

Cumplimiento y Calidad del Producto

DIAPOSITIVA 1

Esta presentación discutirá el cumplimiento y la calidad del producto. Este es un tema de seguimiento a la presentación sobre inspecciones de productos regulados por el CBER, que cubrirá lo que ocurre después de la inspección.

DIAPOSITIVA 2

En esta presentación, se tratarán temas como las acciones reguladoras, las retiradas de productos del mercado, y los informes de desviación de productos.

DIAPOSITIVA 3

Después de que hay una inspección, la FDA espera el cumplimiento voluntario de la empresa; es decir, se espera que la empresa corrija voluntariamente cualquier problema identificado durante la inspección. La FDA trabajará con las empresas para implementar las acciones correctivas necesarias. Si el cumplimiento voluntario no funciona, entonces la FDA tomará medidas para asegurar el cumplimiento. Si existe un peligro inmediato a la salud, la FDA tomará acción rápida para proteger la salud pública.

DIAPOSITIVA 4

Si se observan problemas en el sitio inspeccionado al momento de la inspección, se podría emitir a la empresa un Formulario 483 de la FDA. Cuando finaliza la inspección, el primer asunto que la FDA debe atender es redactar el informe de inspección del establecimiento, (establishment inspection report, o "EIR"), el cual incluye una narrativa asociada con cada observación contenida en el Formulario 483. Este proceso puede tomar cierto tiempo. Uno de los papeles del líder del equipo de inspección es obtener e intercalar sus porciones individuales asignadas de lo que en definitiva será el informe final de todos los investigadores en el equipo de inspección. La ejecución a tiempo de estas secciones puede ser complicada por el hecho de que el trabajo rutinario ha continuado acumulándose en los escritorios de todos aquellos que estaban en la inspección. Esto puede distraer a los miembros del equipo del trabajo en sus respectivas partes del EIR. Corresponde al líder del equipo asegurarse de reunir y acoplar todas las partes. Además de una descripción narrativa de cada una de las observaciones contenidas en el formulario 483, el EIR también incluiría cualquier documento de prueba que sirva como evidencia para apoyar los hallazgos. Una vez que el equipo ha completado un borrador inicial del EIR, los funcionarios de cumplimiento pasan a realizar una revisión probatoria. Si la empresa ha entregado su respuesta a las observaciones del formulario 483 en el tiempo transcurrido desde la inspección, ésta también podrá tomarse en cuenta en el EIR. Para los productos regulados por el CBER, generalmente el EIR es revisado primero por la Oficina de Asuntos Reguladores (Office of Regulatory Affairs, o "ORA") de la FDA, y luego por el CBER.

Para inspecciones en el extranjero, el EIR viene directamente al CBER para su análisis, ya que el CBER actúa como distrito líder para las inspecciones en el extranjero.

DIAPOSITIVA 5

Es de suma importancia para la FDA que la respuesta de la industria al formulario 483 sea concienzuda. Además la respuesta debe ser completa. Debe tratar sobre todos los posibles problemas de impactos al producto, incluyendo la revisión de otros lotes afectados por las observaciones, así como también fechas para la implementación de las acciones

correctivas que se han hecho o que habrán de hacerse. La respuesta también debe expandir el ámbito de las observaciones del formulario 483 para cubrir a todos los productos fabricados, u otros pasos en el proceso de fabricación que pudieran beneficiarse de una acción correctiva y una revisión de impacto sobre el producto más global. Una empresa tiene que ver cómo la observación pudiera haber impactado al resto de sus operaciones. La respuesta a menudo incluye una acción correctiva inmediata y propone soluciones a largo plazo para prevenir la recurrencia. Aunque la FDA preferiría recibir una respuesta oportuna, la velocidad de respuesta debe balancearse con la minuciosidad.

DIAPOSITIVA 6

Las acciones reguladoras que la FDA puede adoptar en respuesta a hallazgos de inspecciones se definen en el Manual de Procedimientos Reguladores (Regulatory Procedures Manual, o "RPM"), disponible en la Internet.

