

Vistazo General de la FDA y el CBER

DIAPOSITIVA 1

Esta presentación dará un vistazo general de la Administración de Alimentos y Fármacos y de su Centro para la Evaluación e Investigación de los Productos Biológicos, también llamado CBER, por sus siglas en inglés.

DIAPOSITIVA 2

Comencemos a un nivel alto y ahondemos desde allí. Los primeros principios lidian con el marco del Gobierno de los Estados Unidos. Detalles más específicos sobre cómo la FDA deriva sus autoridades y procedimientos específicos se cubrirán en una presentación aparte. Este enfoque es en la estructura del gobierno y dónde encaja la FDA dentro de la misma.

La Constitución establece tres poderes en el gobierno federal: el Poder Legislativo, que es el Congreso, el Poder Judicial, que está compuesto por los tribunales federales; y el Poder Ejecutivo, que está compuesto del Presidente, el gabinete presidencial, y los diversos departamentos y agencias federales.

DIAPOSITIVA 3

El gabinete presidencial está compuesto de Secretarios, que son los Líderes de los diferentes Departamentos, como el Departamento de Defensa, el Departamento del Interior, y el Departamento de Estado. Las agencias federales son unidades operativas que caen bajo los varios departamentos. La FDA se encuentra bajo el Departamento de Salud y Servicios Humanos, liderado por la Secretaria Kathleen Sebelius.

DIAPOSITIVA 4

Existe una serie de divisiones operativas o Agencias con niveles variantes de responsabilidades bajo el Departamento de Salud y Servicios Humanos. Éstas incluyen a la Administración sobre el Envejecimiento, la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención de la Salud, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, el Servicio de Salud Indígena, los Institutos Nacionales de Salud, y la Administración de Alimentos y Fármacos, entre otras. La Comisionado de la Administración de Alimentos y Fármacos es la Doctora Margaret Hamburg.

DIAPOSITIVA 5

La FDA es la agencia de protección al consumidor más antigua en los Estados Unidos. Tiene poco más de 100 años. Tiene autoridades tanto reguladoras como de ejecución de las leyes. Tiene un conjunto de responsabilidades increíblemente amplio – no sólo los productos biológicos, sino también los fármacos para humanos y animales; los alimentos y suplementos dietéticos; alimentos para animales; dispositivos médicos, que incluyen a los dispositivos que emiten radiación; y cosméticos. El presupuesto para la FDA está apenas por debajo de los 2 mil millones de dólares, y la fuerza laboral es de casi 10,000 personas. Si bien eso puede no sonar como una organización pequeña, sí lo es para los estándares gubernamentales.

DIAPOSITIVA 6

Esta es la versión más reciente del cuadro organizacional para la FDA que se muestra en el sitio Web, a abril de 2011. Si bien la mayoría de las oficinas están básicamente

correctas, los nombres de los individuos en el cuadro pueden haber cambiado. Es posible que también haya algunas omisiones. Sin embargo, el mensaje a sacar es que la Agencia tiene una Oficina del Comisionado; varias oficinas que apoyan las necesidades a nivel de Agencia, como la Oficina Legal y la Oficina de Políticas y Planificación; y una serie de Centros de Productos.

DIAPOSITIVA 7

Todos los centros de productos son divisiones operativas en su propio derecho y le reportan a la Oficina del Comisionado. Éstos son el Centro para la Evaluación e Investigación de los Productos Biológicos (Biologics Evaluation and Research); el Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (Drug Evaluation and Research); el Centro para Dispositivos y Salud Radiológica (Devices and Radiological Health); el Centro para la Seguridad Alimentaria y la Nutrición Aplicada (Food Safety and Applied Nutrition); el Centro para Medicina Veterinaria (Veterinary Medicine); el Centro para Productos del Tabaco (Center for Tobacco Products); y el Centro Nacional para la Investigación Toxicológica (National Center for Toxicological Research).

DIAPOSITIVA 8

Los centros de productos tienen ciertas responsabilidades en común: las revisiones previas a la comercialización. Esto se refiere a la evaluación de un producto para poder entrar al mercado. Incluye una revisión para ver que se cumpla con las buenas prácticas clínicas y buenas prácticas de laboratorio, cuando correspondan.

El monitoreo de seguridad posterior a la comercialización se refiere a la evaluación continua de la seguridad de los productos aprobados.

