

## Ciencia en el CBER: ¿Por Qué, Cómo y Qué?

### DIAPOSITIVA 1

Esta presentación hablará sobre la ciencia y, en particular, los programas de investigación en el Centro para Productos Biológicos; por qué el CBER cree que son tan integrales para la misión reguladora y cómo el CBER se asegura de que permanezcan siendo integrales para la misión reguladora. La última parte de la presentación proporcionará algunos ejemplos de las investigaciones realizadas en el CBER, a fin de que tengan un entendimiento concreto de cómo las investigaciones están vinculadas con el trabajo regulador del CBER.

### DIAPOSITIVA 2

Esta diapositiva enfatiza la complejidad de los productos que el CBER regula. Estos son, en su mayoría, entidades vivas, por ejemplo vacunas virales vivas; células vivas y sangre entera; y terapias celulares. Ahora el CBER está estudiando las terapias derivadas de células madre; el xenotrasplante, o uso de células, tejidos u órganos no humanos. Y algunos de estos productos se usan en combinación con dispositivos o fármacos, por lo que se convierten en productos combinados, elevándose a un nivel totalmente nuevo de complejidad. Es la complejidad de los productos que el CBER regula lo que realmente impulsa la necesidad de usar ciencia de vanguardia para entender los asuntos regulatorios que estos productos originan, y la habilidad de enfrentar y resolver esos problemas en el área reguladora.

### DIAPOSITIVA 3

El enfoque del CBER a la regulación es trabajar dentro del marco provisto por las leyes específicas, importantemente la Ley de Alimentos, Fármacos y Cosméticos (Food, Drug, and Cosmetic Act), y la Ley de Servicios de la Salud Pública (Public Health Service Act), combinadas con los reglamentos promulgados bajo esas leyes. El CBER combina la investigación activa con discusiones externas, revisiones de datos suministrados por los patrocinadores a la FDA, y discusiones internas.

Notablemente, las investigaciones son una parte crítica de ese proceso, desde los datos derivados de los programas de investigación, que contribuyen a la política racional y a las decisiones reguladoras.

### DIAPOSITIVA 4

Entonces ¿cómo se hace eso? El investigador del CBER se conoce como “investigador regulador”. Estos investigadores componen aproximadamente el 10 por ciento del personal y están integrados con el proceso de revisión. Los investigadores reguladores desempeñan todas las mismas funciones que un revisor a tiempo completo. Eso significa que ellos revisan presentaciones tales como solicitudes IND, BLAs y PMAs.

Ellos van a inspecciones, ya sean inspecciones previas a la comercialización o inspecciones bienales. Ellos redactan documentos de políticas. Participan en la organización de reuniones de comités asesores o conduciendo presentaciones en dichas reuniones.

Ellos son integrales para la misión reguladora del CBER, y revisan los mismo productos que los revisores a tiempo completo. Eso significa que el CBER tiene la experticia correcta

en el momento correcto para identificar preocupaciones científicas en una solicitud reguladora o en una clase de producto, y aplica investigaciones y experticia para resolver problemas en los laboratorios o, en el caso de las bioestadísticas y la epidemiología, en la computadora.

#### DIAPOSITIVA 5

Entonces, ¿cómo maneja el CBER los programas de investigación para asegurarse de que las investigaciones sean relevantes para el trabajo regulador? Este es un proceso iterativo donde uno puede comenzar realmente donde sea, pero comencemos por aquí, con la identificación de las necesidades reguladoras y de salud pública. Cada año, el CBER mira a los productos que se encuentran actualmente in situ; los tipos de preocupaciones de salud pública que están impulsando el desarrollo de productos; y hace lo que se llama “escaneo del horizonte”, que es mirar hacia adelante a lo que es nuevo en términos de tecnología científica y productos nuevos con probabilidades de ser desarrollados en los años por venir para satisfacer las necesidades de salud pública.

Dese allí se derivan las prioridades de investigación. Las oficinas dentro del Centro luego derivan sus propias prioridades de investigación en alineación con las prioridades del Centro. Ellas desarrollan planes, incluyendo planificación estratégica que incorpora el escaneo del horizonte para identificar áreas de expansión, en caso de que más recursos se vuelvan disponibles.

