

## DIVISIÓN DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS

### DIAPOSITIVA 1

Esta presentación hablará sobre la División de Calidad de los Productos (Division of Product Quality) de la FDA en la Oficina de Cumplimiento y Calidad de los Productos Biológicos (Office of Compliance and Biologics Quality, o “OCBQ”), en el Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (Center for Biologics Evaluation and Research, “CBER”).

### DIAPOSITIVA 2

Revisemos el papel de la División de Calidad de los Productos, su desarrollo, y cómo encaja en el proceso operacional del CBER.

Esta División es una entidad relativamente nueva dentro del CBER. Dos esfuerzos importantes han ocurrido que conllevaron a la creación de la División de Calidad de los Productos.

El primero fue un emprendimiento a largo plazo, hace ya más de 10 años, para implementar sistemas de gestión de calidad dentro de la FDA, y específicamente dentro del Centro para Productos Biológicos. El esfuerzo en el CBER estuvo dirigido específicamente al área de pruebas de productos.

Segundo, en un momento después en el tiempo, el Congreso de los Estados Unidos inició un proyecto de ley de apropiaciones de fondos con una cantidad significativa de dinero disponible para la preparación en contra de la influenza pandémica. Con esos fondos, el CBER tuvo una oportunidad de crear una nueva División cuya misión era implementar un sistema de gestión de calidad enfocado inicialmente en la contribución de las pruebas o análisis de productos a la preparación contra pandemias.

Para esclarecer, ésta es la División de Calidad de los Productos, o DPQ. Pero también existe la División de Calidad de Productos Manufactureros (Division of Manufacturing Product Quality, o “DMPQ”), que también forma parte de la Oficina de Cumplimiento del CBER. La División de Calidad de Productos Manufactureros tiene un papel diferente, el cual incluye a los inspectores. La DMPQ se encarga de las inspecciones previas a la concesión de licencias y participa hasta cierto punto en inspecciones de rutina. La División de Calidad de los Productos, que es el tema de esta charla, mantiene el laboratorio de pruebas. La DMPQ tiene a los inspectores y la DPQ tiene el laboratorio. La misión de la DPQ involucra la implementación de sistemas de calidad, gestión de calidad, y ahora ha sido acreditada por ISO para una variedad de sus actividades de pruebas.

Esta presentación dará un vistazo general del papel de la DPQ, especialmente desde el punto de vista de la revisión reguladora, y con respecto a las pruebas o análisis oficiales de los productos. Luego cubrirá los controles, estándares y reactivos de los ensayos, y algunos de los esfuerzos actuales en la implementación y mejoramiento de los métodos de prueba.

### DIAPOSITIVA 3

En su capacidad como división nueva, se encomendó una misión a la División de Calidad de los Productos: lograr la implementación de la gestión de calidad para las pruebas de

respaldo durante el proceso de concesión de licencias, para las pruebas de liberación de lotes posterior a la concesión de las licencias, y para las actividades de revisión de Protocolos de Liberación de Lotes.

Se le encomendó traer al CBER pruebas de laboratorios controladas y conformes, y se le encomendó buscar la acreditación de actividades de pruebas de laboratorio. También se le dio la responsabilidad de gestionar los reactivos de referencia y los estándares físicos, y mantener la experticia del CBER en el desempeño de evaluaciones científicas de métodos de prueba y la validación de métodos.

Obviamente, existe una tremenda cantidad de experticia en las divisiones de productos, que se especializan en métodos de prueba y validación de métodos. Y desde el punto de vista de las solicitudes, la DPQ incorpora experticia y consistencia a la evaluación de la validación de métodos y trabaja para mantener esa experticia dentro del CBER.

#### DIAPOSITIVA 4

La División de Calidad de los Productos ofrece servicios de apoyo durante el proceso de concesión de licencias, durante los procesos de liberación de lotes, a los estándares y reactivos, y a la transferencia, verificación y uso aplicado de los métodos de prueba. Durante el proceso de concesión de licencias, la DPQ observa y revisa las pruebas de liberación para la sustancia farmacéutica y el producto farmacéutico. La producción final en bulto o a granel también se conoce como la sustancia farmacéutica, y cuando se coloca en el envase final, se conoce como el producto farmacéutico. La DPQ observa los métodos para la transferencia y cualificación en el laboratorio durante el proceso de concesión de licencias. Los paquetes de validación se revisan a medida que se presentan. La DPQ se encarga de las pruebas de respaldo y genera los planes de pruebas y protocolos de liberación de lotes. Muy probablemente ya estarán familiarizados con los protocolos de liberación de lotes. El término “plan de pruebas” podrá ser único a la FDA, por lo que esta charla clarificará lo que es el plan de pruebas en el contexto de la FDA.

Finalmente, durante el proceso de liberación de lotes, gestionado por la Rama de Liberación de Productos (Product Release Branch) de la OCBQ, la División de Calidad de los Productos contribuye con la revisión de protocolos y pruebas confirmadoras.

#### DIAPOSITIVA 5

La DPQ cuenta con un Grupo independiente de Garantía de la Calidad cuyas responsabilidades incluyen: el control y la emisión de documentos; la auditoría de los datos de prueba generados, el control y la revisión de registros creados por la DPQ; y la vigilancia de la manipulación, distribución y cumplimiento con los requisitos de las muestras de los planes de pruebas. En otras palabras, la DPQ se asegura de que el programa descrito en el plan de pruebas sea implementado y puesto en práctica.

