

## **Leyes, reglamentaciones y documentos de orientación de la FDA**

### **DIPOSITIVA 1**

Esta presentación contiene una descripción muy general de las leyes, las reglamentaciones y los documentos de orientación que son importantes para el trabajo de la FDA.

### **DIPOSITIVA 2**

Comenzaremos un análisis del marco legal en que opera la FDA. Luego, realizaremos una breve presentación e incluiremos las historias de algunas de las leyes que implementa la FDA. Finalmente, analizaremos las reglamentaciones y documentos de orientación, dos herramientas importantes que utiliza la FDA.

### **DIPOSITIVA 3**

Comenzamos con el marco legal y la estructura detrás del marco legal.

### **DIPOSITIVA 4**

La Constitución de los EE. UU. es la fuente fundamental de autoridad para las leyes federales. (En esta presentación, no analizaremos las leyes estatales).

El gobierno federal se divide en tres ramas: Legislativa, Ejecutiva y Judicial. Veamos qué es cada una de estas ramas y cuál es su función.

### **DIPOSITIVA 5**

La rama Legislativa consiste en las dos cámaras del Congreso (la Cámara de Representantes y el Senado). La rama Legislativa sanciona leyes. Las personas pueden usar los términos "leyes", "estatutos" y "leyes escritas"; estos términos son mayormente intercambiables. Algunas de las leyes que sanciona el Congreso proporcionan a las agencias regulatorias como la FDA su autoridad para regular, y algunas pueden imponer límites a la forma en que una agencia puede usar esta autoridad. Algunos estatutos son muy generales, y otros son muy detallados.

### **DIPOSITIVA 6**

La rama Ejecutiva consiste en el Presidente y la mayoría de los departamentos y agencias federales. El Departamento de Salud y Servicios Humanos, que incluye la Administración de alimentos y Medicamentos, pertenece a la rama Ejecutiva. La rama ejecutiva implementa y aplica las leyes sancionadas por el Congreso, y en ocasiones emite reglamentaciones para ello.

### **DIPOSITIVA 7**

La rama Judicial consiste en la Suprema Corte y otros tribunales federales. La rama Judicial se asegura de que se observe la Constitución. Entre otras funciones, revisa las leyes para asegurarse de que el Congreso no exceda sus autoridades constitucionales. También revisa las reglamentaciones de las agencias, incluidas las de la FDA, para

asegurarnos de que la agencia no haya excedido sus autoridades legislativas y constitucionales.

### **DIPOSITIVA 8**

Ahora, analicemos algunos de los estatutos que el Congreso ha aprobado que son particularmente importantes para la FDA en general, y el Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, o CBER, de la FDA en particular. El CBER trabaja con dos leyes principales, la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, o Ley FD&C, y la Ley de Servicios de Salud Pública, o Ley PHS.

La Ley FD&C es relevante para todos los productos regulados por la FDA, incluidos los productos biológicos. Ha sido enmendada más de 100 veces.

La Ley PHS es muy extensa, pero posee dos disposiciones que son muy importantes para la reglamentación de productos biológicos del CBER. Una es la disposición sobre licencias, que permite al CBER aprobar productos biológicos. El Congreso ha enmendado esta disposición unas 11 veces. La otra se refiere a las disposiciones sobre enfermedades contagiosas, que otorgan a la FDA autoridad para emitir reglamentaciones para prevenir la propagación de una enfermedad contagiosa. Estas disposiciones se enmendaron 4 veces.

A continuación, analizaremos la historia de estas leyes y algunas de las enmiendas más importantes.

### **DIPOSITIVA 9**

La Ley de Control de Productos Biológicos, aprobada en 1902, fue el comienzo de la reglamentación federal sobre productos biológicos. De hecho, fue el inicio de la reglamentación federal de cualquier producto médico. El Congreso tomó esta medida en respuesta a una tragedia relacionada con un producto biológico no regulado.

En 1901, se fabricó una antitoxina de la difteria con materiales de un caballo que tenía tétanos. Varias personas recibieron el producto contaminado y murieron de tétanos como resultado. Debido a este y otro evento similar, el Congreso intervino y decidió que se requería una legislación federal, y aprobó la Ley de Control de Productos Biológicos en 1902.

Este estatuto requirió, por primera vez, la aprobación previa a la comercialización y la licencia resultante para estos productos biológicos. Sometió a inspecciones a las compañías que producían antitoxinas o vacunas. También incluyó requisitos de etiquetado y proporcionó sanciones para quienes violaban el estatuto.

