siguientes productos de FVIII:

Producto A: Concentrado elaborado con un plasma del cual el fabricante no sabe nada, excepto el país de origen. El fabricante afirma que realiza pruebas de detección de marcadores serológicos de los agentes transmitidos por la sangre VIH, VHC y VHB a lotes de plasma después de que este se ha descongelado para su transformación. El fabricante también realiza pruebas NAT para la detección del VHC en estos lotes, y el producto final se inactiva víricamente mediante tratamientos con solvente-detergente y calor seco. El fabricante ha realizado estudios limitados de inactivación vírica para las condiciones y las fuentes de plasma específicas al producto. Es el más barato de los productos ofrecidos.

Producto B: Concentrado elaborado de plasma y caracterizado por un sistema de calidad totalmente documentado que incorpora los principios del concepto del PMF europeo. El producto ha sido sometido a tratamiento con solvente-detergente. El fabricante ha validado este proceso para la inactivación de virus, de conformidad con los requisitos del CHMP de la EMA.

Producto C: Concentrado elaborado de plasma y caracterizado por un sistema de calidad totalmente documentado que incorpora los principios del concepto del PMF europeo. El producto es altamente purificado con la técnica de columnas de afinidad de anticuerpos monoclonales y sujeto a tratamiento con solvente-detergente. El producto se estabiliza con albúmina. Cuesta el doble que el siguiente producto más caro.

Producto D: Concentrado elaborado de plasma recolectado en centros bajo contrato con el fabricante. No parece haber un sistema completo de aseguramiento de la calidad, pero el fabricante cuenta con datos sobre epidemiología vírica de donantes y protocolos de selección para excluir grupos de alto riesgo. El producto se fabrica usando dos etapas de purificación por intercambio de iones que, de acuerdo con la literatura científica, eliminan concentraciones importantes de material infeccioso, incluso agentes del tipo de la vECJ. El producto se somete a dos métodos de inactivación vírica: tratamiento con solvente-detergente y pasteurización. El fabricante dispone de estudios clínicos limitados, pero ha ofrecido pruebas publicadas en literatura científica para demostrar su eficacia.

Producto E: Concentrado elaborado de plasma y caracterizado por un sistema de calidad totalmente documentado que incorpora los principios del concepto del PMF europeo. El producto es un concentrado de pureza intermedia cuya fabricación incorpora calor seco terminal a 80°C durante 72 horas. El lote de plasma se somete a pruebas de detección de VHC y VIH mediante la técnica NAT. El producto fabricado por la compañía tiene un largo historial de seguridad con estudios clínicos de diseño adecuado.

Evaluación

Los siguientes son algunos de los aspectos que deben tomarse en cuenta al evaluar los productos de este ejemplo:

1. Existe una completa falta de información sobre la calidad del plasma del producto A. La realización de pruebas a lotes por parte del fabricante no es aceptable en sustitución de un sistema de aseguramiento de la calidad totalmente documentado. A pesar del uso de métodos de inactivación vírica bien acreditados, la capacidad limitada del fabricante para validarlos constituye una deficiencia. Este producto, a pesar de su precio favorable, no debería recibir mayor consideración.
2. El producto B se inactiva únicamente mediante tratamiento con solvente-detergente, el mejor método para eliminar virus altamente infecciosos. No obstante, la falta de cualquier otro método de inactivación vírica constituye una desventaja, y las autoridades reguladoras deberían considerar otros productos.
3. El producto C está muy altamente purificado y recibe tratamiento con solvente-detergente, dos características atractivas; no obstante, su rentabilidad en comparación con otros productos es probablemente baja. Deberían considerarse otros productos.
4. El producto D tiene características atractivas, pero el fabricante debería realizar sus propios estudios de validación sobre la eliminación de agentes infecciosos, de lo cual afirma que proviene la seguridad de su producto. El contrato de la empresa para el abastecimiento de plasma debería evaluarse rigurosamente para determinar si cumple con el requisito de conformidad con características básicas del PMF. Aunque un estudio clínico completo pudiera no ser necesario, serían deseables algunas pruebas de su eficacia y farmacocinética normal.
5. El producto E resulta satisfactorio en todos los aspectos, excepto en la falta de un segundo método de inactivación vírica. Esto no refleja el seguimiento de las mejores prácticas, pero la buena trayectoria de seguridad clínica del producto lo hace digno de consideración. Existen algunas pruebas de que el calor seco puede reducir el riesgo de transmisión de virus no envueltos. Debería solicitarse al

fabricante información sobre su proceso de validación para la inactivación de virus distintos al VHC, VIH y VHB. También debería solicitársele que comente sobre la capacidad del proceso de fabricación para eliminar agentes del tipo de la vECJ, así como información sobre sus planes para fabricar un producto sometido a una doble inactivación vírica.

Ejemplo 2

Como resultado de un proceso de licitación, se ofrecen los siguientes productos de FIX:

Producto X: Concentrado de complejo de protrombina fabricado de plasma y caracterizado por un sistema de aseguramiento de la calidad totalmente documentado que incorpora los principios del concepto del PMF europeo. El producto recibe tratamiento con calor seco a 80°C durante 72 horas como único método de inactivación vírica.

Producto Y: Concentrado de pureza intermedia específicamente enriquecido con FIX mediante el método de cromatografía de afinidad. Sometido a inactivación vírica mediante tratamiento con solvente-detergente y nanofiltración. La fuente del plasma se caracteriza satisfactoriamente y el lote de plasma se somete a pruebas NAT para la detección de VHC y VIH.

Producto Z: Concentrado elaborado con una fuente de plasma de caracterización satisfactoria, que contiene FIX purificado hasta la homogeneidad bioquímica (pureza del 100%) mediante cromatografía de anticuerpos monoclonales, y tratado con solvente-detergente como único método de inactivación vírica.