Cada investigador principal, o IP, presenta una lista de logros pasados y planes futuros todos los años. Los programas de investigación son evaluados anualmente para determinar su relevancia, productividad y calidad en términos de estos planes y prioridades. Y, por supuesto, nuevas necesidades reguladoras y de salud pública recién identificadas a menudo surgen a partir de los programas de investigación propiamente dichos.

El uso de revisiones y contribuciones externas es una parte integral de todo este ciclo. El CBER tiene visitas externas de sitios. Se usan comités asesores. Y hay otros mecanismos para obtener contribuciones externas para los programas de investigación.

#### DIAPOSITIVA 6

Para darles una idea más específica de las Prioridades de Investigación, éstas fueron desarrolladas en el Año Fiscal 2009 con el Consejo de Liderazgo en Investigaciones (Research Leadership Council). Este es un comité compuesto tanto de investigadores reguladores así como también de revisores a tiempo completo y de la gerencia.

En todos los casos, las investigaciones del CBER deben cumplir con la siguiente meta: asegurar la seguridad, eficacia, y disponibilidad de los productos biológicos y el uso y desarrollo de vías reguladoras apropiadas.

Esta meta se logra por medio de una de varias áreas de prioridad diferentes:

- Desarrollo y evaluación de métodos, reactivos, y estándares.
- Evaluación, desarrollo, e integración de tecnologías científicas y modelos preclínicos novedosos para el uso en la regulación de productos.
- Facilitación del desarrollo de nuevos productos biológicos para el control de amenazas a la salud pública de alta prioridad, incluyendo la influenza pandémica, enfermedades infecciosas emergentes, y agentes de bioterrorismo.

## DIAPOSITIVA 7

También,

- Desarrollar y analizar enfoques novedosos a la evaluación de los productos biológicos que reducen, refinan o reemplazan el uso de animales (las 3 R).
- Mejorar el diseño y la evaluación de los ensayos clínicos, incluyendo enfoques de diseño adaptativo.
- Mejorar las ciencias de gestión de riesgo, evaluación de riesgo, y comunicación de riesgo.
- Y partir de los pilotos del CBER con CMS, CDC, VSD, y otros para mejorar y extender la vigilancia de seguridad activa basada en la población, desarrollando mejores herramientas analíticas y obteniendo acceso a grandes bases de datos, incluyendo el apoyo de la Iniciativa Centinela.

## DIAPOSITIVA 8

Cada oficina realiza una revisión anual de los programas de investigación, que se usa para asignar los recursos de investigación. Estos programas se analizan para determinar su relevancia para las prioridades del Centro y de la oficina; para determinar cómo se usan la experticia y perspectiva únicas de cada uno; para determinar la productividad, como por ejemplo, cuantas publicaciones y el tipo de revistas donde se publican; para ver las patentes o número de patentes solicitadas; y para orientación reguladora u otro tipo de desenlace relacionado con la investigación. La calidad se puede medir por medio de cosas tales como el factor de impacto de la revista, invitaciones a presentaciones, u otros medios de reconocimiento por parte de los pares científicos.

## DIAPOSITIVA 9

Además, hay una revisión externa de pares realizada por un comité externo de expertos en el mismo campo. Eso se hace cada cuatro años para cada científico en el centro.

Además, cada cuatro años hay una revisión interna de pares por parte del Comité de Evaluación de Promociones y Conversiones (Promotions and Conversions Evaluation Committee) del CBER. Esto incluye una revisión del informe de la revisión externa, llamado un informe de visita al sitio; cartas externas de recomendación; y una intensa evaluación de la calidad del trabajo regulador.

## DIAPOSITIVA 10

Para resumir, esta gráfica ilustra la naturaleza cíclica de la forma en que el CBER maneja los recursos de investigación, y asegura que sean relevantes para la misión reguladora.

## DIAPOSITIVA 11

Quizás hayan oído de la Iniciativa de Trayectoria Crítica (Critical Path Initiative).

La premisa subyacente de esta Iniciativa es que la FDA juega un papel importante y único en facilitar el desarrollo de productos seguros y efectivos más allá de la etapa básica de investigación, atravesando por la aprobación final, e incluso después de la comercialización en términos de vigilancia de la seguridad.

Esta parte del ciclo de vida del desarrollo del producto puede considerarse como su “trayectoria crítica”.