### **DIPOSITIVA 10**

Se implementó un estatuto federal para la reglamentación de alimentos y medicamentos unos años después, en 1906. La Ley Federal de Alimentos y Medicamentos se enfocó principalmente en el cumplimiento: prohibió el etiquetado con otra marca y la adulteración de productos, y estableció sanciones penales, incluida la

condena de prisión y multas, para las violaciones del estatuto. Asimismo, autorizó la confiscación de productos. Una confiscación es una acción del tribunal contra un producto, no una persona, mediante la cual un tribunal puede solicitar que se retenga un producto y no se traslade durante una acción legal del gobierno. Una vez que se resuelve la acción legal, se toma una decisión sobre qué hacer con los productos que se determinó que se encuentran en infracción, por ejemplo, la destrucción del producto.

Sin embargo, la Ley Federal de Alimentos y Medicamentos no requería la aprobación previa a la comercialización para los medicamentos.

### **DIAPPOSITIVA 11**

En 1938, el Congreso sancionó una ley fundamental, la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, o Ley FD&C. Tal como sucedió con la Ley Federal de Alimentos y Medicamentos en 1906, el Congreso sancionó este estatuto como resultado de una tragedia. En 1937, un fabricante produjo un medicamento, elixir sulfanilamida, que contenía un solvente tóxico no etiquetado. La compañía envió el producto a todos los Estados Unidos, y en 2 meses murieron más de 100 personas en 15 estados. En respuesta a esta tragedia, el Congreso sancionó una nueva ley que requería evidencia de seguridad antes de poder comerciar un nuevo fármaco. La ley incluía muchas otras disposiciones, como la autorización de inspecciones en las fábricas. También agregó una nueva herramienta regulatoria: medidas cautelares, una acción del tribunal que ordena a una empresa hacer ciertas cosas, como cerrar su producción de un producto. La Ley FD&C también extendió la autoridad regulatoria a productos además de medicamentos, tales como cosméticos y dispositivos terapéuticos, aunque no se utilizó el término dispositivo.

Sin embargo, la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938 no requería evidencia de eficiencia antes de que se pudiera comercializar un producto médico.

### **DIAPPOSITIVA 12**

Como se mencionó anteriormente, la Ley del Servicio de Salud Pública es una ley clave del CBER. En 1944, el Congreso compiló una serie de disposiciones legales que existían en varias leyes en la Ley de Servicios de Salud Pública. Las disposiciones incluían el requisito de licenciamiento de los productos biológicos y las autoridades relacionadas con el control de las enfermedades contagiosas.

Según la Ley de Servicio de Salud Pública, la FDA puede emitir reglamentaciones para prevenir la propagación de enfermedades contagiosas. No solo otorga a la FDA autoridad para regular los productos médicos biológicos, sino también la autoridad para regular otros productos que presentan el riesgo de una enfermedad contagiosa. Por ejemplo, el CBER regula el movimiento interestatal de tortugas, porque potencialmente pueden propagar la salmonella. La FDA, de hecho, emitió reglamentaciones que cubren ese riesgo.

### **DIPOSITIVA 13**

En 1962, el Congreso aprobó las Enmiendas de Medicamentos Kefauver-Harris en respuesta a la tragedia de la talidomida. A partir de 1957, la talidomida se vendió ampliamente en otros países y se recetó a las mujeres embarazadas para tratar las náuseas. En 1960, la compañía solicitó a la FDA la aprobación de la talidomida, pero una revisora médica que recién comenzaba a trabajar en la FDA bloqueó su aprobación debido a sus inquietudes por su seguridad. Para fines de 1961, era obvio que la talidomida había ocasionado graves defectos de nacimiento en miles de niños. El año siguiente, el Congreso aprobó esta importante legislación que implementó numerosos nuevos requisitos importantes, como el requisito de que los fabricantes demuestren la eficacia de un medicamento antes de su comercialización en los EE. UU.

Incidentalmente, esa revisora médica, la Dra. Frances Kelsey, recibió un premio del Presidente Kennedy en 1962 por su juicio científico y su determinación, frente a la presión del fabricante, para mantener este producto fuera del mercado. La FDA posteriormente creó un premio, el "Premio Frances O. Kelsey a la excelencia y coraje en la protección de la salud pública", que se otorgó por primera vez a la Dra. Kelsey en 2010.

### **DIPOSITIVA 14**

Los siguientes cambios significativos a la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos fueron las Enmiendas de Dispositivos Médicos de 1976. Aunque los dispositivos terapéuticos se habían incluido en la legislación anterior, el Congreso los cubrió específicamente en esta enmienda. El Congreso revisó la definición de "dispositivos" e implementó un enfoque basado en riesgo en su reglamentación. El Congreso estableció tres clases regulatorias de dispositivos, de acuerdo con la cantidad de control necesario para asegurarse de que el dispositivo sea seguro y efectivo. Estas enmiendas requirieron que la FDA clasifique cada dispositivo médico, y estableció diferentes niveles de supervisión, de acuerdo con el dispositivo. Cuanto mayor era la clase, más requisitos se aplican y mayor es la supervisión de la FDA sobre el producto.