Evaluación

Los siguientes son algunos de los aspectos que deben tomarse en cuenta al evaluar los productos de este ejemplo:

1. Siempre que sea posible es preferible el uso de concentrados de FIX puros (en comparación con concentrados de complejo de protrombina) para el tratamiento de la hemofilia B. Asimismo, el único método de purificación no es eficaz para eliminar agentes del tipo de la vECJ. Un solo método de inactivación vírica puede tener algún efecto en el riesgo de virus, pero la eliminación de la EET tiene que provenir el proceso de purificación, que se espera sea más eficaz con múltiples métodos de purificación. El producto podría considerarse para el tratamiento de indicaciones no relacionadas con la hemofilia, como la reversión del efecto de warfarina.
2. No se ha demostrado que la pureza hasta el punto de homogeneidad bioquímica del FIX incida en la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia B.
3. Dado que la nanofiltración separa virus de proteínas con el peso molecular del FIX, es un método recomendado para la eliminación de virus no envueltos, que también contribuye a la eliminación de virus envueltos.

Ejemplo 3

En este ejemplo se evalúa una elección de entre las posibilidades prácticas disponibles en el mercado competitivo de 2017. Si bien esta Guía se centra principalmente en la seguridad y en la eficacia, en este ejemplo se da cierta consideración al precio.

Como resultado de un proceso de licitación, se ofrecen los siguientes productos:

Producto I: FVIII recombinante fabricado usando albúmina para garantizar la estabilidad del producto. Este producto satisface todos los requisitos normativos descritos en esta Guía, y se ofrece con considerable descuento, en comparación con productos similares disponibles internacionalmente.

Producto II: Concentrado de FVIII-FvW derivado de plasma, con licencia para el tratamiento tanto de la hemofilia como de la enfermedad de von Willebrand (EvW). Cumple con todos los requisitos de seguridad, como se describen en esta guía. Este producto se ofrece a un precio menor que otros productos de este tipo, en mercados de países desarrollados.

Producto III: Los fabricantes de este concentrado de FVIII recombinante afirman que tiene una vida media prolongada. Un estudio clínico informó sobre una reducción de 25% en el consumo de CFC utilizados con fines profilácticos por un grupo de personas con hemofilia A. La mayoría de los pacientes en régimen profiláctico con este producto pudo lograr tasas de hemorragia bajas satisfactorias con dos infusiones por semana. Aunque se ofrece con un descuento en comparación con su precio en países desarrollados, sigue siendo el más caro de los tres productos ofrecidos, por un margen considerable.

Evaluación

El producto I está fabricado utilizando albúmina humana, que en teoría incrementa el riesgo de seguridad de patógenos, pero la albúmina de hecho no se ha relacionado con ninguna transmisión de patógenos en 70 años de uso. Fuera de esto, el producto no presenta problemas. Es evidente que no está indicado para el tratamiento de la EvW.

El producto II puede usarse para el tratamiento tanto de la hemofilia A como de la EvW.

El producto III ofrece una atractiva mejora para conveniencia del paciente, pero solamente es útil en un contexto profiláctico.

En este ejemplo es posible discernir las mayores ventajas de la era actual, caracterizada por la disponibilidad de diversos productos y tecnologías. Estos tres productos contendientes tienen la capacidad, si se eligieran juntos en un entorno de precios adecuado, de cubrir muchos aspectos del cuidado moderno de la hemofilia. El producto I puede atender adecuadamente todas las necesidades de pacientes bajo un régimen estable de tratamiento a pedido. El producto II también atiende las necesidades de los pacientes con hemofilia A, así como las de los pacientes con EvW. La necesidad de infusiones menos frecuentes del producto III sería ventajosa para padres de pacientes muy pequeños y ofrece conveniencia a pacientes de más edad. Una política terapéutica así de sensata permite aprovechar muchas de las ventajas de los diferentes tipos de concentrados disponibles.

Resumen

- Las NRA deben evaluar cada producto con base en sus propios méritos y considerar cuidadosamente las características relativas de cada producto al tomar una decisión.
- Para evaluar un producto adecuadamente, las NRA deben contar con información sobre los siguientes aspectos:
 - Calidad del plasma usado como materia prima
 - Proceso de fabricación
 - Producto final
- Deben satisfacerse ciertos requisitos mínimos:
 - El fabricante debe confiar plenamente en la seguridad y calidad del plasma usado como materia prima.
 - Las donaciones individuales de plasma deben someterse a pruebas de detección de marcadores serológicos de VIH, VHB y VHC.

- Los procesos de fabricación deben incorporar métodos de inactivación y/o eliminación vírica deliberados y bien validados.
- Es recomendable tomar otras medidas de seguridad para mejorar la seguridad relacionada con virus no envueltos, tales como la vacunación de personas que reciban concentrados de factor de por vida, y la reducción de la carga vírica del lote de plasma.
- Es recomendable el uso de concentrados de FVIII, y particularmente de FIX, de alta pureza, siempre que esto no implique la restricción del tratamiento debido a su alto costo.

CONCLUSIÓN

La elección de productos adecuados para el tratamiento de la hemofilia no es una tarea fácil; depende de los recursos y las circunstancias particulares de cada país. No obstante, la información y los principios ofrecidos en esta Guía pueden orientar las decisiones de las autoridades reguladoras sobre la compra de productos para el tratamiento de la hemofilia.

La FMH actualiza esta Guía periódicamente y agradece comentarios que puedan contribuir a mejorarla. Favor de enviar sus sugerencias a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 Rene-Levesque Boulevard West, Suite 1200
Montreal, Quebec H3G 1T7
Canadá
Tel.: (514) 875-7944
Fax: (514) 875-8916
Correo-e: wfh@wfh.org
Internet: www.wfh.org

APÉNDICE 1: REGISTRO EN LÍNEA DE LA FMH DE CONCENTRADOS DE FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Versión Beta lanzada en la plataforma eLearning.wfh.org de la FMH en julio de 2016, actualizada de manera continua.