DIAPOSITIVA 7

En reuniones reguladoras, la FDA llama a una empresa y solicita una reunión. En ese momento, la FDA a menudo le da a la empresa los problemas a ser abordados. El enfoque refleja la idea de que la FDA tiene inquietudes, y desea dar a la empresa una oportunidad para disipar esas inquietudes. Las empresas deben tomar muy seriamente cuando reciben una llamada para tal reunión.

DIAPOSITIVA 8

Existen varios tipos de acciones informativas en forma de cartas informales de notificación. La primera de tales cartas de notificación es la Carta de Advertencia. La FDA no tiene ninguna responsabilidad legal de dar una advertencia antes de tomar una acción ejecutora, pero enviar tal carta le permite a la agencia establecer su posición sin requerir que se tomen más acciones. De nuevo, este paso es un esfuerzo por llamar la atención de la empresa y, con suerte, estimularlos al cumplimiento voluntario.

DIAPOSITIVA 9

Una Carta de Advertencia exige que la empresa responda dentro de 15 días hábiles a partir de la fecha de recepción de la carta. Las cartas se envían por entrega de 24 horas y también se envían por fax a la empresa. Otras agencias gubernamentales son notificadas, por lo que si se está en proceso de contratación, otras agencias sabrán sobre la situación. Este es otro incentivo para que la empresa entre en cumplimiento. Las cartas se publican en el sitio Web de la FDA. La respuesta de la empresa a la carta de advertencia también se puede publicar, si así lo solicitan. Cualquier insuficiencia en la respuesta al formulario 483 también se aborda en la carta de advertencia. La primera sección de la carta de advertencia por lo general aborda los problemas de inspección más graves, seguida por una sección que enumera cualquier inquietud que la FDA tenga con respecto a la respuesta recibida al formulario 483. La carta de advertencia debe verse como el último intento de la FDA por obtener el cumplimiento voluntario antes de tomar más acciones ejecutoras.

DIAPOSITIVA 10

La otra forma de carta de notificación es una Carta Sin Título. La Carta Sin Título no refleja exactamente el mismo nivel de inquietud que la Carta de Advertencia. El contexto de una Carta Sin Título es que sí existen problemas, y la FDA desea comunicar esos problemas a la empresa inspeccionada. La carta podrá pedir una respuesta.

La FDA no notifica a otras agencias sobre la emisión de la carta, y no hay una declaración de advertencia en la carta, por lo tanto el nombre de “Carta Sin Título”. Al preparar tanto la Carta de Advertencia como la Carta Sin Título, la Agencia las revisa procesalmente de la misma manera.

DIAPOSITIVA 11

Esta diapositiva muestra un gráfico del número de ambos tipos de cartas – de Advertencia y Sin Título – que se emitieron para fármacos y dispositivos biológicos para los años fiscales 2004 a 2009. Los números han aumentado y disminuido sin ninguna tendencia aparente de uno u otro modo.

DIAPOSITIVA 12

Hay citaciones recurrentes que ocurren en nuestras Cartas de Advertencia. En esta diapositiva se pueden ver las cinco más frecuentes específicas a la fabricación de productos farmacéuticos. Las mismas son cotejadas con el requisito regulatorio específico detallado en el Código de Reglamentos Federales, o CFR por sus siglas en inglés, bajo la Parte 211, que trata sobre la fabricación de productos farmacéuticos. La citación más frecuente, 211.192, es el no investigar exhaustivamente cualquier discrepancia o falla no explicadas de un lote o de cualquiera de sus componentes para satisfacer cualquiera de sus especificaciones. Esto siempre es un problema grave. La próxima, la citación 211.22, es específica a la unidad de control de calidad y sus deficiencias.

Las deficiencias se describen en la Carta de Advertencia, y reflejan que la unidad de calidad no está cumpliendo con sus responsabilidades. Luego está la citación 211.160, la falla en establecer un archivo de especificaciones científicamente sólidas y apropiadas y asegurar que tales especificaciones sean revisadas y aprobadas por la unidad de control de calidad. Luego se encuentra la citación 211.100, donde la empresa no establece y sigue procedimientos escritos, o no justifica las desviaciones de esos procedimientos. Y finalmente tenemos 211.113b, donde una empresa no ha establecido ni seguido procedimientos apropiados diseñados para prevenir la contaminación microbiana. Ya que la mayoría de los productos del CBER son asépticamente procesados, este asunto es muy importante.

