

## Inspecciones de Productos Regulados por el CBER

### DIAPOSITIVA 1

Esta presentación discutirá el proceso de inspección para los productos regulados por el Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, CBER.

### DIAPOSITIVA 2

Esta presentación cubrirá los diferentes tipos de inspecciones, cuándo el CBER completa las inspecciones, quién está incluido en los equipos de inspección, el alcance de la cobertura, y un poco sobre los resultados. Los resultados también se discutirán en una presentación aparte titulada “Cumplimiento y Calidad del Producto”.

### DIAPOSITIVA 3

Hay cuatro tipos básicos de inspecciones: las inspecciones previas a la licencia; inspecciones previas a la aprobación; inspecciones semianuales o anuales de buenas prácticas manufactureras (o GMP, por sus siglas en inglés); y luego un poco sobre inspecciones dirigidas y de nuevo fármaco experimental (o IND, por sus siglas en inglés).

### DIAPOSITIVA 4

La inspección previa a la concesión de la licencia se realiza como parte del proceso de revisión de la solicitud de licencia para productos biológicos (BLA, por sus siglas en inglés). Existen circunstancias donde se puede eximir una inspección previa a la licencia, pero por lo general es necesario hacerlas. El solicitante puede ser, o bien una empresa sin licencia de la FDA que viene a por su primera licencia, en cuyo caso serán definitivamente inspeccionados, O una empresa que ya cuenta con una licencia de la FDA, que viene con un nuevo producto. Una empresa con licencia presentará una nueva BLA, pero sus instalaciones ya podrían contar con licencia para otros productos. La inspección previa a la licencia puede volverse más complicada si involucra a varios sitios en diferentes ubicaciones. Una inspección previa a la licencia es necesaria para la obtención de la licencia según el Código de Reglamentos Federales, o CFR por sus siglas en inglés. El CFR establece que sólo se aprobará una solicitud de licencia para productos biológicos después de una inspección de los establecimientos indicados en la solicitud y tras determinar que el establecimiento cumple con los estándares de la solicitud y los requisitos prescritos en los reglamentos aplicables. Este reglamento se discutirá un poco más adelante en esta charla.

Los productos incluidos en una solicitud previa a la comercialización para fármacos o dispositivos son muy similares, porque cubren nuevos productos.

### DIAPOSITIVA 5

La inspección previa a la aprobación es ligeramente diferente que una inspección previa a la concesión de la licencia. También hay inspecciones previas a la aprobación realizadas para suplementos de una aprobación anterior. Esta inspección es para cambios hechos a una solicitud aprobada, que se define en el CFR y cubre el reglamento general para cambios a una solicitud aprobada. Así pues, específicamente para la inspección previa a la aprobación, se podría completar para una nueva instalación manufacturera, una nueva instalación manufacturera contratada, o debido a cambios significativos al proceso manufacturero.

## DIAPOSITIVA 6

Las inspecciones de GMP son ordenadas por los requisitos del CFR de que cada establecimiento con licencia, y cualquiera de sus locales adicionales, deberán ser inspeccionados por lo menos cada dos años. Estas inspecciones de instalaciones determinan si el establecimiento está satisfaciendo los requisitos mínimos de CFR para productos biológicos con licencia. También determinan si el establecimiento se encuentra en cumplimiento de la Ley de Servicios de la Salud Pública, conocida como Ley PHS (Public Health Service Act), la Ley de Alimentos, Fármacos y Cosméticos, o Ley FD&C (Food, Drug and Cosmetic Act), y cualquier requisito particular aprobado en la solicitud de licencia para productos biológicos (BLA, por sus siglas en inglés). Si la licencia para productos biológicos es para un dispositivo regulado por el CBER, los reglamentos del CFR citados en la dispositiva establecen los requisitos mínimos, y también deberá cumplir con la Ley PHS, la Ley FD&C, y la BLA. Si el dispositivo es aprobado bajo una solicitud de aprobación de dispositivo previa al lanzamiento al mercado (pre-market approval), conocida como PMA, estaría sujeto a la Ley FD&C y a disposiciones específicas en la PMA.

## DIAPOSITIVA 7

Otras inspecciones realizadas incluyen inspecciones directas. Generalmente, en una inspección directa por causa, el CBER ha recibido información sobre un problema percibido de parte de informantes, ex-empleados descontentos, o incluso empresas que informan sobre un problema con la empresa sospechosa. El CBER hace lo que puede por comprobar la queja, pero muchas veces se necesita más información. En ese momento, el CBER puede enviar investigadores a realizar una inspección por causa de la instalación, que incluye comunicarse con cualquiera que desee hablar con la FDA. También hay inspecciones de monitoreo de investigaciones biológicas, o BIMO por sus siglas en inglés. Las inspecciones BIMO son parte de la etapa investigativa de desarrollo del producto, y cae dentro del proceso de solicitud de Nuevo Fármaco Experimental (New Drug application) o IND. Para más información sobre BIMO, vea la presentación titulada, "Programa de Monitoreo de Investigaciones Biológicas del CBER: Inspecciones Clínicas y No Clínicas".