Por Mark Brooker

El Registro¹⁶ lo crearon en 1997 Meirione Costa e Silva, de Brasilia, y la doctora Carol Kasper, para la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia (ISTH por sus siglas en inglés). Su propósito era ayudar al personal médico a identificar los concentrados disponibles y a mantenerse a la vanguardia de los cambios en las empresas farmacéuticas. En julio de 2016, el Registro se trasladó a Internet a fin de permitir actualizaciones en tiempo real y facilitar su uso. Está diseñado para que lo utilicen proveedores y funcionarios del sector de la salud, farmacéuticos, y personas con trastornos de la coagulación.

El Registro ofrece un panorama de los productos disponibles y aclara las diferencias entre ellos. También ayuda a médicos y farmacéuticos a identificar productos que se ofrecen a los pacientes durante sus viajes al extranjero, o productos que podrían traer consigo o que les podrían ser enviados. De manera similar, los pacientes que viajan al extranjero podrían llevar consigo sus propios concentrados, los cuales podrían no ser conocidos por el personal de salud del lugar que visitan.

El plasma obtenido a partir de donaciones de sangre entera se conoce como plasma recuperado. El plasma obtenido por plasmaféresis es llamado plasma por aféresis o plasma fuente. Los donantes de sangre entera no reciben un pago sustancial en ninguno de los países incluidos en este Registro. Los donantes de plasma por aféresis son remunerados en la mayoría de los países.

Varios centros nacionales de fraccionamiento producen concentrados a partir de plasma recuperado de manera local para uso interno. Unos cuantos fraccionadores (por ejemplo, CSL en Australia, Grifols en España, Biotest en Alemania) aceptan plasma de países pequeños, lo fraccionan por separado, y lo devuelven al país de los donantes transformado en concentrados, proceso conocido como fraccionamiento por contrato o por cuota. Varios fraccionadores utilizan plasma por aféresis de países que permiten la plasmaféresis remunerada. Dicho plasma puede mezclarse con pequeñas cantidades de plasma recuperado de donantes no remunerados.

En el Registro, los concentrados se describen según el método de fraccionamiento, el método de inactivación vírica y el grado de pureza. Los fraccionadores hacen referencia al grado de pureza de los concentrados de coagulación como actividad específica, o la cantidad de factor de coagulación deseado por miligramo de proteína total, menos cualquier cantidad de albúmina agregada. La actividad específica podría haberse medido de hecho o podría ser una aproximación. La retención del plasma después de la donación y antes de su procesamiento para obtener mayor información sobre el donante se conoce como retención en inventario o cuarentena.

La gama de pruebas serológicas varía ligeramente de un país a otro. Las pruebas NAT más sensibles que detectan virus de manera directa cada vez son más comunes.

Desde 1987, ninguno de los concentrados incluidos en el Registro ha transmitido el VIH. Estos concentrados tampoco han transmitido los virus de la hepatitis A, B ó C desde que en 1998 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos iniciaron su extenso seguimiento de personas con hemofilia.

Los fabricantes de CFC pueden comunicarse con la FMH a fin de agregar sus productos al Registro, así como para revisar y actualizar la información sobre sus productos que aparece en el Registro.

¹⁶ Registro en línea de la FMH de concentrados de factores de coagulación: <http://elearning.wfh.org/resource/online-cfc-registry/>

APÉNDICE 2: EJEMPLO DE CUESTIONARIO PARA LA EVALUACIÓN DE PRODUCTOS

Este cuestionario incorpora la información mínima necesaria para evaluar un producto que se pretende lanzar al mercado. Debe pedirse al fabricante que proporcione toda la información solicitada antes de iniciar la evaluación de cualquier producto.

Resumen de la información proporcionada por las empresas candidatas a proveedores de productos para el tratamiento de la hemofilia

1) PLASMA COMO MATERIA PRIMA (SOLAMENTE PARA PRODUCTOS DERIVADOS DE PLASMA)

(A) PROVEEDOR DEL PLASMA						
Nombre del proveedor	Recuperado o por aféresis		% donantes nuevos		% donantes habituales	
(B) EPIDEMIOLOGÍA DE DONANTES						
Nombre del proveedor	Donaciones positivas a anticuerpos del VIH		Donaciones positivas a anticuerpos del VHC		Donaciones positivas a HbsAg	
	por 10,000 donantes habituales	por 10,000 donantes nuevos	por 10,000 donantes habituales	por 10,000 donantes nuevos	por 10,000 donantes habituales	por 10,000 donantes nuevos
(C) ESTADO REGLAMENTARIO DE LOS PROVEEDORES DE PLASMA						
Nombre	Frecuencia de auditorías internas realizadas por el proveedor, si las hubiera	Frecuencia de auditorías externas realizadas por el fabricante, si las hubiera	Frecuencia de auditorías externas realizadas por la autoridad gubernamental, si las hubiera	Otro tipo de certificación otorgada por un organismo competente		
(D) SELECCIÓN DE DONANTES – CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (SI SE HAN COMPROBADO Y MEDIDAS TOMADAS)						
Nombre	Historial de infecciones transmitidas por la sangre (hepatitis/VIH, etc.)	Consumo de drogas por vía intravenosa	Comportamiento sexual de alto riesgo (sexo entre varones, prostitución, etc.)	Receptores de sangre, tejidos, etc.	Comportamiento de riesgo (tatuajes, piercings, etc.)	Intervenciones médicas
(E) PRUEBAS DE DETECCIÓN DE VIRUS EN LA SANGRE/EL PLASMA						
Prueba de detección	Nombre del equipo – fabricante		Estado reglamentario (EE. UU./Europa)			
HbsAg						
Anticuerpos VHC						
Anticuerpos VIH						
NAT VHC (si estuviera disponible)						
NAT VIH (si estuviera disponible)						
(F) ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE LOS EQUIPOS DE PRUEBAS						
Describa cualquier medida de aseguramiento de la calidad interna y externa usada por las agencias recolectoras en sus pruebas de detección.						
(G) MEDIDAS APLICADAS AL PLASMA POR EL FABRICANTE						
Cualquier medida de retención en inventario, etc.	Número máximo de donaciones en el lote de plasma	Pruebas al lote de plasma – serológicas, NAT, etc.	Cálculo de la carga vírica en el lote de plasma a partir de los datos de incidencia vírica			
			VIH	VHC	VHB	