Las Enmiendas de Dispositivos Médicos también requerían la aprobación o autorización de los dispositivos antes de la comercialización. En general, la autorización, en lugar de la aprobación, se utiliza para productos que pueden ser "sustancialmente equivalentes" a otro producto cuya seguridad y efectividad ya se ha demostrado.

### **DIPOSITIVA 15**

En la década de 1980, el Congreso aprobó dos leyes importantes. Al reconocer que los fabricantes con frecuencia eligen no estudiar posibles tratamientos para enfermedades que afectan solo a un número reducido de personas, el Congreso aprobó la Ley de Medicamentos Huérfanos en 1983. Esta ley estableció incentivos para las compañías a fin de fomentar el desarrollo de tratamientos para enfermedades poco frecuentes.

Más adelante esa década, el Congreso aprobó la Ley Nacional de Lesiones por Vacunas en la Infancia. Esta Ley enmendó la Ley de Servicios de Salud Pública para requerir que se proporcione cierta información a los pacientes que reciben vacunas. También proporcionó autoridad a la FDA a retirar no solo vacunas, sino también otros productos biológicos.

La Ley Nacional de Lesiones por Vacunas en la Infancia es un estatuto de compensación. Las vacunas, al igual que otros productos médicos, no están completamente libres de riesgos. Para cualquier producto médico, la FDA debe considerar sus riesgos y beneficios; si la FDA determina que los beneficios de un producto superan sus riesgos, la FDA aprueba el producto. En los Estados Unidos, los niños deben recibir varias vacunas antes de comenzar a asistir a la escuela. Estas vacunas se consideran extremadamente importantes para la salud pública. Sin embargo, desafortunadamente en ocasiones algunas personas experimentan un evento adverso después de recibir una vacuna. El Congreso reconoció que, si se iniciaban acciones legales contra los fabricantes de las vacunas por daños en estos casos, podrían dejar de producir estas vacunas. Como es tan importante vacunar a los niños, también es importante que las compañías continúen produciendo estas vacunas. Este estatuto ofrece una alternativa al litigio: un esquema de compensación para las personas que experimentan ciertos eventos adversos después de recibir ciertas vacunas.

### **DIPOSITIVA 16**

En 1992, el Congreso aprobó la Ley de Aranceles de Usuarios de Medicamentos Recetados, también denominada PDUFA. En ese momento, las revisiones y aprobaciones de medicamentos por parte de la FDA tomaban mucho tiempo, y había grandes debates sobre la falta de recursos apropiados para que la FDA revisara las solicitudes oportunamente. El Congreso, la FDA y la industria desarrollaron un nuevo enfoque para este problema: La FDA y la industria negociarían un acuerdo, y el Congreso incluiría ese acuerdo en un estatuto. En virtud del acuerdo y de la Ley PDUFA, los fabricantes acordaron pagar aranceles por las solicitudes de comercialización que presentaban a la FDA, y la FDA aceptó usar esos aranceles para actividades relacionadas con el proceso de revisión, y para cumplir ciertos objetivos. Por ejemplo, la FDA podría usar los aranceles de la Ley PDUFA para contratar revisores para examinar las solicitudes y cuestiones de seguridad, con el objetivo de reducir el tiempo de revisión.

Normalmente, cuando el Congreso sanciona una ley, se mantiene en vigencia a menos que o hasta que sea modificada por el Congreso. Un ejemplo serían las disposiciones generales de licenciamiento de un producto biológico. Sin embargo, en ocasiones el Congreso sanciona una ley que tiene la “disposición de caducidad”, es decir, se redacta de forma tal que caduque después de un período de tiempo en particular, a menos que vuelva a ser autorizada por el Congreso.

La Ley PDUFA contenía una "disposición de caducidad" y se redactó de forma tal que caduque después de cinco años, si no vuelve a ser autorizada por el Congreso. Cada cinco años, se deben volver a negociar las disposiciones, que pueden incluir debates sobre si la Agencia necesita más dinero, si la FDA ha cumplido sus compromisos, si la industria debería tener expectativas diferentes o si la FDA debe comunicar sus expectativas de manera diferente. aunque este proceso de nueva negociación requiere tiempo, el enfoque de arancel del usuario ha resultado exitoso. Los términos renegociados en general han fortalecido el proceso de aprobación del producto y han mejorado la salud pública. Cada cinco años, la FDA y la industria negocian un nuevo acuerdo, y el Congreso vuelve a autorizar la Ley PDUFA. En 2017, por ejemplo, la Ley PDUFA 6 se autorizó nuevamente por otros cinco años.

Como resultado del sistema de arancel del usuario, el Congreso, la industria y el público prestan atención para determinar si la FDA cumple con sus objetivos de la Ley PDUFA.

La Ley PDUFA fue la primera, pero no la última ley sobre aranceles del usuario para la FDA.