## DIAPOSITIVA 8

¿Cuándo se completan estas inspecciones?

## DIAPOSITIVA 9

Con las inspecciones previas a la licencia y previas a la aprobación, se supone que la empresa estará lista para una inspección al momento de hacer la presentación de su solicitud. Por lo tanto, en teoría, el CBER podría ir inmediatamente después de recibir la solicitud o el suplemento. Sin embargo, eso no es lo preferido, porque cuando las inspecciones ocurren, el CBER desea que el inspector observe todas las operaciones pertinentes en las instalaciones. Para asegurar que éste sea el caso, se contacta a la empresa a fin de que chequee su programa de producción para encontrar un momento apropiado para la inspección. Ya que la empresa está al tanto de la inspección pendiente, puede actualizar al CBER si surge cualquier problema que requieran de un retraso en la inspección.

Generalmente hablando, las inspecciones ocurren más o menos en el medio del ciclo de revisión. Para una nueva BLA, eso sería más o menos 5 meses después de recibida la solicitud, ya que el periodo de revisión es de 10 meses. Para un suplemento de aprobación

anterior, la inspección ocurriría en 2 meses más o menos, porque esos cuentan con un periodo de revisión de 4 meses.

#### DIAPOSITIVA 10

Por supuesto, hay veces que el CBER determina que ir a una inspección en apoyo a una solicitud o suplemento no es necesario. El Procedimiento Operativo Estándar 8410, conocido también como SOP 8410, por sus siglas en inglés, se usa como lineamiento para determinar cuándo son necesarias las inspecciones previas a la licencia y previas a la aprobación. El mismo estipula algunas circunstancias limitadas en las que se podría eximir una inspección. Las preguntas que se formulan para determinar si una inspección debe ocurrir incluyen: ¿las diferencias en el proceso requieren de una determinación de cumplimiento in-situ?; ¿los métodos analíticos son lo suficientemente fidedignos y sensibles como para detectar problemas?; o ¿se usan diferentes equipos y procesos? Así pues, en general, si se trata de la misma área de producción o procesamiento que el CBER ha inspeccionado recientemente, y la empresa tiene un buen historial de cumplimiento, es posible eximir la inspección.

#### DIAPOSITIVA 11

Para los productos biológicos, la Ley FD&C y la Ley PHS autorizan las inspecciones y establecen cuándo deben ocurrir. La Ley FD&C establece que las empresas registradas deben ser inspeccionadas cada dos años. Para los productos del CBER, el CFR establece que cada establecimiento con licencia debe ser inspeccionado cada dos años. Para los establecimientos de células y tejidos humanos, hay un enfoque basado en el riesgo para priorizar las inspecciones. No existe requisito estatutario o regulador sobre la frecuencia de las inspecciones para Células y Tejidos Humanos y Productos Celulares, conocidos como HCT/Ps, por sus siglas en inglés. Para los fabricantes de la vacuna contra la gripe, las inspecciones ocurren todos los años y temprano en el ciclo manufacturero, a fin de que los problemas puedan detectarse y resolverse oportunamente, para asegurar un suministro adecuado de vacunas para la temporada de gripe venidera.

#### DIAPOSITIVA 12

¿Quién está en el equipo de inspección?

#### DIAPOSITIVA 13

Para las inspecciones previas a la licencia y previas a la aprobación de los fármacos y dispositivos biológicos, la División de Manufactura y Calidad de Productos (Division of Manufacturing and Product Quality) en la Oficina de Cumplimiento y Calidad de los Productos Biológicos (Office of Compliance and Biologics Quality, o "OCBQ") del CBER sirve como líder en estas inspecciones. Se invita a un investigador de la oficina distrital local en la ubicación de la empresa, y se alienta a que un especialista de productos se una al equipo y vaya a la inspección.

Para la sangre y los productos sanguíneos, la División de Solicitudes de Sangre en la Oficina de Investigación y Revisión Hematológica del CBER actúa como líder para la inspección y también invitan a la oficina distrital local a participar en la inspección.

#### DIAPOSITIVA 14

Para las inspecciones de GMP de Fármacos y Dispositivos Biológicos, existe un "Equipo de Productos Biológicos". Este es el grupo principal de investigadores de varios distritos en la

Oficina de Asuntos Reguladores (Office of Regulatory Affairs, u “ORA”). Ellos residen en sus distritos locales, pero realmente son parte del mismo equipo. Ellos están especialmente capacitados para los productos del CBER, y realizan inspecciones anuales o semianuales de GMP. El equipo invita la participación de un especialista en productos, es decir, alguien de la División de Productos correspondiente, ya sea 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), o la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas (Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies). Es posible que haya más de un especialista de productos en una inspección, dependiendo de los productos producidos por la empresa.