Concesión de licencias y registro. Esto también incluye el listado. Básicamente, cubre saber cuáles de los productos aprobados se están fabricando en realidad, dónde se están fabricando, y cuáles compañías están involucradas en la distribución y fabricación de cuáles productos.

Desarrollo de políticas reguladoras y orientaciones. Cada centro es responsable por crear y actualizar las políticas y documentos de orientación que interpretan los reglamentos que aplican a sus productos. Hay una discusión en otra presentación de esta serie sobre cómo las políticas y las orientaciones encajan con los estatutos y reglamentos para crear un enfoque regulador completo.

Prioridades de vigilancia y programas de inspección. Estas prioridades de vigilancia son diferentes a la vigilancia posterior a la comercialización que se mencionó antes. Éstas tienen que ver con la fabricación del producto. Incluyen recibir y revisar informes de desviaciones de productos y, para los productos biológicos, incluyen el programa de liberación de lotes. Existe una variedad de programas de inspección diferentes. Hay inspecciones de las instalaciones para verificar la aplicación de buenas prácticas de manufactura. Hay inspecciones de los sitios de revisión o sitios de investigación para determinar si los datos que se presentan a la FDA son realmente confiables, lo que se conoce como inspecciones de monitoreo de investigaciones biológicas. Todas éstas están cubiertas con algo de detalle en otras presentaciones.

Responsabilidad de autoridad de acción ejecutora. Esto se refiere a las interacciones que ocurren entre la Oficina de Asuntos Reguladores y los centros de productos para determinar qué tipos de acciones ejecutoras son apropiadas cuando se identifican deficiencias.

Investigación de pruebas. La FDA realiza investigaciones de métodos nuevos o mejorados para probar o analizar los productos. Esto también incluye lo que se conoce como investigación anticipatoria en áreas que se cree son fértiles para nuevos productos. Esto permite a la FDA permanecer al día con las áreas emergentes en la ciencia, a fin de que se pueda proporcionar la mejor asesoría posible para ayudar a los patrocinadores con el desarrollo de nuevos productos.

DIAPPOSITIVA 9

La visión para el CBER es tecnología innovadora para el avance de la salud pública. ¿Y qué significa eso? Para el CBER, significa que están comprometidos a proteger y mejorar la salud pública e individual en los EE.UU., y dondequiera que sea factible a nivel mundial. Es la intención del CBER facilitar el desarrollo, la aprobación y el acceso a productos seguros y efectivos y a nuevas tecnologías prometedoras. Y finalmente, fortalecer el CBER como organización reguladora preeminente para los productos biológicos.

DIAPPOSITIVA 10

La misión del centro se puede declarar fácilmente: Asegurar la seguridad, pureza, potencia y efectividad de los productos biológicos, incluyendo vacunas, sangre y productos sanguíneos, y células, tejidos y terapias genéticas para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, trastornos o lesiones humanas.

DIAPPOSITIVA 11

La organización del CBER es simple. Hay una Dirección. Además del Director del Centro y del Subdirector y Director Adjunto, hay varios Asesores sénior responsables por varios programas.

Hay oficinas de área de productos: la Oficina de Investigación y Revisión Hematológica (Office of Blood Research and Review), la Oficina de Investigación y Revisión de Vacunas (Office of Vaccines Research and Review), y la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas (Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies). Cada una de estas Oficinas tiene responsabilidad principal por los productos dentro de su área.

Hay una serie de oficinas interdisciplinarias. La Oficina de Cumplimiento y Calidad de los Productos Biológicos (Office of Compliance and Biologics Quality) es responsable tanto de los asuntos de cumplimiento como de los asuntos de las instalaciones manufactureras para todos los productos del Centro.

La Oficina de Bioestadísticas y Epidemiología (Office of Biostatistics and Epidemiology) es la sede de nuestros bioestadísticos y epidemiólogos, quienes lidian con los análisis estadísticos de datos clínicos, y datos preclínicos en algunos casos. Ellos también participan en la evaluación posterior a la comercialización de eventos adversos.

La Oficina Administrativa (Office of Management) es el grupo administrativo encargado de hacer que todo marche sobre ruedas.

El CBER tiene una Oficina de Comunicaciones, Alcance y Desarrollo (Office of Communications, Outreach, and Development). Sus responsabilidades incluyen la capacitación interna y comunicaciones externas, incluyendo la administración del sitio Web del CBER, responder preguntas de los consumidores, y responder preguntas de los fabricantes, entre otras cosas.