DIAPOSITIVA 13

Aunque la Parte 211 en los reglamentos del CFR aplica a productos farmacéuticos, la FDA también se preocupa de las porciones más tempranas del proceso productivo. Si la agencia identifica preocupaciones en las fases iniciales del procesamiento, hay citaciones adicionales del CFR que pueden invocarse que son específicas a los fármacos intermedios y sustancias, y que giran alrededor de la producción de productos y los controles del proceso. Además, las citaciones pueden estar dirigidas a investigaciones de fallas, insuficiencias de edificación y planta, problemas de limpieza o mantenimiento, controles de laboratorio y, una vez más, al igual que con el producto farmacéutico, deficiencias de la unidad de calidad en general.

DIAPOSITIVA 14

Para los dispositivos biológicos, las cinco citaciones más comunes en las Cartas de Advertencia son de hecho muy similares. Aunque los reglamentos son diferentes, el lenguaje usado es muy similar al lenguaje usado para productos farmacéuticos, por ejemplo, la falla en establecer y mantener procedimientos de control que describan los

controles del proceso.

DIAPOSITIVA 15

Prosigamos ahora a las acciones ejecutoras. Entonces, ¿qué cosas se consideran en la decisión de adoptar acciones ejecutoras? Bueno, se contempla una variedad de cosas. Primero está el historial de cumplimiento de la compañía. ¿Son las infracciones actuales similares o repetidas a las que se han visto en el pasado? Algunas veces se ve la misma infracción en múltiples inspecciones. ¿La empresa omitió implementar acciones a las que se habían comprometido o dejó de sostener esos compromisos? ¿Fue alguna de las infracciones actuales intencional o flagrante? ¿Alguna de las infracciones presenta una posibilidad razonable de lesión o muerte? Ninguna consideración por sí sola es determinante, excepto si la infracción presenta una posibilidad razonable de lesión o muerte.

DIAPOSITIVA 16

Ahora veamos las acciones administrativas. De hecho, estas acciones administrativas son consideradas en las acciones ejecutoras.

Las acciones administrativas para el CBER caen bajo dos categorías – aquellas para productos con licencia, y aquellas para células y tejidos humanos y productos celulares y derivados de tejidos, o HCT/Ps por sus siglas en inglés. Para los productos con licencia, se buscaría ejecutar una suspensión de la licencia si existiese un peligro inmediato para la salud. Para infracciones continuas de los requisitos de la licencia y de las buenas prácticas manufactureras actuales, o CGMP, por sus siglas en inglés, se podría buscar ejecutar una revocación de la licencia. Por lo general, antes de revocar una licencia, se envía un aviso de intención de revocación. Este aviso le informa al destinatario que la FDA está planeando revocar la licencia de la empresa debido a casos continuos de incumplimiento. Esta carta normalmente llama la atención de una empresa. Para los HCT/Ps, si hay infracciones importantes del reglamento para HCT/P, se puede emitir una orden de retener, retirar del mercado, y/o destruir el producto. Si hay infracciones importantes y un peligro para la salud, se puede emitir una orden de cese de la fabricación del HCT/P.

DIAPOSITIVA 17

He aquí algunos ejemplos. 2006 fue un año ocupado para los fabricantes de tejidos. En enero 31 de 2006, Biomedical Tissue Services, o “BTS”, recibió una orden de cesar la fabricación. El 18 de agosto de 2006, Donor Referral Services, o “DRS” recibió una también. Aunque los tejidos que ya habían sido distribuidos eran un motivo de preocupación y habían sido retirados del mercado, la FDA determinó que la grave naturaleza de las infracciones de las empresas constituía un peligro para la salud, y por lo tanto conllevó a estas acciones sin precedentes.

DIAPOSITIVA 18

Para la orden emitida a BTS, la empresa estaba evaluando inadecuadamente a los donantes para detectar factores de enfermedades contagiosas relevantes. La FDA halló numerosas instancias donde los certificados de defunción variaban con respecto a los certificados de defunción obtenidos de las autoridades sanitarias estatales, incluyendo la causa, el lugar y la hora del deceso, y la identidad del familiar más inmediato.