Por ejemplo, podría haber un fabricante de vacunas que fabrica vacunas tanto bacterianas como virales. Una inspección podría involucrar potencialmente a dos especialistas de productos diferentes. Se espera que los especialistas de productos asistan ya sea en el sitio o fuera del sitio. Con esto se pretende dar a los investigadores del Equipo de Productos Biológicos alguien con conocimiento específico de los productos que están siendo inspeccionados. Si los especialistas de productos no pueden ir en persona, estarán disponibles por teléfono. De este modo, si el investigador tiene una pregunta específica, puede comunicarse con el especialista de producto asignado ya sea por correo electrónico o por teléfono. Para la sangre y los productos sanguíneos, y para las células y los tejidos humanos, tenemos un grupo de investigadores en los distritos locales especialmente capacitados en inspecciones de sangre y tejidos para manejar las inspecciones de GMP de sangre y tejidos.

#### DIAPOSITIVA 15

¿Cuál es el alcance y la cobertura de estas inspecciones?

#### DIAPOSITIVA 16

Con respecto a las inspecciones previas a la licencia y previas a la aprobación, según el CFR, el CBER hará una determinación del cumplimiento con la solicitud y con los estándares aplicables, incluyendo estándares de GMP, a fin de aprobar la solicitud o suplemento. El producto a ser introducido al comercio interestatal debe estar disponible para inspección durante todas las fases de la fabricación. Es por eso que la FDA se comunica con la empresa y programa la inspección previa a la concesión de la licencia o previa a la aprobación, para asegurarse de que se encuentren en estas etapas, y en particular en las etapas manufactureras de interés.

#### DIAPOSITIVA 17

También es necesario verificar la autenticidad y exactitud de los datos presentados en la solicitud, y enfocarse en el producto en cuestión; incluyendo la verificación de que el proceso ha sido validado, y observando la fabricación el producto.

#### DIAPOSITIVA 18

Para inspecciones rutinarias de GMP, la cobertura es de las buenas prácticas manufactureras actuales, o CGMPs, por sus siglas en inglés, para todos los productos o para los productos de alto riesgo fabricados en el local. De nuevo, para los fabricantes de vacunas contra la gripe, eso se hace todos los años. Los procesos de producción son inspeccionados para todos los productos de alto riesgo fabricados en ese local. Además, se realiza una revisión de las quejas recibidas por la empresa; cualquier reporte de evento

adverso que la empresa haya recibido; cualquier tendencia observada, por ejemplo, en su monitoreo ambiental; todos los Informes de Desviación de Productos Biológicos que la empresa haya presentado al CBER; informes de dispositivos médicos, similares al Sistema de Reporte de Eventos Adversos (Adverse Event Reporting System, o “AERS”), pero específico para los dispositivos; las retiradas de productos que hayan tenido; y cualquier cambio que hayan hecho desde la última inspección.

Si el fabricante ha tenido que cambiar su proceso, es importante asegurarse de que hayan presentado la documentación de apoyo correspondiente, según se delinea en el CFR.

#### DIPOSITIVA 19

Los investigadores siguen programas de cumplimiento diferentes para cada área programática. Esta es una lista de los programas de cumplimiento disponibles en línea, si desean acceder a ellos para ver en qué se enfoca el CBER. La lista incluye orientación para inspecciones de fármacos biológicos, sangre y productos sanguíneos, plasma fuente, diagnósticos in vitro, y células y tejidos humanos.

#### DIPOSITIVA 20

¿Cuáles son los posibles resultados?

#### DIPOSITIVA 21

Para cualquiera de las inspecciones discutidas se podría emitir una documentación de las observaciones hechas, conocida como Formulario 483 de la FDA. Si los investigadores no observaron ningún problema en la empresa, no emitirán un Formulario 483. Una respuesta de la empresa a un Formulario 483 no es un requisito regulatorio. Por lo que si se emite un Formulario 483, la empresa no tiene que responder, pero es generalmente lo más conveniente para la empresa hacerlo. Para las inspecciones previas a la licencia y a la aprobación, si la empresa desea obtener una licencia o que se apruebe su producto, necesitarán responder a las observaciones y mitigar las inquietudes expresadas por los inspectores. Esto es parte del proceso de revisión y es esencialmente lo mismo que una carta de solicitud de información basada en la revisión del CBER del suplemento o la solicitud. Estas inquietudes deben ser abordadas antes de poder aprobar la solicitud o suplemento.

#### DIPOSITIVA 22

Básicamente, el Formulario 483 enumera las observaciones hechas por los representantes durante la inspección. Ellas no representan una determinación definitiva de la agencia sobre su cumplimiento. Y si la empresa tiene alguna objeción con respecto a alguna observación, o si ha implementado o planea implementar acciones correctivas, entonces la empresa podrá discutir su objeción o acción con los representantes de la FDA durante la inspección, o podrá enviar esta información a la FDA a la dirección que aparece en el Formulario 483.

#### DIPOSITIVA 23

Una discusión de una inspección por infracción se discute en la presentación titulada, “Cumplimiento y Calidad del Producto”.

#### DIPOSITIVA 24

Esto concluye la presentación, “Inspecciones de Productos Regulados por el CBER”.

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