### DIAPOSITIVA 12

Durante cada una de estas etapas, es posible que surjan problemas que la FDA está singularmente preparada para identificar debido a su habilidad de mirar a toda una clase de productos y ver cosas que otras personas podrían no ver. La FDA puede identificar obstáculos para el desarrollo de productos que otras personas podrían no ver, y luego trabajar para resolver esos problemas para mantener las cosas en movimiento en esta trayectoria. Por eso se usaron estas imágenes para significar que la trayectoria no va a ser derecha, no va a ser sencilla, sino que va a ser llena de baches, curvas, y difícil. Pero una vez más, los programas de investigación del CBER son una forma de abordar estos problemas difíciles a fin de facilitar el desarrollo de productos seguros y efectivos.

### DIAPOSITIVA 13

Los productos del CBER son complejos debido a la naturaleza de los productos biológicos, y debido a que siempre hay nuevos productos en desarrollo.

Por lo tanto, requiere que la base científica del CBER se encuentre a la vanguardia, para que haya un entendimiento de los asuntos que surgen a raíz de estos nuevos productos complejos.

Y se necesita la integración de “conocimientos nuevos” para facilitar el desarrollo de productos seguros y efectivos.

### DIAPOSITIVA 14

Para destacar eso, esta charla mostrará algunos ejemplos de un programa de investigación principal de cada una de las grandes áreas de productos del CBER – células y terapias celulares, vacunas, sangre y productos sanguíneos – y también la vigilancia de seguridad posterior a la comercialización.

### DIAPOSITIVA 15

En el área de terapias celulares, una clase prometedora de productos nuevos se deriva de las células madres. Para responder a las numerosas preguntas reguladoras generadas por esta clase de productos novedosos, el CBER ha mejorado la investigación continua por medio de un programa colaborativo con diferentes investigadores dentro de la División de Terapias Celulares y Genéticas. Estos investigadores tienen la experiencia correcta en el momento correcto para reunirse y desarrollar un modelo animal que pueda ayudar al CBER a comenzar a mirar a algunos de los asuntos reguladores planteados por estos tipos de productos.

Los científicos del CBER diseñaron un proyecto de investigación usando células madre mesenquimales. Éstas son células madre adultas que pueden diferenciarse en una variedad de tejidos diferentes. El proyecto involucra la investigación clínica de estas células en el tratamiento de la isquemia de las extremidades inferiores, usando un modelo de ratón genéticamente modificado para expresar GFP bajo los promotores de control de varios genes asociados con respuestas a lesiones o reparación, a fin de evaluar y entender la respuesta del huésped.

Antes de la infusión, estas células serán caracterizadas para una variedad de características fenotípicas diferentes, incluyendo las vías de señalización celular, los marcadores de superficie celular, el estatus de la cromatina, etcétera. Ellas también son

etiquetadas con un marcador rojo fluorescente para que las células puedan ser rastreadas in vivo una vez adentro. Para observar el destino de estas células madre después de que son infundidas in vivo y también para observar la respuesta del huésped animal a estas células. El CBER espera que este tipo de enfoque permita la correlación de los marcadores que están asociados con los resultados in vivo, ya sean los resultados óptimos, en términos de curar en realidad la isquemia de extremidades inferiores, o resultados indeseables, tales como toxicidad u otros resultados indeseables.

#### DIAPOSITIVA 16

Además, la División de Terapias Celulares y Genéticas ha desarrollado una variedad de materiales de referencia para mejorar la caracterización de los productos de terapias celulares y genéticas.

#### DIAPOSITIVA 17

Este es un ejemplo del área de terapias genéticas. Mientras revisaban presentaciones reguladoras que usaban vectores adenovirales para apuntar a las células de cáncer metastásico, el personal se dio cuenta que la mayoría de los vectores en estos ensayos clínicos no alcanzaban las células cancerígenas objetivo, y por lo tanto tenían que ser administrados en dosis muy altas. A dosis altas, se observó la toxicidad del vector, por lo que querían entender por qué los vectores estaban siendo depurados rápidamente. Ellos identificaron receptores depuradores en las células Kupffer en el hígado como el mecanismo que inducía la depuración tan rápida de este vector. Este descubrimiento podrá permitir a otras personas desarrollar métodos para bloquear esta vía, y permitir que los vectores alcancen las células objetivo usando dosis más bajas y seguras.

#### DIAPOSITIVA 18

Otro ejemplo relevante a muchos de los productos del CBER es la realización de pruebas del micoplasma. Muchos de ustedes probablemente sepan que el estándar de oro para el análisis de micoplasma es un ensayo basado en cultivo. Sin embargo, el ensayo es engorroso y puede tomar hasta 28 días.