DIPOSITIVA 12

¿En qué se diferencian los productos biológicos de los fármacos convencionales? Hay una serie de formas. Los fármacos tradicionales de moléculas pequeñas son síntesis relativamente simples, aunque se han vuelto mucho más complejas en la era moderna. Pero en general, el concepto de un Ingrediente Farmacéutico Activo (Active Pharmaceutical Ingredient, llamado "API"), que se puede obtener de una compañía proveedora de químicos, cuenta con un certificado de análisis, y luego es formulado para convertirlo en un producto farmacéutico, no se traduce bien para los productos biológicos.

La gran mayoría de los productos biológicos se derivan de fuentes vivas: humanos, animales, y microorganismos. La mayoría de los productos biológicos con mezclas complejas que no son fáciles de caracterizar. De hecho, todavía existen algunos productos biológicos con licencia donde el grupo activo no está claramente identificado y el modo de acción no se entiende completamente. Muchos productos biológicos tienen múltiples efectos, y son mezclas de varias formas de la sustancia. Uno puede decirle cómo se hace un producto, cómo éste luce, o darle ciertos criterios de caracterización, pero no podrá decirle con certeza que éste es el grupo activo, y es así como funciona. Ese es uno de los problemas cuando se lidia con un producto biológico.

Los productos biológicos tienden a ser sensibles al calor, y son increíblemente sensibles a la contaminación microbiana. La fabricación puede ser un problema. Normalmente no es posible realizar la esterilización terminal. En consecuencia, es necesario usar principios asépticos desde los pasos manufactureros iniciales. Por este y otros motivos, el proceso manufacturero para un producto biológico tiende a ser más importante para su función que en el caso de los fármacos de moléculas pequeñas.

DIPOSITIVA 13

En consecuencia, el proceso manufacturero comienza en un punto mucho más temprano que en el caso de los productos de moléculas pequeñas. En vez de obtener un químico de un proveedor, comienza con el pollo o el huevo, o con ambos, para trabajar desde allí. El proceso comienza con el microbio o línea celular original, y así en adelante.

Ya que los productos biológicos se fabrican usando, o derivándose de células, tejidos u organismos vivos, hay riesgos inherentes que simplemente no son un problema para los productos de moléculas pequeñas, un ejemplo de esto son las vacunas de virus vivos. Sí, se pueden tener eventos adversos con fármacos de moléculas pequeñas administrados a alguien, pero generalmente uno no se preocupa de que esa molécula pequeña vaya de esa persona a alguna otra persona, y ocasione un evento adverso en el transeúnte inocente. Sin embargo, esa es una posibilidad con una vacuna de virus vivo.

También hay riesgos de amenazas nuevas y emergentes, tanto naturales como creadas por el hombre. La vacuna contra la Hepatitis B es un buen ejemplo. Las primeras vacunas para la hepatitis B se hicieron a partir de plasma humano, que fue aislado a partir de

donantes humanos. Un problema surgió cuando se observó el SIDA por primera vez en las personas. El SIDA y la hepatitis B tendieron a encontrarse juntos a un índice alarmante. Esto hizo que la evaluación de donantes fuera mucho más importante para las vacunas derivadas del plasma. Hizo que fuera mucho más importante migrar a una vacuna derivada del ADN recombinante.

Como ya se mencionó, la fabricación de productos biológicos tiende a ser compleja. Pequeños cambios de fabricación pueden resultar en cambios increíbles en la habilidad del producto biológico de hacer lo que se supone que debe hacer. Ello significa que uno tiene que prestar mucha atención a las instalaciones, los materiales, el procesamiento, y los productos. Hay productos para los cuales el flujo manufacturero es absolutamente crítico. Por ejemplo, en la producción de una vacuna de virus muerto, uno debe asegurarse de que no se estén cruzando flujos de producto antes y después de la inactivación. De otro modo se corre el riesgo de contaminación del producto muerto con un virus vivo.

Hay otros motivos para ser cuidadosos de los cambios manufactureros. Un cambio relativamente menor en el proceso manufacturero de una vacuna de virus inactivado sujeta a licencia podría permitir que el virus escapara a la inactivación, y que fuera liberado al producto final. En lugar de proteger a las personas de enfermedades, en este escenario la vacuna podría ocasionar la enfermedad.

Otra cosa interesante sobre los productos biológicos es que hay múltiples mecanismos de acción, y esos múltiples mecanismos no siempre son predecibles. Muchos de estos productos son mezclas heterogéneas de subtipos del producto. Esto hace que sea mucho más importante controlar el proceso manufacturero, cosa de que no se haga un cambio que ocasione un cambio significativo en la distribución de los subtipos. Se quiere evitar la posibilidad de un aumento en un subtipo asociado con una acción no deseable.