2) PROCESO DE FABRICACIÓN (PARA PRODUCTOS DERIVADOS DE PLASMA Y RECOMBINANTES)

El fabricante debe incluir una copia de la licencia de fabricación otorgada por el país donde se ubican sus instalaciones y por cualquier otra autoridad.					
(A) ETAPAS CRÍTICAS Adjunte un diagrama de flujo del proceso de fabricación, identifique las etapas críticas del mismo y enumere los controles aplicados durante el proceso (IPC) relacionados con dichas etapas.					
(B) REDUCCIÓN VÍRICA					
Para productos derivados de plasma y recombinantes Enumere los métodos de reducción vírica específicos.					
Solamente para productos derivados de plasma Eliminación validada en \log_{10} de: 1. VIH (virus propiamente dicho) 2. VHC (especifique el modelo, p. ej., VDVB) 3. VHB (especifique el modelo) 4. VHA (virus propiamente dicho o especifique el modelo) 5. Parvovirus B19 (especifique el modelo)					
Solamente para productos derivados de plasma Cálculo del riesgo residual por ampollita del producto, según carga vírica del lote de plasma y datos de eliminación vírica validados para: 1. VIH 2. VHC 3. VHB					
(C) CONSISTENCIA DEL PROCESO					
Enumere los controles utilizados durante el proceso de fabricación (IPC) identificados en la sección 2(a) en tres lotes cronológicamente consecutivos del producto fabricado en la escala usada para la versión comercializada durante los pasados 18 meses.					
IPC	Lote – 01	Lote – 02	Lote – 03		
Control-1 Control-2 Control-3 Control-4 Control-5					
(D) ESTABILIDAD Y PERIODO DE VALIDEZ					
Incluya los datos de la potencia del producto (FVIII ó FIX) medidos durante los momentos del periodo de validez enumerados en el siguiente cuadro, a las temperaturas indicadas en la solicitud.					
Potencia UI/ml (media±desviación típica)	Al momento de su liberación	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 12 meses	A los 24 meses
	2h:	2h:	2h:	2h:	2h:
	8h:	8h:	8h:	8h:	8h:
	24h:	24h:	24h:	24h:	24h:
Incluya los datos de potencia del producto a las 2, 8 y 24 horas después de su reconstitución.					

3) INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA (PARA PRODUCTOS DERIVADOS DE PLASMA Y RECOMBINANTES)

(A) OTROS MERCADOS Mencione los otros mercados en los que el producto se encuentre disponible, su historial en dichos mercados, los volúmenes suministrados y las autorizaciones de comercialización correspondientes obtenidas de organismos otorgantes de licencias.
(B) ESTUDIOS CLÍNICOS Resume los ensayos clínicos usados para demostrar la eficacia del producto, haciendo referencia a las autorizaciones para otros mercados enumeradas en la sección 3(a). Los fabricantes deben comentar si los ensayos se han realizado de acuerdo con las directrices del documento <i>Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products</i> [38] de la EMA, disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187409.pdf
(C) EFECTOS ADVERSOS Describa el sistema del fabricante para recibir e informar sobre efectos adversos relacionados con el producto.

APÉNDICE 3: LISTA DE ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

21CFR	Título 21 del Código de Reglamentos Federales
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNi	ARN de interferencia
BPF	Buenas prácticas de fabricación
BPWP	<i>Blood Products Working Party</i> Grupo de Trabajo de Hemoderivados (del CHMP de la EMA)
CBER	<i>Center for Biologics Evaluation and Research</i> Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (EE. UU.)
CE	Comisión Europea
CFC	Concentrado(s) de factor(es) de coagulación
CFR	<i>Code of Federal Regulations</i> Código de Reglamentos Federales
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (EMA) Comité de Medicamentos de Uso Humano (EMA)
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines</i> Dirección Europea de Calidad del Medicamento
EEB	Encefalopatía espongiforme bovina
EET	Encefalopatía(s) espongiforme(s) transmisible(s)
EHL	<i>Extended half-life</i> Vida media prolongada
EMA	<i>European Medicines Agency</i> Agencia Europea de Medicamentos
EE. UU.	Estados Unidos de América
EvW	Enfermedad de von Willebrand
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i> Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
FIX	Factor IX
FMH	Federación Mundial de Hemofilia
FVII	Factor VII
FVIII	Factor VIII
FvW	Factor von Willebrand