#### DIAPOSITIVA 19

El personal en la Oficina de Vacunas desarrolló una nueva estrategia que depende de un corto paso de enriquecimiento en el cultivo celular, seguido del aislamiento del ADN, y la amplificación de los genes ribosomales u otros marcadores genéticos. Luego se evalúan los amplicones de la RCP versus una micromatriz que permite identificar si hay un contaminante del micoplasma presente. La sensibilidad es comparable a los ensayos tradicionales, y reduce un ensayo de 28 días a menos de 1 semana. Esto es realmente importante, especialmente en el contexto de productos nuevos como las terapias celulares, donde por razones técnicas o clínicas, los patrocinadores podrán no tener la capacidad de congelar las células y esperar 28 días antes de administrarla a los pacientes.

#### DIAPOSITIVA 20

También en el área de las vacunas hay un trabajo publicado en el *Journal of Virology*, que describe un ensayo mejorado para detectar la eficacia de las vacunas para el virus de la vaccinia, un sustituto de la viruela. Usando un virus de la vaccinia genéticamente modificado que expresa el gen de luciferasa, se monitorea la replicación viral por bioluminiscencia in vivo, permitiendo realizar mediciones en vida en el transcurso del tiempo.

Después de las inmunizaciones en las semanas dos a tres, los animales de prueba son desafiados con este virus genéticamente modificado, y se les da seguimiento diario por 10 días, para observar cualquier bioluminiscencia. Se usan la letalidad o la supervivencia como un marcador para la protección de la vacuna. La diapositiva muestra un ejemplo en los animales que no son vacunados. Como pueden ver, las partes azules indican donde se está replicando el virus de la vaccinia.

Al medir la extensión de la bioluminiscencia, se demostró que el 100% de los animales que son desafiados sin ninguna vacuna mueren antes del día 8, y aquellos que han recibido la vacuna sobreviven. Para correlacionar esto con el nuevo biomarcador, ellos muestran que todos los animales vacunados tienen expresión transitoria en la cavidad nasal y los pulmones, pero en todos los animales que sobrevivieron, es eventualmente depurado, y todos los ratones que mueren sostuvieron altos niveles de bioluminiscencia.

#### DIAPOSITIVA 21

Para resumir, esto muestra que, además de la letalidad como criterio de valoración para la protección de la vacuna, el tiempo de detección de la bioluminiscencia es una predicción más exacta de la letalidad en los ratones infectados con virus de vaccinia que el marcador tradicional de la pérdida de peso. Así que esto proporciona un nuevo modelo preclínico que podrá permitir la evaluación de nuevas vacunas.

#### DIAPOSITIVA 22

Otro ejemplo donde se aplican nuevas tecnologías a problemas viejos es parte del trabajo en la Oficina de Sangre. Las plaquetas almacenadas pierden su habilidad de funcionar con el transcurso del tiempo. Actualmente, la única forma de medir esto es realizar ensayos clínicos. Eso es, se almacenan las plaquetas por cierto periodo de tiempo y luego de administran a las personas para determinar su vida media in vivo. Entonces, el investigador regulador en la Oficina de Sangre se planteó la hipótesis de que podría haber un marcador in vitro que pudiera usarse para correlacionar con la actividad in vivo, y decidió analizar si una nueva clase de ARNs pequeños no codificadores, llamados micro ARN, podrán proporcionar ese marcador.

Debido a que los micro ARN son críticos en una variedad de procesos biológicos, uno de los cuales es la apoptosis, se pensó que al observar una variedad de micro ARN específicos a la apoptosis, uno podría encontrar uno que se correlacionara con la disminución de la actividad en las plaquetas en el transcurso del tiempo.

#### DIAPOSITIVA 23

Se descubrió que cuatro micro ARNs parecen mostrar una clara tendencia en las plaquetas almacenadas comparadas con las frescas. Esto podría conllevar al desarrollo de un mejor método in vitro para observar la calidad de las plaquetas almacenadas.

#### DIAPOSITIVA 24

El CBER también evalúa tecnologías novedosas en el contexto de ensayos de evaluación de la sangre, por ejemplo, para detectar el VIH.