El último punto aquí es la preocupación por la seguridad de productos críticos. Todos los productos son aprobados en base a una evaluación del riesgo del uso versus los beneficios del uso. Una vez se establece eso, uno debe ser receloso para ver que el perfil de riesgo-beneficio no se mueva en la dirección equivocada. Si bien esto es cierto para todos los productos, asume un significado especial para los productos de vacunas del CBER. Muchas de éstas se administran no sólo a individuos sanos, sino también a bebés sanos. La seguridad es absolutamente crítica.

DIPOSITIVA 14

Los productos biológicos tienen un papel algo único en la atención de la salud y la preparación nacional. Con las pandemias, guerras y desastres, y el terrorismo – hay productos biológicos que pueden usarse para contrarrestar los efectos de tales eventos.

También hay productos biológicos que se pueden usar para prevenir los peores resultados de estos eventos.

No hace mucho tiempo, una de las dificultades con los productos biológicos es que no generaban mucho dinero. El margen de beneficio era muy pequeño. Ese fue uno de los motivos para la pérdida de fabricantes de vacunas. Una respuesta a esta situación fue la aprobación de la Ley de Lesiones por Vacunas (Vaccine Injury Act), diseñada para prevenir que los fabricantes de vacunas simplemente dejaran de operar debido a que no podían

continuar. Ahora hay unos cuantos productos biológicos que de hecho sí tienen un buen margen de beneficio. Y de hecho, en la actualidad, aun aquellos que mantienen un margen de beneficio bajo, la industria está descubriendo que vale la pena tenerlos en sus portafolios. Aunque ellos no generen beneficios de escala “espectacular”, continuamente generan un nivel de beneficio bajo, que puede sustentar su fabricación y contribuir a la rentabilidad general de la compañía.

Y finalmente, muchas de las nuevas tecnologías terapéuticas se encuentran en el área de los productos biológicos. Las nuevas tecnologías son altamente visibles y generan mucho interés. Estas tecnologías tienen el potencial de grandes beneficios, pero hay riesgos complejos asociados con ellas. Es importante permanecer al tanto de la ciencia para regular debidamente estos productos.

DIAPOSITIVA 15

¿Qué productos cubre el CBER? Una serie de ellos ya se han mencionado. Hay un amplio rango de productos tanto experimentales como con licencia: alergénicos; productos sanguíneos; un subconjunto de dispositivos; terapias genéticas; tejidos humanos y productos celulares; vacunas, tanto preventivas como terapéuticas; y productos de xenotrasplante.

Los detalles sobre todas las áreas de productos se cubrirán en otras presentaciones, por lo que esta presentación sólo dará un vistazo general.

DIAPOSITIVA 16

Los alergénicos. En realidad hay dos grandes áreas para los productos alergénicos. La primera es la prueba de parche o cutánea para diagnosticar las causas de la dermatitis de contacto. La otra son los extractos alergénicos. Éstos se usan para diagnosticar y tratar cosas tales como la rinitis alérgica, la sinusitis, la conjuntivitis, y las picadas de abejas

DIAPOSITIVA 17

Existe una amplia variedad de productos SANGUÍNEOS. Ellos incluyen tanto a la sangre como a los componentes sanguíneos para transfusión, como los glóbulos rojos, el plasma y las plaquetas. También incluyen productos farmacéuticos hechos a partir de la sangre, como factores de coagulación e inmunoglobulinas. Finalmente, los productos recombinantes relacionados, tales como los factores anti-hemofílicos, también son productos sanguíneos.

DIAPOSITIVA 18

Los dispositivos. Recuerden que este es un pequeño subconjunto del universo de dispositivos médicos. La gran mayoría de los dispositivos son regulados en el Centro para Dispositivos y Salud Radiológica. Sin embargo, existen dispositivos que en realidad son productos biológicos. El CBER también cubre dispositivos regulados dentro del paradigma de productos biológicos. Éstos incluyen a dispositivos para la recolección, procesamiento, prueba, fabricación y administración de sangre y productos sanguíneos y productos celulares, así como también reactivos para tipos de sangre, todos los kit de prueba del VIH usados para evaluar a los donantes de sangre y los componentes sanguíneos y para diagnosticar, tratar y monitorear a personas con VIH.