FX	Factor X
HbsAg	Antígeno relacionado con el virus de la hepatitis B (VHB)
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i> Conferencia Internacional para la Armonización
IPC	<i>In-process controls</i> Controles aplicados durante el proceso de fabricación
ISTH	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia
LOCM	Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos
NAT	<i>Nucleic acid testing</i> Pruebas de detección (usando la técnica de amplificación) de ácidos nucleicos
NRA	<i>National regulatory authority</i> Autoridad reguladora nacional
PMF	<i>Plasma master file</i> Archivo maestro de plasma
PRAC	<i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia
PTP	<i>Previously treated patient</i> Paciente que ha recibido tratamiento anteriormente
PUP	<i>Previously untreated patient</i> Paciente que no ha recibido tratamiento anteriormente
RU	Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
SD	Solvente-detergente
SIPPET	<i>Survey of Inhibitors in Plasma-Products-Exposed Toddlers</i> Estudio de inhibidores en niños de 1 a 3 años expuestos a derivados de plasma
UE	Unión Europea
UI	Unidades internacionales
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> Farmacopea de Estados Unidos
VDVB	Virus de la diarrea viral bovina
vECJ	Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHE	Virus de la hepatitis E
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VNO	Virus del Nilo Occidental

APÉNDICE 4: GLOSARIO

Archivo maestro de plasma (*Plasma master file* o **PMF en inglés):** Expediente de información recopilado de acuerdo con las directrices europeas, el cual permite al fabricante de derivados de plasma describir cabalmente la materia prima utilizada.

Autorización de comercialización: Permiso oficial otorgado por una autoridad reguladora que permite a un fabricante comercializar un producto luego del escrutinio de dicha autoridad.

Buenas prácticas de fabricación (BPF): Conjunto de elementos de una práctica establecida que da lugar a productos acabados o finales que satisfacen sistemáticamente los requisitos esperados, establecidos en las especificaciones del producto. Entre estas se cuentan la capacidad de rastreo o trazabilidad, la segregación de las distintas fases de fabricación del producto para evitar la contaminación cruzada, la capacitación, la documentación, el control de cambios y los informes de desviaciones.

Caracterización: Mediciones analíticas que permiten conocer en detalle la composición y otras características de un producto.

Farmacocinética: Efecto de los medicamentos en el cuerpo humano durante un periodo determinado, incluidos los procesos de absorción, distribución, localización en tejidos, biotransformación y excreción.

Fraccionamiento: Proceso de separación y procesamiento del plasma de la sangre humana en una serie de productos para uso terapéutico.

Liofilizado: Estado de congelamiento en seco de una preparación después de haber sido sometida al proceso de liofilización, consistente en el aislamiento de una sustancia sólida de una solución mediante el congelamiento de la misma y la evaporación del hielo al vacío.

Lote de plasma: Plasma de varios donantes que se usa para elaborar un lote de producto.

Lote(s) mínimo(s) o minilote(s): Muestras de plasma de varias donaciones mezcladas que se someten a pruebas de detección de marcadores víricos.

Nanofiltración: Proceso mediante el cual las soluciones proteicas se pasan por filtros de poros pequeños que pueden eliminar virus, permitiendo el paso de las proteínas terapéuticas.

Neoantígeno/Neoepítipo: Formación de nuevos epítipos, fragmentos proteicos que funcionan como determinante antigénico uniéndose a los anticuerpos.

Periodo de validez: Periodo durante el cual un producto puede ser almacenado en condiciones específicas y conservar sus características.

Periodo ventana: Periodo entre el momento en que un donante es infectado con un virus o agente infeccioso y el momento en el que la infección puede detectarse mediante un marcador inmunológico. Durante este periodo el donante es infeccioso, pero la infección no puede detectarse. Con las pruebas de ácidos nucleicos (NAT) se reduce el periodo ventana.

Plasmaféresis: Método de recolección de plasma de donantes mediante el cual solamente se extrae el plasma del donante. Este método permite al donante donar un mayor volumen de plasma por donación y hacer donaciones con más frecuencia que cuando se dona sangre entera. El plasma recolectado de esta manera se denomina plasma fuente o plasma por aféresis.

Plasma por aféresis (plasma fuente): Plasma recolectado de donantes mediante un proceso conocido como plasmaféresis, que solamente recolecta el plasma del donante. La mayoría de este tipo de plasma se obtiene de donantes remunerados.

Plasma recuperado: Plasma recolectado como subproducto de donaciones de sangre entera. El plasma recuperado generalmente se obtiene de donantes no remunerados.

Potencia: Actividad biológica que se relaciona particularmente con el efecto terapéutico de un producto y que puede medirse en el laboratorio.

Pruebas (mediante la técnica de amplificación) de ácidos nucleicos (NAT): Pruebas de detección de ácidos nucleicos víricos que permiten detectar virus que podrían causar enfermedades, antes de que aparezcan los marcadores inmunológicos de la infección.

Pruebas de detección a donantes: Análisis a los que se someten las donaciones de sangre individuales para garantizar que no pasen al lote de plasma virus transmitidos por la sangre. Actualmente existen pruebas de detección del VHB, del VHC y del VIH.

Pruebas para liberación de lote: Pruebas realizadas a los productos acabados o finales por las autoridades reguladoras antes de su salida oficial al mercado para garantizar que se satisfagan las especificaciones del producto.

Pruebas límite: Análisis del lote de plasma mediante pruebas de ácido nucleico (NAT) cuyo objetivo es restringir la contaminación vírica a un nivel máximo muy bajo, más que la eliminación absoluta.

Pruebas a productos finales: Pruebas realizadas a productos acabados o finales que permiten a los fabricantes caracterizarlos y demostrar que todos los lotes satisfacen las especificaciones de la licencia.

Pureza: Proporción del ingrediente deseado (por ejemplo, FVIII) en los concentrados, en relación con la presencia de otros ingredientes.

Retención (del plasma) en inventario o cuarentena: Retención en almacenamiento del plasma para su posterior fraccionamiento mientras se establecen procesos destinados a garantizar la seguridad de los donantes.

Selección de donantes: Procedimientos destinados a identificar y excluir a donantes en riesgo de haber sido infectados con virus que pueden transmitirse mediante transfusión sanguínea.

Sistema de aseguramiento de la calidad: Mecanismo para lograr, mantener y mejorar la calidad de un producto.