Usando un método basado en la nanotecnología, un científico en la Oficina de Sangre ha mostrado que se puede detectar el VIH p24 aproximadamente 150 veces más sensiblemente que con el ensayo EELISA convencional que se usa actualmente para

evaluar la sangre. Y además, en un vistazo retrospectivo a los donantes en términos de su tiempo conocido de exposición al VIH, el nuevo ensayo, que se muestra aquí en las barras blancas, comparado con el ensayo convencional, que se muestra en las barras negras, demostró que se puede obtener una señal con el nuevo ensayo aproximadamente tres días antes. Por lo que esto tiene implicaciones importantes en términos de mejorar la seguridad del suministro de sangre.

#### DIAPOSITIVA 25

En términos de la vigilancia posterior a la comercialización, el CBER también está intentando mejorar la capacidad de detectar eventos adversos de baja frecuencia en las poblaciones después de que los productos biológicos han sido aprobados. Como prueba de concepto, en 2006 la Oficina de Bioestadísticas y Epidemiología analizó la base de datos de Medicare/Medicaid, la cual contiene aproximadamente 40 millones de registros de individuos mayores de 65 años de edad. Usando esta base de datos, analizaron en tiempo real la frecuencia de ocurrencia del síndrome de Guillain-Barre después de la vacuna estacional contra la gripe.

#### DIAPOSITIVA 26

Lo que pudieron mostrar es que si bien hubo un pico inicial, de hecho no se observó un aumento en los índices de ocurrencia del síndrome de Guillain-Barre durante esa temporada.

#### DIAPOSITIVA 27

Para culminar, destaquemos el papel que los científicos del CBER jugaron en la preparación de la vacuna contra el virus pandémico H1N1 en 2009. Esto fue un esfuerzo en equipo de parte de los científicos en la División de Productos Virales y en la División de Calidad de los Productos.

#### DIAPOSITIVA 28

El CBER estuvo entre los primeros en proporcionar datos de serología humana, que apoyó la selección de la cepa de la vacuna.

#### DIAPOSITIVA 29

El CBER también usó genética inversa para desarrollar una cepa de virus de referencia que fue distribuida a los fabricantes para su evaluación como cepa candidata para la vacuna.

#### DIAPOSITIVA 30

El CBER prepara los reactivos que se usan para la estandarización de la vacuna y las pruebas de liberación de lotes. La hemaglutinina se purifica a partir de la cepa candidata de vacuna, y se usa para inmunizar ovejas. Luego se usan esos antisueros para determinar la potencia de los lotes de vacuna. El antisuero de vacuna específico a la cepa se distribuye a todos los fabricantes y se usa para la calibración del reactivo.

#### DIAPOSITIVA 31

El CBER también realiza pruebas a los virus semilla desarrollados por los fabricantes, así como también pruebas de potencia, independientemente de los fabricantes. Y luego, por supuesto, el Centro revisa y divulga los datos de la vacuna.

### DIAPOSITIVA 32

El CBER también ha usado su ciencia para ser proactivo en pensar sobre posibles situaciones de crisis futuras. Por ejemplo, ¿qué impacto tendría una pandemia de influenza en el suministro de sangre? El CBER miró el escenario de peor caso, que no es probable que ocurra, donde 50 por ciento de las donaciones de sangre disminuirían en el transcurso de 3 meses.

### DIAPOSITIVA 33

El CBER pudo mostrar que si se puede definir proactivamente los parámetros para controlar el uso de la sangre, aunque aun se tiene una caída en el suministro de sangre, éste se recuperará relativamente rápidamente comparado con el uso no restringido. Bajo condiciones normales, el modelaje mostró que tomaría un tiempo mucho más largo restaurar el suministro de sangre a niveles normales.

### DIAPOSITIVA 34

Para concluir esta presentación, esta es una cita extraída del Sub-comité sobre Ciencia y Tecnología de la Junta Científica, que refleja la fortaleza del programa de investigación del CBER. Ella dice que “el CBER tiene un proceso riguroso para establecer las prioridades y el impacto de las investigaciones en la regulación”.

En particular, la ciencia del CBER está integrada en el proceso de revisión y de inspección de instalaciones manufactureras, y la revisión externa por parte de pares es la norma en lugar de la excepción.

### DIAPOSITIVA 35

Esto concluye la presentación, “Ciencia en el CBER: ¿Por qué, Cómo y Qué?”, y en esta oportunidad quisiéramos reconocer a todos aquellos que contribuyeron a su desarrollo. Gracias.