DIAPOSITIVA 19

El caso de BTS resultó en una serie de convicciones criminales individuales encausadas por varias autoridades. Los cargos culpables incluyeron hurto de cuerpo, falsificación, hurto mayor, y corrupción comercial, con sentencias que variaban de 6 y medio a 58 años de prisión. La FDA trabajó cooperativamente con las autoridades federales, estatales y locales en estas causas judiciales.

DIPOSITIVA 20

La Orden de DRS fue muy similar a la Orden de BTS. Se hallaron numerosas instancias donde la información suministrada por DRS variaba con respecto a los certificados de defunción obtenidos por la FDA, del estado donde ocurrió el deceso. Por ejemplo, la causa, lugar de fallecimiento u hora de fallecimiento no coincidían con el certificado de defunción del Estado. Este caso también resultó en el enjuiciamiento de individuos.

DIPOSITIVA 21

Y con estas órdenes, la FDA se comunicó con nuestros colegas reguladores en los países que habían recibido los HCT/Ps implicados en las órdenes, y proporcionaron noticias a medida que se volvían disponibles. Para BTS, hubo alrededor de 25,000 artículos que fueron enviados a sitios extranjeros, lo cual era bastante extenso. Para DRS, los cargamentos al extranjero fueron significativamente menos.

DIPOSITIVA 22

Ahora prosigamos a las acciones legales. Las acciones legales que la FDA puede emplear son embargos, medidas cautelares, decretos de consentimiento, y enjuiciamientos.

DIPOSITIVA 23

Un embargo es esencialmente una orden de arresto de una propiedad, de modo que la FDA pueda tomar posesión de propiedad de la empresa. Y un juez o magistrado del Tribunal Federal de EE.UU. emite una orden. La FDA presenta una declaración jurada u otra evidencia estableciendo la presunta causa para la determinación de la FDA de que ha habido una infracción de la Ley de Alimentos, Fármacos y Cosméticos. No es probable que la empresa reciba ningún aviso de que está a punto de ocurrir un embargo. La meta del CBER es poder iniciar un embargo dentro de tres días de recibir una recomendación de parte del personal en el campo.

DIPOSITIVA 24

En un embargo, los Alguaciles federales de EE.UU. usualmente toman posesión de los bienes en cuestión, y pueden venir acompañados por agentes o investigadores de la FDA. A partir de entonces, los bienes se encuentran bajo la jurisdicción del Tribunal Federal, por lo que no pueden ser liberados ni a la compañía ni a la FDA.

DIPOSITIVA 25

Una medida cautelar es una orden legal que ordena a una compañía a hacer algo o a dejar de hacer algo. Debe tener aprobación de, y ser interpuesta por, la Oficina de Litigios del Consumidor en el Departamento de Justicia. La compañía recibirá notificación por adelantado antes de esta interposición. La misma le da a la FDA el poder de inspeccionar las instalaciones a costo de la empresa, de detener las operaciones y de disponer de los bienes. Cualquier infracción a los términos de la medida cautelar puede resultar en desacato civil o criminal.

DIAPOSITIVA 26

Un decreto de consentimiento es un paso por debajo de una medida cautelar. Es una orden de un tribunal mutuamente aceptable para ambas partes. Puede ser permanente o limitado. Puede ser preciso o amplio. Y lo más importante, permite al fabricante continuar fabricando y distribuyendo productos médicamente necesarios si se cumplen ciertas condiciones.

Podrá haber algunos productos cuya distribución podría no estar permitida, pero la FDA puede extraer aquellos productos que son médicamente necesarios y, bajo ciertas condiciones, podrán continuar siendo fabricados y distribuidos. Un decreto de consentimiento podrá también citar los nombres de individuos específicos.

DIAPOSITIVA 27

Los enjuiciamientos civiles pueden llevar a penalidades civiles debido a declaraciones falsas o interferencias con una investigación. Por ejemplo – destruir documentos mientras la FDA está en una inspección; no divulgar problemas intencionalmente; obstruir a los investigadores de la FDA; y suministrar servicios mientras se encuentran inhabilitados. Si un individuo está inhabilitado y continúa suministrando servicios, son sujetos a enjuiciamiento civil.