#### **DIPOSITIVA 17**

En 1997, el Congreso sancionó la Ley de Modernización de la Administración de Alimentos y Medicamentos, o FDAMA. La Ley FDAMA cubrió varias cuestiones. Volvió a autorizar la Ley PDUFA. Estableció que la FDA debía realizar esfuerzos por armonizar la reglamentación de productos farmacológicos y productos biológicos. Estableció una base de datos de ensayos clínicos en virtud de la Ley de Servicios de Salud Pública, administrada por el Instituto Nacional de Salud y la Biblioteca Nacional de Medicina. También estableció varias reformas generales, como al aceleración de la revisión de dispositivos.

#### **DIPOSITIVA 18**

En 2002, el Congreso sancionó la Ley de Salud Pública, Seguridad y Preparación y Respuesta frente al Bioterrorismo. Esta ley fue posterior a los ataques en los EE. UU. del 11 de septiembre de 2001. Esta ley otorgó autoridad a la FDA para actuar en la prevención y respuesta frente a emergencias. También requería que la FDA emitiera reglamentaciones que tuvieran un mayor control sobre los productos importados y de producción nacional.

Asimismo, esta ley volvió a autorizar la Ley PDUFA, marcando la tercera vez que se autorizaron los requisitos de aranceles del usuario para medicamentos recetados.

#### **DIPOSITIVA 19**

En 2002, el Congreso también sancionó la Ley de Aranceles del Usuario y Modernización de Dispositivos Médicos, o MDUFA, que extendió el modelo de los aranceles de usuarios a la reglamentación de dispositivos médicos por primera vez. La legislación también estableció que terceros acreditados, en lugar de la FDA, podían conducir inspecciones de los fabricantes de dispositivos. Aunque no se certificaron

demasiadas entidades independientes, la intención de la legislación era aumentar el número de empresas de dispositivos inspeccionadas y aliviar la carga de estas inspecciones sobre la FDA.

### **DIPOSITIVA 20**

En 2003, el Congreso aprobó la Ley de Igualdad en la Investigación Pediátrica, o PREA. En este momento, se sabía que numerosos medicamentos administrados a los niños no habían sido estudiados en niños. Los médicos en ocasiones debían tratar a los niños como "pequeños adultos", adivinando, por ejemplo, la dosis apropiada para un niño de acuerdo en el peso del niño. El Congreso reconoció que los reguladores y los profesionales médicos necesitaban saber más sobre los efectos de los medicamentos en una población pediátrica, por ejemplo, si un producto en particular funcionaba igual en un niño que en un adulto. Este estatuto establecía que los patrocinadores debían conducir pruebas pediátricas de ciertos productos. Sin embargo, también permitía a la FDA determinar si tales pruebas pediátricas se podían suspender o diferir. Por ejemplo, la FDA podría determinar que las pruebas pediátricas se pueden suspender si el producto se utiliza para tratar una enfermedad que no ocurre en niños, por ejemplo, cáncer de próstata. La FDA también podía determinar que las pruebas pediátricas se podían diferir si, después de los ensayos clínicos en adultos, un producto importante estaba listo para la aprobación. Un propósito del estatuto era garantizar que se realizaran los estudios pediátricos, pero el Congreso reconoció que proporcionar flexibilidad a la FDA sobre el plazo o necesidad científica de tales ensayos beneficiaría a la salud pública.

### **DIPOSITIVA 21**

En 2007, el Congreso aprobó la Ley de Enmiendas de la Administración de Alimentos y Medicamentos, conocida como Ley FDAAA. Fue otra ley muy importante, que agregó autoridad a la FDA.

La Ley FDAAA volvió a autorizar varias disposiciones, como la Ley de Aranceles del Usuario para Medicamentos Recetados y la Ley de Aranceles del Usuario para Dispositivos Médicos. También volvió a autorizar la Ley de Igualdad en la Investigación Pediátrica, con una disposición para incluir la nueva información pediátrica en el etiquetado. La agencia también formó un Comité Interno de Revisión Pediátrica, en parte para proporcionar revisiones de derivaciones y suspensiones otorgadas en virtud de la Ley PREA y para ayudar a garantizar la calidad y la consistencia en toda la Agencia.

### **DIPOSITIVA 22**

Esta diapositiva contiene información adicional sobre la Ley FDAAA.

La Ley FDAAA incluye un artículo sobre dispositivos pediátricos, para mejorar la reglamentación y el desarrollo de dispositivos utilizados en niños. También creó una fundación denominada Fundación Reagan-Udall, en respaldo de áreas de investigación que serían esenciales para la comercialización de los productos.