Validación: Acción para demostrar que cualquier material, proceso, procedimiento, actividad, sistema o equipo usado en la fabricación o el control puede lograr y logrará, con plena confianza, los resultados previstos y deseados.

Virus envueltos (en lípidos): Virus comunes que se transmiten por transfusión, el VIH, el VHC y el VHB, todos ellos caracterizados por una envoltura vírica lipídica y por ser sumamente infecciosos.

Virus no envueltos (en lípidos): Virus patogénicos (por ejemplo, el VHA o el parvovirus B19) que carecen de una envoltura lipídica y, por tanto, no son susceptibles a las técnicas de inactivación vírica como el tratamiento con solvente-detergente.

APÉNDICE 5: RECURSOS DE LA FMH

- Fraccionamiento por contrato.* Federación Mundial de Hemofilia. Serie monográfica Hechos y cifras, No. 5. 2008. <http://elearning.wfh.org/resource/fraccionamiento-por-contrato/>
- Guía sobre licitaciones nacionales para la compra de concentrados de factor de coagulación.* Brian O'Mahony. 2015. <http://elearning.wfh.org/resource/guia-sobre-licitaciones-nacionales-para-la-compra-de-concentrados-de-factor-de-coagulacion/>
- La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* James W Ironside. Serie monográfica El tratamiento de la hemofilia, No. 49. 2009. <http://elearning.wfh.org/resource/la-enfermedad-de-creutzfeldt-jakob/>
- La Enfermedad Creutzfeldt-Jakob y la hemofilia: Evaluación del riesgo.* Bruce Evatt. Serie monográfica El tratamiento de la hemofilia, No. 15. 2004. <http://elearning.wfh.org/resource/la-enfermedad-creutzfeldt-jakob-y-la-hemophilia-evaluacion-del-riesgo/>
- Coinfección con VIH y VHC en casos de hemofilia* J. T. Wilde. Serie Documentos ocasionales, No. 31. 2008. <http://elearning.wfh.org/resource/coinfeccion-con-vih-y-vhc-en-casos-de-hemofilia/>
- La trágica historia del SIDA en la población con hemofilia, 1982–1984.* B.L. Evatt. Serie Documentos ocasionales, No. 6. 2007 <http://elearning.wfh.org/resource/la-tragica-historia-del-sida-en-la-poblacion-con-hemofilia-1982-1984/>
- Procreación en parejas con VIH discordante.* J. T. Wilde. Serie monográfica El tratamiento de la hemofilia, No. 26. 2008. <http://elearning.wfh.org/resource/procreacion-en-parejas-con-vih-discordante/>
- Temas clave en el tratamiento de la hemofilia: Productos y atención.* Serie monográfica Hechos y cifras, No. 1. 1998. <http://elearning.wfh.org/resource/temas-clave-en-el-tratamiento-de-la-hemofilia-productos-y-atencion/>
- Los agentes transmisibles y la seguridad de los concentrados de factores de la coagulación.* Jerome Teitel. Serie monográfica Hechos y cifras, No. 7. 2004. <http://elearning.wfh.org/resource/los-agentes-transmisibles-y-la-seguridad-de-los-concentrados-de-factor-de-coagulacion/>
- La seguridad de los derivados de plasma en comparación con los concentrados recombinantes.* P.M. Mannucci. Serie Documentos ocasionales, No. 5. 2004 <http://elearning.wfh.org/resource/la-seguridad-de-los-derivados-de-plasma-en-comparacion-con-los-concentrados-recombinantes/>

Guías para el tratamiento de la hemofilia, 2^{da} edición. Preparada por el Grupo de trabajo de las Guías de tratamiento, a nombre de la Federación Mundial de Hemofilia, FMH, 2012. Disponible en inglés, español, francés, árabe, ruso y chino simplificado
<https://elearning.wfh.org/resource/guias-para-el-tratamiento-de-la-hemofilia/>

Agentes hemostáticos. Módulo de aprendizaje electrónico derivado de las Guías para el tratamiento de la hemofilia, 2a edición, FMH, 2016. Disponible en inglés, español, francés.
<http://elearning.wfh.org/resource/agentes-hemostaticos/>

Complicaciones de la hemofilia. Módulo de aprendizaje electrónico derivado de las Guías para el tratamiento de la hemofilia, 2a edición, FMH, 2016. Disponible en inglés, español, francés.
<http://elearning.wfh.org/resource/complicaciones-de-la-hemofilia/>

Declaraciones, notificaciones y cartas de la FMH, disponibles en la página Internet de la FMH en:

Inglés: <https://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=863>

Francés: <https://www.wfh.org/fr/page.aspx?pid=1225>

Español: <https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=1061>

REFERENCIAS

1. El-Ekiaby, M., Sayed, M.A., Caron, C., Burnouf, S., El-Sharkawy, N., Goubran, H., Radosevich, M., Goudemand, J., Blum, D., de Melo, L., et al. (2010). Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* , 48-61.
2. El-Ekiaby, M., Goubran, H.A., Radosevich, M., Abd-Allah, A., El-Ekiaby, A., and Burnouf, T. (2011). Pharmacokinetic study of minipooled solvent/detergent-filtered cryoprecipitate factor VIII. *Haemophilia* , e884-e888.
3. (1998). Safety of Biological Products Prepared from Mammalian Cell Culture. Proceedings of a conference. Annecy, France, September 29-October 1, 1996. *Dev Biol Stand* , 1-241.
4. Farrugia, A. (2016). Safety Issues of Plasma-Derived Products for Treatment of Inherited Bleeding Disorders. *Semin Thromb Hemost* , 583-588.
5. Mazepa, M.A., Monahan, P.E., Baker, J.R., Riske, B.K., Soucie, J.M., and Network, U.S.H.T.C. (2016). Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood* , 3073-3081.
6. Soucie, J.M., De Staercke, C., Monahan, P.E., Recht, M., Chitlur, M.B., Gruppo, R., Hooper, W.C., Kessler, C., Kulkarni, R., Manco-Johnson, M.J., et al. (2013). Evidence for the transmission of parvovirus B19 in patients with bleeding disorders treated with plasma-derived factor concentrates in the era of nucleic acid test screening. *Transfusion* , 1217-1225.
7. Horowitz, B., Prince, A.M., Hamman, J., and Watklevicz, C. (1994). Viral safety of solvent/detergent-treated blood products. *Blood Coagul Fibrinolysis* , S21-S28.
8. Gajardo, R., Roth, N.J., Lee, D.C., and Jorquera, J.I. (2013). Absence of evidence of parvovirus B19 transmission by plasma-derived clotting concentrates derived from B19V nucleic acid technology-tested plasma and including effective steps for the inactivation or removal of nonenveloped viruses. *Transfusion* , 1141-1142.
9. Toyoda, H., Honda, T., Hayashi, K., Katano, Y., Goto, H., Kumada, T., Takahashi, K., Abe, N., Mishihiro, S., and Takamatsu, J. (2008). Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. *Intervirology* , 21-25.
10. Menconi, M.C., Maggi, F., Zakrzewska, K., Salotti, V., Giovacchini, P., Farina, C., Andreoli, E., Corcioli, F., Bendinelli, M., and Azzi, A. (2009). Effectiveness of nanofiltration in removing small non-enveloped viruses from three different plasma-derived products. *Transfus Med* , 213-217.
11. Chtourou, S., Porte, P., Nogre, M., Bihoreau, N., Cheesman, E., Samor, B., Sauger, A., Raut, S., and Mazurier, C. (2007). A solvent/detergent-treated and 15-nm filtered factor VIII: a new safety standard for plasma-derived coagulation factor concentrates. *Vox Sang* , 327-337.
12. Ellgaard, T.W., Bindslev, L., and Kamstrup, S. (2017). Evaluation of the virus clearance capacity and robustness of the manufacturing process for the recombinant factor VIII protein, turoctocog alfa. *Protein Expr Purif* , 94-100.
13. Alavian, S.M., and Aalaei-Andabili, S.H. (2012). Lack of knowledge about hepatitis C infection rates among patients with inherited coagulation disorders in countries under the Eastern Mediterranean Region Office of WHO (EMRO): a meta-analysis. *Hepat Mon* , 244-252.

14. Dubey, A., Verma, A., Elhence, P., and Agarwal, P. (2013). Evaluation of transfusion-related complications along with estimation of inhibitors in patients with hemophilia: A pilot study from a single center. *Asian J Transfus Sci* , 8-10.
15. Ghosh, K., Joshi, S.H., Shetty, S., Pawar, A., Chipkar, S., Pujari, V., Madkaikar, M., Pathare, A.V., Jijina, F., and Mohanty, D. (2000). Transfusion transmitted diseases in haemophilics from western India. *Indian J Med Res* , 61-64.
16. ThePharmaLetter (2008). China breaks up fake human albumin gang. (The Pharma Letter).
17. Porecha, M. (2016). Fake plasma racket: Reliance Life Sciences under FDA scanner. (Daily News and Analysis).
18. Ala, F., Burnouf, T., and El Nagueh, M. (1999). Plasma Fractionation Programmes for Developing Countries. Eastern Mediterranean Series Edition. (WHO Regional Publications).
19. Burnouf, T., and Radosevich, M. (2000). Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventative strategies. *Blood Rev* , 94-110.
20. Gill, O.N., Spencer, Y., Richard-Loendt, A., Kelly, C., Dabaghian, R., Boyes, L., Linehan, J., Simmons, M., Webb, P., Bellerby, P., et al. (2013). Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. *BMJ* , f5675.
21. Bishop, M.T., Hart, P., Aitchison, L., Baybutt, H.N., Plinston, C., Thomson, V., Tuzi, N.L., Head, M.W., Ironside, J.W., Will, R.G., et al. (2006). Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol* , 393-398.
22. Bougard, D., Brandel, J.P., Belondrade, M., Beringue, V., Segarra, C., Fleury, H., Laplanche, J.L., Mayran, C., Nicot, S., Green, A., et al. (2016). Detection of prions in the plasma of presymptomatic and symptomatic patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Transl Med* , 370ra182.
23. Concha-Marambio, L., Pritzkow, S., Moda, F., Tagliavini, F., Ironside, J.W., Schulz, P.E., and Soto, C. (2016). Detection of prions in blood from patients with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Sci Transl Med* , 370ra183.
24. Peden, A., McCardle, L., Head, M.W., Love, S., Ward, H.J., Cousens, S.N., Keeling, D.M., Millar, C.M., Hill, F.G., and Ironside, J.W. (2010). Variant CJD infection in the spleen of a neurologically asymptomatic UK adult patient with haemophilia. *Haemophilia* , 296-304.
25. Ludlam, C.A., and Turner, M.L. (2006). Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br J Haematol* , 13-24.
26. El-Shanawany, T., Jolles, S., Unsworth, D.J., and Williams, P. (2009). A recipient of immunoglobulin from a donor who developed vCJD. *Vox Sang* , 270.
27. Roberts, P.L., Dalton, J., Evans, D., Harrison, P., Li, Z., Ternouth, K., Thirunavukkarasu, V., Bulmer, M., Fernando, S., and McLeod, N. (2013). Removal of TSE agent from plasma products manufactured in the United Kingdom. *Vox Sang* , 299-308.
28. Laffan, M. (2016). New products for the treatment of haemophilia. *Br J Haematol* , 23-31.
29. Mancuso, M.E., and Santagostino, E. (2017). Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates. *J Clin Med* .
30. Collins, P.W., Bjorkman, S., Fischer, K., Blanchette, V., Oh, M., Schroth, P., Fritsch, S., Casey, K., Spotts, G., and Ewenstein, B.M. (2010). Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in

the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* , 269-275.