DIAPOSITIVA 28

Los enjuiciamientos penales. Un enjuiciamiento penal puede ser precedido por una audiencia de la sección 305, por desacato a una orden civil. Los enjuiciamientos penales pueden resultar de una infracción del Título 18. Un asalto a empleados federales en el desempeño de sus deberes, tales como investigadores durante una inspección, es una infracción de este tipo. Igualmente, conspiración para defraudar a los EE.UU., o fraude por correo son otros ejemplos de infracciones del Título 18.

DIAPOSITIVA 29

Retiradas del Mercado. Las retiradas del mercado se definen en el Código de Reglamentos Federales como una acción voluntaria en lugar de una acción del tribunal iniciada por la FDA para la remoción o corrección del producto. Es una acción voluntaria de la empresa para cumplir con su responsabilidad de proteger la salud pública.

Las retiradas del Mercado se clasifican como Clase I, Clase II, o Clase III. La clase I representa el peligro de salud más importante. La gran mayoría de las retiradas del CBER son voluntarias.

DIAPOSITIVA 30

Este es un desglose de las retiradas de productos del CBER por números de lotes entre los años fiscales 2005 a 2008. Aunque estos números muestran que la sangre ha tenido claramente el mayor número de retiradas, esto es algo engañoso en tanto que una unidad de sangre se considera como un lote de producto. Para los productos distintos a la sangre, un lote podría estar compuesto de cientos, miles o decenas de miles de unidades. Por lo tanto, estos números sólo cuentan parte de la historia.

DIAPOSITIVA 31

Para HCT/Ps, en los años fiscales 2006 y 2007, hubo 13 y 7 retiradas Clase I respectivamente. La gran mayoría estuvo relacionada con los casos BTS y DRS antes discutidos. Por ejemplo, 9 de los 13 en 2006 y 5 de los 7 en 2007 estuvieron relacionados

con BTS o DRS. El CBER tuvo 4 retiradas Clase I en el año fiscal 2008, tres de las cuales fueron retiradas de HCT/Ps.

DIAPOSITIVA 32

Los reglamentos exigen que se presenten informes de desviaciones de productos biológicos y HCT/Ps. Para los productos biológicos y la sangre, el reglamento se implementó en 2001. Estos informes deben ser presentados a más tardar 45 días a partir de la fecha en que se descubrió la desviación. Para HCT/Ps, la norma se implementó en 2005.

DIAPOSITIVA 33

¿Qué se reporta en un informe de desviaciones de producto biológico? Muy específicamente, representa una desviación de las Buenas Prácticas de Manufactura Actuales, o de los reglamentos, estándares, o especificaciones que pueden lograr la seguridad, pureza, o potencia, o representa un evento inesperado o imprevisible, que podría afectar la seguridad, pureza, o potencia, y ocurre en una instalación propia o en una instalación contratada e involucra a un producto distribuido. Si el producto no ha salido del control del fabricante, y no ha sido distribuido, no se tiene que presentar un informe de desviaciones de producto biológico.

DIAPOSITIVA 34

Y para HCT/Ps, ¿qué se reporta? Primero, un evento que representa una desviación de los reglamentos aplicables relacionados con la prevención de la transmisión o la contaminación de enfermedades contagiosas. Segundo, un evento inesperado o imprevisible que pudiera estar relacionado con la transmisión o posible transmisión de enfermedades contagiosas – o que podría conllevar a la contaminación del HCT/P. O tercero, desviaciones de las CTGPs básicas y HCT/Ps distribuidos. Una vez más, una empresa debe reportar aquellas desviaciones que ocurrieron en sus instalaciones, o en las instalaciones que acarrearon un paso manufacturero para la empresa bajo un acuerdo contractual u otro tipo de arreglo. Éstos también tienen el requisito de hacer el reporte dentro de 45 días a partir del descubrimiento.

DIAPOSITIVA 35

La FDA cuenta con una amplia variedad de estrategias y herramientas de ejecución para asegurar el cumplimiento de la ley, que va desde la comunicación de las inquietudes hasta el enjuiciamiento judicial por parte del Departamento de Justicia.

DIAPOSITIVA 36

Esto concluye la presentación, “Cumplimiento y Calidad del Producto”.

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