La Ley FDAAA amplió los requisitos existentes con respecto a la base de datos existente que contiene información sobre ensayos clínicos en curso. La FDA trabaja conjuntamente con el Instituto Nacional de Salud sobre la información a incluir en la base de datos. La FDAAA incluyó una disposición para la inclusión de información de resultados del estudio en la base de datos. La FDA participó con el NIH en una reunión pública sobre este tema.

La FDAAA también incluyó una disposición sobre conflictos de intereses. Esta disposición se relaciona con las reuniones del comité asesor, donde la FDA consulta con expertos externos sobre numerosos temas incluidas cuestiones relacionadas con las aprobaciones de los productos. Algunas personas han manifestado inquietudes sobre la cantidad de personas en los comités asesores que tienen conflictos, y esta disposición contiene restricciones en términos de selección de los miembros del comité asesor.

El Título 9 de la Ley contenía nuevas disposiciones de seguridad. Alguna de estas disposiciones proporcionaron a la FDA autoridad para solicitar estudios posteriores a la comercialización en ciertos casos. Por ejemplo, si, al analizar los eventos adversos asociados con un producto, se observa una señal que sugiere que el producto puede ocasionar el evento adverso, la FDA puede solicitar un estudio posterior a la comercialización o un ensayo posterior a la comercialización.

### **DIAPOSITIVA 23**

En 2010, el Congreso aprobó la Ley de Competencia e Innovación de Precios de Productos Biológicos, o Ley BPCI, que enmendó la Ley PHS. Esta ley fue muy importante porque creó, por primera vez, una ruta para los productos biológicos que se asemeja a la ruta para medicamentos genéricos. Específicamente, creó una ruta simplificada de licenciamiento para productos biológicos que se demostrara que son “biosimilares” o “intercambiables con” un producto biológico ya licenciado por la FDA. El producto licenciado anteriormente se denomina “producto de referencia”.

### **DIAPOSITIVA 24**

Un producto biosimilar debe ser “altamente similar” a un producto de referencia. No puede tener diferencias clínicamente importantes en su seguridad o efectividad. Las únicas diferencias permitidas entre el producto biosimilar y el producto de referencia son menores en componentes clínicamente inactivos.

### **DIAPOSITIVA 25**

Un producto biológico intercambiable no solo debe cumplir con los requisitos de biosimilitud con un producto de referencia; también debe cumplir con estándares adicionales. Un farmacéutico puede sustituir un producto biológico intercambiable por el producto de referencia sin consultar al médico.

La FDA requiere que tanto el producto biosimilar como el producto intercambiable licenciado cumplan con los rigurosos estándares de la Agencia de seguridad y eficacia requeridos para cualquier producto biológico. Eso significa que los pacientes y



profesionales de atención médica podrán confiar en la seguridad y efectividad del producto biosimilar o intercambiable, al igual que con el producto de referencia.

### **DIAPPOSITIVA 26**

En 2012, el Congreso sancionó la Ley de Seguridad e Innovación de la Administración de Alimentos y Medicamentos, o FDASIA. Esta ley amplió las autoridades de la FDA y fortaleció nuestra capacidad de proteger y mejorar la salud pública de varias formas: Mediante el uso de la nueva autorización de arancel del usuario; al aumentar la participación de los interesados; al promover la innovación y al mejorar la seguridad de la cadena de suministro de los medicamentos.

Con respecto a los aranceles del usuario: La Ley FDASIA volvió a autorizar las autoridades existentes de arancel del usuario (PDUFA (5) y MDUFA (3), y también, por primera vez, autorizó los aranceles del usuario para productos biológicos biosimilares.

### **DIAPPOSITIVA 27**

La Ley FDASIA también promovió la innovación al introducir una nueva herramienta poderosa, la designación de "terapia revolucionaria". Esta nueva designación ayuda a la FDA a colaborar con los desarrolladores de fármacos para acelerar la revisión de nuevos fármacos donde existe evidencia clínica preliminar de que el fármaco puede ofrecer una mejora sustancial sobre las terapias disponibles para pacientes con enfermedades graves o que amenazan la vida. La Ley FDASIA también otorgó autoridades adicionales con respecto a la Ley de Igualdad en la Investigación Pediátrica, o PREA, y estableció que la Ley PREA sería permanente.

### **DIAPPOSITIVA 28**

Con casi un 40 por ciento de medicamentos terminados importados, y casi un 80 por ciento de principios activos que provienen de fuentes extranjeras, la protección de la cadena de suministro global y asegurarse de que los pacientes tengan acceso a los medicamentos que necesitan es una prioridad para la FDA. Las nuevas autoridades en virtud de FDASIA incluyen: Permitir a la FDA cambiar por un sistema basado en riesgo para determinar la frecuencia de las inspecciones; prohibiciones contra los fabricantes que retrasan, deniegan, limitan o se niegan a permitir una inspección de sus instalaciones; la capacidad de cooperar más estrechamente con reguladores extranjeros; y la imposición de sanciones penales para quienes adulteran intencionalmente un producto o falsifican medicamentos.