31. World Medical, A. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* , 2191-2194.
32. Farrugia, A., and Schlenkrich, U. (2017). Concerns regarding clinical trials in haemophilia- Augmenting Iorio's "Research and policy implications of a recently published controlled study in previously untreated haemophilia patients at high risk of inhibitor development" *Haemophilia* (2017), 1-3 <https://doi.org/10.1111/hae.13176>. *Haemophilia*.
33. Peerlinck, K., Arnout, J., Di Giambattista, M., Gilles, J.G., Laub, R., Jacquemin, M., Saint-Remy, J.M., and Vermynen, J. (1997). Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* , 80-86.
34. Peerlinck, K., Arnout, J., Gilles, J.G., Saint-Remy, J.M., and Vermynen, J. (1993). A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* , 115-118.
35. Rosendaal, F.R., Nieuwenhuis, H.K., van den Berg, H.M., Heijboer, H., Mauser-Bunschoten, E.P., van der Meer, J., Smit, C., Strengers, P.F., and Briet, E. (1993). A sudden increase in factor VIII inhibitor development in multitransfused hemophilia A patients in The Netherlands. Dutch Hemophilia Study Group. *Blood* , 2180-2186.
36. Lamberth, K., Reedtz-Runge, S.L., Simon, J., Klementyeva, K., Pandey, G.S., Padkjaer, S.B., Pascal, V., Leon, I.R., Gudme, C.N., Buus, S., et al. (2017). Post hoc assessment of the immunogenicity of bioengineered factor VIIa demonstrates the use of preclinical tools. *Sci Transl Med* .
37. Kannicht, C., Ramstrom, M., Kohla, G., Tiemeyer, M., Casademunt, E., Walter, O., and Sandberg, H. (2013). Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. *Thromb Res* , 78-88.
38. EMA-CHMP (2015). Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 1 Edition. (European Medicines Agency (EMA) and Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)), pp. 1-22.
39. Franchini, M., Coppola, A., Rocino, A., Santagostino, E., Tagliaferri, A., Zanon, E., Morfini, M., and Italian Association of Hemophilia Centers Working, G. (2013). Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* , 752-766.
40. Marcucci, M., Mancuso, M.E., Santagostino, E., Kenet, G., Elalfy, M., Holzhauser, S., Bidlingmaier, C., Escuriola Ettingshausen, C., Iorio, A., and Nowak-Gottl, U. (2015). Type and intensity of FVIII exposure on inhibitor development in PUPs with haemophilia A. A patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost* , 958-967.
41. Mannucci, P.M., Gringeri, A., Peyvandi, F., and Santagostino, E. (2007). Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia* , 65-68.
42. EMA (2017). PRAC confirms its previous conclusion on risk of inhibitor development with of factor VIII medicines. EMA/567277/2017 Edition. (European Medicines Agency (EMA)), pp. 1-2.

43. Astermark, J., Donfield, S.M., DiMichele, D.M., Gringeri, A., Gilbert, S.A., Waters, J., Berntorp, E., and Group, F.S. (2007). A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood* , 546-551.
44. Farrugia, A. (2016). The pharmacoeconomics of haemophilia with inhibitor. In International Society on Thrombosis and Haemostasis. (Colonia de Sacramento, Uruguay).
45. Franchini, M., and Lippi, G. (2011). Immune tolerance induction for patients with severe hemophilia A: a critical literature review. *J Thromb Thrombolysis* , 439-447.
46. Oldenburg, J., Mahlangu, J.N., Kim, B., Schmitt, C., Callaghan, M.U., Young, G., Santagostino, E., Kruse-Jarres, R., Negrier, C., Kessler, C., et al. (2017). Efficacy of Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* , 809-818.
47. Pasi, K.J., Rangarajan, S., Georgiev, P., Mant, T., Creagh, M.D., Lissitchkov, T., Bevan, D., Austin, S., Hay, C.R., Hegemann, I., et al. (2017). Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med* , 819-828.
48. EDQM (2017). Guide to the Preparation, Use, and Quality Assurance of Blood Products. 19th edition Edition. (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM)), pp. 1-545.
49. EDQM (2016). Good Practice Guidelines for Blood Establishment Required to Comply with Directive 2005/62/EC. (European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM)), pp. 1-38.
50. Seitz, R. (2006). EU procedures for marketing authorization of pharmaceutical products. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M*, 60-63.
51. Seitz, R., Heiden, M., Nubling, C.M., Unger, G., and Lower, J. (2008). The harmonization of the regulation of blood products: a European perspective. *Vox Sang* , 267-276.
52. Farrugia, A., and Scaramuccia, D. (2017). The dynamics of contract plasma fractionation. *Biologicals* , 159-167.
53. Snape, T. (2002). Assessment of Products Not Licensed by the FDA and the EMEA. In World Federation of Hemophilia Global Forum. (Montreal, Canada).
54. Willkommen, H., and Lower, J. (1993). Theoretical considerations on viral inactivation or elimination. *Dev Biol Stand* , 109-116.
55. Hilfenhaus, J., Groner, A., Nowak, T., and Weimer, T. (1997). Analysis of human plasma products: polymerase chain reaction does not discriminate between live and inactivated viruses. *Transfusion* , 935-940.

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA

1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1200

Montréal, Québec H3G 1T7

CANADA

Tel.: (514) 875-7944

Fax: (514) 875-8916

Correo electrónico: wfh@wfh.org

Internet: www.wfh.org



FMH

FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA
FÉDÉRATION MONDIALE DE L'HÉMOPHILIE
WORLD FEDERATION OF HEMOPHILIA