DIAPOSITIVA 19

Terapias genéticas. Ésta es un área que cubre una amplia variedad de productos. Su característica común es que introducen material genético al organismo para reemplazar material genético defectuoso, faltante o inactivo a fin de obtener su efecto beneficioso.

DIAPOSITIVA 20

Los tejidos y productos celulares. Esto incluye tejidos humanos para trasplantes, como piel, tendones, ligamentos y cartílagos. Los productos celulares incluyen cosas tales como células madre humanas, células de islotes pancreáticos, y cosas por el estilo.

DIAPOSITIVA 21

Las vacunas pueden ser preventivas o terapéuticas. Pueden enfocarse en enfermedades infecciosas, tales como las vacunas contra el sarampión, las paperas o el polio, o pueden estar destinadas a tratar o prevenir trastornos no infecciosos, incluyendo el cáncer.

DIAPOSITIVA 22

Los productos de xenotrasplante incluyen una variedad de tratamientos. Pueden ser células, tejidos u órganos vivos no humanos. También pueden ser células humanas que han sido cultivadas, o de otro modo han estado en contacto ex vivo con células no humanas. Cualquiera sea el caso, se introduce al cuerpo humano para alcanzar su objetivo. Existe un beneficio potencial aquí donde los materiales humanos son limitados, pero genera inquietudes especiales de enfermedades infecciosas.

DIAPOSITIVA 23

Los productos biológicos experimentales. El estatuto prohíbe la introducción de un producto biológico en el comercio interestatal a menos que cuente con una licencia. Para que un producto tenga una licencia, se debe suministrar información que respalde su seguridad y eficacia. Sin embargo, para poder hacer eso, el producto necesita moverse entre estados, lo cual no puede ocurrir a menos que tenga una licencia. A fin de romper este círculo vicioso, existen reglamentos que permiten que un producto sea transportado entre estados para fines experimentales. Como en el caso de los Nuevos Fármacos Experimentales (Investigational New Drugs, o "INDs"), se usan estos mismos reglamentos y enfoques. El desarrollo del producto biológico comienza con las pruebas iniciales de laboratorio y en animales, y luego vienen los ensayos clínicos en humanos. Si los ensayos humanos se realizan en los Estados Unidos, se hacen bajo una solicitud de IND. Por lo general, hay interacción considerable entre el patrocinador del IND y el CBER durante el desarrollo de un producto biológico. Los patrocinadores que realizan estudios fuera de los EE.UU. no están obligados a pasar por el proceso de un IND, pero pueden solicitarlo, si así lo desean. Estudios no realizados según un IND pueden usarse en apoyo de una licencia, si satisfacen los criterios apropiados, específicamente cosas como las buenas prácticas clínicas, etcétera.

DIAPOSITIVA 24

Para poder obtener una licencia para un producto biológico, debe haber una demostración de seguridad y eficacia. Para hacer esto, la compañía envía una solicitud que contiene información no clínica, clínica, del producto y de la fabricación, incluyendo información de las instalaciones. Se podría presentar un plan de farmacovigilancia. El CBER revisa los datos y otra información que haya sido suministrada, y completará una inspección previa a la concesión de la licencia. Habrá una inspección de monitoreo de investigación biológica para asegurar que los datos clínicos presentados de hecho se asemejen a los datos

clínicos recolectados. Según sea necesario, el CBER hará preguntas, solicitará más información, y luego tomará una decisión sobre la seguridad y eficacia del producto.

Cuando el producto es aprobado, entonces recibe la licencia. Habrá una serie de actividades posteriores a la aprobación, como por ejemplo, la liberación de lotes, las inspecciones bianuales de las instalaciones – éstas son inspecciones de manufactura – y vigilancia de eventos adversos. Podrá haber estudios IND de fase 4 para extender los conjuntos de datos o para esclarecer puntos específicos.

DIAPOSITIVA 25

Otras presentaciones en esta serie cubrirán la autoridad legal para regular los productos biológicos; la investigación y la ciencia en el CBER; consideraciones específicas a los productos; programas de inspección; vigilancia de seguridad; y revisión de productos combinados.

DIAPOSITIVA 26

Esta diapositiva muestra la página principal de Internet del CBER. Puede visitar esta página para buscar cualquier cosa que pueda interesarle.

DIAPOSITIVA 27

Esto concluye la presentación, “Vistazo General de la Administración de Alimentos y Fármacos y del Centro para la Evaluación e Investigación de los Productos Biológicos”.

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