### **DIAPPOSITIVA 29**

En 2016, el Congreso sancionó la Ley de Curas del Siglo XXI, destinada a para ayudar a acelerar el desarrollo de productos médicos y llevar nuevos avances a los pacientes de forma más rápida y eficiente.

La ley se basó en los esfuerzos continuos de la FDA de incorporar las perspectivas de los pacientes en el desarrollo de productos y los procesos de toma de decisiones de la FDA.

También mejoró la capacidad de la FDA de modernizar los diseños de ensayos clínicos y las evaluaciones de resultados clínicos, que acelerará el desarrollo y revisión de productos médicos nuevos, incluidas las contramedidas médicas.

La ley estableció nuevos programas acelerados para el desarrollo de productos, incluida la designación de Terapia Avanzada de Medicina Regenerativa, que ofrece una nueva opción acelerada para ciertos productos biológicos; y el Programa de Dispositivos Revolucionarios, destinado a acelerar la revisión de ciertos dispositivos médicos innovadores.

Asimismo, la Ley de Curas del Siglo XXI indicó a la FDA la creación de uno o más institutos de centros relacionados para ayudar a coordinar las actividades en áreas de enfermedades importantes entre los centros de medicamentos, productos biológicos y centros de la FDA y para ayudar a mejorar la reglamentación de los productos de combinación. Como resultado, la FDA creó el Centro de Excelencia de Oncología.

### **DIPOSITIVA 30**

En 2017, el Congreso aprobó la Ley de Nueva Autorización de la FDA, o FDARA. Volvió a autorizar la Ley PDUFA por quinta vez, la Ley MDUFA por tercera vez, y la Ley de Aranceles del Usuario para Productos Biosimilares, o BsUFA, por primera vez. Entre otras disposiciones, la Ley FDARA permitió flexibilidad a la FDA para inspeccionar instituciones de dispositivos médicos de acuerdo con el riesgo. Autorizó a la FDA a solicitar una investigación pediátrica de un medicamento para el cáncer para adultos si ese medicamento está dirigido a un blanco molecular que es relevante para el cáncer pediátrico. La Ley FDARA estableció una ruta flexible y más eficiente para la comercialización de ciertos nuevos accesorios de dispositivos médicos. Y optimizó el proceso de revisión de productos de combinación para mejorar la coordinación y transparencia entre la FDA y la industria.

### **DIPOSITIVA 31**

Ahora que hemos analizado parte de la historia de las autoridades legales de la FDA, veamos con mayor detalle los dos estatutos principales de importancia para la FDA y el CBER: La Ley de Servicios de Salud Pública y la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Para el CBER, la Ley PHS es clave, porque define los productos biológicos, y otorga autoridad a la FDA para licenciar tales productos. El artículo 351 de esa ley define los productos biológicos: "Un virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacuna, sangre, componente o derivado de la sangre, producto alergénico, proteína (con excepción del polipéptido sintetizado químicamente) o producto análogo... aplicable a la prevención, tratamiento o cura de una enfermedad o afección del ser humano". Entonces, para ser biológico, un producto debe ser aplicable a la prevención, tratamiento o cura de enfermedades o afecciones en personas (no animales) y debe ser uno de los productos que figura en la primera parte de la definición. Tenga en cuenta que la definición también menciona "producto análogo", un término que ha sido sometido a debate entre los solicitantes y la FDA.

### **DIPOSITIVA 32**

El artículo 351 también proporciona a la FDA la autoridad de licenciar productos biológicos distribuidos en el comercio entre estados. Cuando la Ley PHS y la FDA hacen referencia al "licenciamiento" de un producto biológico, nos referimos a la aprobación previa a la comercialización, o la autorización de comercialización de un producto biológico. En otros países, las personas pueden usar el término "licenciar" para referirse a algo diferente.

Para estar licenciado, un producto biológico debe demostrar que cumple los estándares de seguridad, pureza y potencia. El establecimiento debe cumplir con estándares apropiados, y los fabricantes deben aceptar permitir la inspección del establecimiento.

### **DIPOSITIVA 33**

El licenciamiento es una herramienta regulatoria poderosa. Si un producto biológico viola el estatuto o las reglamentaciones de la FDA, la FDA tiene la facultad de suspender o revocar la licencia. La FDA puede tomar esta acción de forma administrativa, sin ni siquiera tener que llevar al titular de la licencia al tribunal. La FDA también tiene la facultad de retirar productos que ya no sean seguros, puros o potentes.

### **DIPOSITIVA 34**

Además de las disposiciones de licenciamiento, la Ley PHS proporciona autoridad adicional a la FDA. En virtud del artículo 361 de ese estatuto, la FDA también puede actuar para prevenir la propagación de enfermedades contagiosas. Esta disposición legal no prohíbe el envío de un producto en comercio entre estados que podría causar una enfermedad contagiosa. Por el contrario, establece que la Secretaría de Salud y Servicios Humanos, a través de la FDA, puede emitir reglamentaciones para prevenir la propagación de una enfermedad contagiosa. Es decir, según el artículo 361, la FDA debe emitir una reglamentación para prohibir una actividad.

La FDA ha utilizado esta autoridad en diferentes áreas. Por ejemplo, parte de las reglamentaciones de la sangre sobre enfermedades contagiosas se redactaron en parte en virtud de esta autoridad. Asimismo, las reglamentaciones sobre tejidos también se emitieron en virtud de esta autoridad. Para algunos productos de tejidos, como piel y hueso, la FDA no requiere aprobación previa a la comercialización. Por el contrario, la FDA requiere la implementación de disposiciones para prevenir la propagación de enfermedades contagiosas mediante estos productos. Estas disposiciones incluyen las pruebas de donantes, su selección y la formulación de preguntas para detectar conducta de alto riesgo.

### **DIPOSITIVA 35**

Los productos biológicos tienen una característica interesante: En general, un producto biológico también cumple con la definición de medicamento de la FDA y, en ocasiones poco frecuentes, puede cumplir la definición de un dispositivo. En consecuencia, los productos biológicos en general también están sujetos a la mayoría

de los requisitos para medicamentos de la Ley FD&C. Proporciona a la FDA una fuente adicional de autoridad para regular los productos biológicos.

Por ejemplo, una vacuna también cumple la definición de “medicamento”. Entonces, las disposiciones de la Ley FD&C también son de aplicación, como el requisito de que los fabricantes sigan las buenas prácticas de fabricación, o que los productos se etiqueten de acuerdo con los requisitos de la Ley FD&C. Los medicamentos biológicos están sujetos a las prohibiciones y sanciones de la Ley FD&C además de las de la Ley PHS.

### **DIPOSITIVA 36**

Si bien la Ley PHS, la Ley FD&C y sus enmiendas son estatutos que transmiten específicamente autoridad regulatoria a la FDA y le imponen requisitos, la FDA, al igual que otra agencia regulatoria, está sujeta a muchas otras leyes. Esta diapositiva enumera algunas de estas leyes que afectan a la FDA.

La Ley de Procedimientos Administrativos, o APA, controla la forma en que la FDA puede emitir reglamentaciones y tomar otras medidas. La FDA debe seguir los requisitos de esta ley para producir reglamentaciones legalmente vinculantes.

La Ley Federal del Comité Asesor, o FACA, es un estatuto de transparencia. La FDA con frecuencia consulta con expertos externos, por ejemplo al decidir si se debe aprobar un producto. Al consultar con expertos externos, la FDA debe observar los requisitos de esta ley, que con frecuencia requiere que la Agencia abra reuniones del Comité Asesor al público en la medida de lo posible.

^

La Ley Nacional de Política Ambiental, o NEPA, requiere que la FDA considere el efecto que sus decisiones pueden tener sobre el medio ambiente, por ejemplo, una decisión de si aprobar un producto fabricado con una materia prima en peligro de extinción. En algunos casos, las compañías pueden necesitar realizar una evaluación del efecto que su producto podría tener sobre el medio ambiente.

La Ley de Libertad de Información, o FOIA, es otro estatuto de transparencia. La FDA, al igual que todas las agencias federales, está sujeta a esta ley. Cuando la FDA recibe una solicitud del público de información contenida en los registros de la FDA, la agencia debe, con ciertas excepciones, divulgar esta información al solicitante.

### **DIPOSITIVA 37**

Al igual que las demás agencias regulatorias, la FDA emite reglamentaciones en virtud de su autoridad legal. En ocasiones, las personas usan la palabra “regla”, pero los términos tienen el mismo significado. Una reglamentación tiene el efecto de ley, y es vinculante para la industria y para la Agencia.

### **DIPOSITIVA 38**

Los procedimientos de creación de reglamentaciones de la FDA están sujetos a la Ley de Procedimientos Administrativos y en general involucran lo que se denomina "creación de reglamentación mediante anuncios y comentarios". Este tipo de creación de reglamentación en general requiere que la agencia publique un aviso de su regla propuesta en el Registro Federal. El Registro Federal es una publicación diaria, disponible en papel y en línea, utilizada por todas las agencias federales para comunicarse con el público; cubre numerosos temas, como la creación de reglamentaciones. Cuando la FDA propone una regla, explica su criterio. Al publicar un aviso de la regla propuesta, la FDA permite a las partes interesadas de todo el mundo presentar comentarios sobre el criterio y la regla propuesta de la FDA. Al cierre del período de comentarios, la agencia evalúa todos los comentarios recibidos. La FDA toma muy seriamente los comentarios que recibe. Cuando la FDA prepara la regla final, cubre los comentarios en el preámbulo de la regla. Habitualmente, la FDA realiza cambios a la regla que reflejan información provista por los comentarios. Estos procedimientos promueven la transparencia y garantizan que las partes interesadas conozcan los requisitos regulatorios que está considerando la FDA. Los procedimientos también garantizan que la FDA reciba información de todos los participantes posibles y pueda implementar reglas bien informadas.

### **DIPOSITIVA 39**

La regla final publicada en el Registro Federal se acompaña por un preámbulo que describe los comentarios recibidos y las respuestas de la FDA. Una vez que se publica la regla final, el lenguaje vinculante de la regla se incluye en el Código de reglamentaciones Federales, o CFR.

### **DIPOSITIVA 40**

Cuando una agencia como la FDA propone una nueva regla, la agencia debe realizar ciertas evaluaciones, como el impacto de la regla en las pequeñas empresas, en el medio ambiente y en los gobiernos estatales y locales. La FDA también debe determinar la cantidad de documentos que la nueva regla requerirá. La FDA también debe realizar un análisis económico. La creación de reglas es un gran emprendimiento y requiere tiempo.

### **DIPOSITIVA 41**

Las próximas diapositivas enumeran algunas de las reglamentaciones con que trabaja periódicamente la FDA.

Las reglamentaciones de la FDA se incluyen en el Título 21 del CFR. Las primeras partes, 1 a 99, contienen reglas sobre temas generales. Por ejemplo, existen reglamentaciones sobre comités asesores, conflictos de intereses y el tratamiento de cierta información por parte de la Agencia.

### **DIPOSITIVA 42**

El Título 21 contiene reglamentaciones que cubren estudios de investigación. Las partes 50 y 56 contienen las disposiciones para la protección de sujetos humanos, y disposiciones relacionadas con las juntas de revisión institucional.

Los artículos en la serie de 200 y 300 contienen una gran cantidad de información sobre medicamentos, que puede aplicarse a los productos del CBER porque en general, los productos biológicos también cumplen con la definición de medicamentos de la FDA. Estas reglamentaciones sobre medicamentos incluyen las disposiciones de etiquetado en la parte 201, y las disposiciones sobre GMP en las partes 210 y 211. Las disposiciones sobre nuevos medicamentos en investigación de la parte 312 también se aplican a las investigaciones clínicas de productos biológicos.

### **DIPOSITIVA 43**

Las disposiciones en la serie de 600 contienen las reglamentaciones específicas para productos biológicos.

La parte 600 contiene varias disposiciones, incluidos los estándares para los establecimientos y los requisitos de informar experiencias de eventos adversos.

La parte 601 contiene las reglas sobre el licenciamiento de productos biológicos.

Para la sangre y componentes de la sangre, existen reglamentaciones específicas sobre buenas prácticas de fabricación en la parte 606.

Como el CBER regula algunos dispositivos, esta diapositiva se refiere a algunas reglamentaciones sobre dispositivos, que se encuentra en la serie de 800.

Finalmente, las reglamentaciones sobre tejidos de la FDA se incluyen en la parte 1271.

### **DIPOSITIVA 44**

Esta serie incluye un análisis separado sobre las orientaciones y buenas prácticas de orientación, por lo que esta diapositiva solo las mencionará brevemente.

El Congreso aprueba estatutos, y la FDA emite reglamentaciones legalmente vinculantes de acuerdo con estos estatutos. La FDA también emite documentos no vinculantes de orientación. Los estatutos tienden a ser más generales, y la FDA puede necesitar interpretar e implementar los estatutos al emitir reglamentaciones más específicas de la agencia. Si la Agencia necesita profundizar su interpretación de una reglamentación, la FDA puede emitir una orientación no vinculante que es aún más específica. Los documentos de orientación se emiten para proporcionar más información sobre lo que pueden hacer las personas para cumplir con los requisitos existentes. Representan la opinión actual de la FDA sobre las cuestiones, pero no son vinculantes, y la industria podría hacer las cosas de manera diferente, en tanto cumpla con los estatutos y reglamentaciones.

La FDA debe seguir ciertos procedimientos al emitir documentos de orientación. Se encuentran en el artículo 10.115 del CFR.

**DIAPOSITIVA 45**

Esta diapositiva muestra los sitios web de la Agencia donde puede encontrar documentos de orientación relacionados con diferentes centros de productos médicos.

**DIAPOSITIVA 46**

Y las tres diapositivas siguientes contienen una lista de acrónimos útiles incluidos los utilizados en esta presentación.

(pausa)

**DIAPOSITIVA 49**

De esta forma concluye la presentación: "Leyes, reglamentaciones y documentos de orientación de la FDA". Deseamos agradecer a quienes participaron en su desarrollo. Gracias.