El grupo de Garantía de la Calidad de la DPQ, o QA por sus siglas en inglés, también ayuda con la auditoría de los procesos de cumplimiento, que incluyen la capacitación, el mantenimiento preventivo, la calibración, el monitoreo ambiental, y otros conforme con los requisitos del estándar. El Grupo de QA también es parte de un equipo de calidad a nivel del Centro a un nivel más elevado, el cual establece las políticas de calidad para el CBER, maneja los programas internos de auditoría, lidera la revisión de actividades por parte de la

alta gerencia, facilitando así la asignación de recursos según se necesiten para continuar satisfaciendo los requisitos y metas del programa.

#### DIAPOSITIVA 6

En 2010, la DPQ recibió acreditación por cumplir con los requisitos del ISO-IEC 17025, según revisados en 2005. El CBER acoge una filosofía de mejoramiento continuo, participa en procesos de revisión de la gerencia al nivel más alto en el Centro, tiene un sólido programa de auditoría interna, y los métodos son cualificados y validados.

#### DIAPOSITIVA 7

La DPQ es en realidad un jugador interdisciplinario. Estaba ubicado originalmente en la Oficina de Vacunas. En el transcurso del tiempo las responsabilidades de la DPQ crecieron de enfocarse en la influenza a un conjunto más expandido de objetivos y metas, y se reconoció que su lugar organizacional en la oficina de vacunas ya no encajaba bien.

Luego siguió una reorganización que colocó a la DPQ dentro de la Oficina de Cumplimiento y Calidad de los Productos Biológicos. Sus responsabilidades incluyen apoyar las divisiones de productos asistiendo con la revisión de la química, fabricación y controles, o CMC por sus siglas en inglés, de los nuevos fármacos experimentales, o INDs por sus siglas en inglés; las solicitudes de licencias para productos biológicos, o BLAs por sus siglas en inglés; y los suplementos.

La DPQ lidera la evaluación, transferencia y cualificación de los métodos de prueba de esas presentaciones. La DPQ también ayuda en la evaluación de la aceptabilidad de las especificaciones del producto presentado, maneja las transferencias de métodos de pruebas, verificaciones y validación de los métodos que han de usarse en las pruebas de laboratorio, y participa en el desarrollo de material de referencia para uso en el control de las pruebas de productos nuevos. La DPQ apoya a la División de Solicitudes participando en el proceso de revisión. Prepara y mantiene planes de pruebas específicos a un producto, así como también asiste en establecer el contenido del protocolo de liberación de lotes. La DPQ también poya a la División de Cumplimiento realizando la revisión del protocolo de liberación de lotes y un análisis de la tendencia de datos. La división realiza pruebas confirmadoras de liberación de lotes y analiza la tendencia de datos, y ayuda con las inspecciones de sitios. Algunos empleados de la DPQ han participado activamente en las inspecciones, pero la mayoría apoya las inspecciones por teléfono. Es posible que también haya investigaciones o pruebas de calidad que se realizan como parte de una investigación u otras pruebas de cumplimiento. La DPQ también prepara, almacena y distribuye los reactivos de prueba y estándares de referencia según se necesiten.

#### DIAPOSITIVA 8

A medida que esta presentación progrese por cada paso del proceso de revisión y liberación de lotes, veamos las actividades específicas en las que participa la División de Calidad de los Productos.

Durante la fase de IND, la DPW pasa tiempo con un enfoque específico en la sección de métodos analíticos, mirando los ensayos a granel y en el envase final, y formulando las preguntas: ¿es el método científicamente sólido? ¿Es apropiado para su fin? Y la DPQ proporciona orientación según se necesite para una transición sin problemas a la siguiente fase.

### DIPOSITIVA 9

Durante una revisión de una nueva BLA, hay nuevamente una revisión de los métodos analíticos. Las preguntas que se formulan son: ¿Es el paquete de validación adecuado? ¿Está de acuerdo con los requisitos de la orientación aplicable? La DPQ revisa las especificaciones en proceso y definitivas de liberación con los revisores del producto, y ayuda a identificar, transferir, cualificar, validar e implementar los métodos de prueba que añaden valor y abordan los riesgos cuando se realizan en apoyo de la acción de concesión de licencias. Determinar cuáles pruebas añaden valor, dónde se debe invertir el tiempo, y qué se debe traer a los laboratorios es un papel clave. Tengan presente aquí que las pruebas de seguridad, pureza y potencia están bastante altas en la lista de pruebas que añaden valor.

### DIPOSITIVA 10

La División de Calidad de los Productos ayuda a redactar el plan de pruebas de los productos. Este plan describe, respalda y justifica las actividades de liberación de lotes posteriores a la concesión de la licencia. La DPQ ayuda a finalizar el contenido del protocolo de liberación de lotes. Recuerden que la DPQ completa la administración de las pruebas de conformidad con el plan de pruebas, y revisa los protocolos de liberación de lotes para los lotes que ingresan para su liberación de lotes.

Después de que se aprueba una licencia, los nuevos suplementos que vienen con respecto a esa licencia tienen el potencial de impactar lo que hay en plan de pruebas del producto. También podrá haber un impacto sobre lo que hay en el protocolo de liberación de lotes. Por lo tanto, el trabajo de la DPQ es asegurarse de que el plan de pruebas del producto sea consistente con los cambios propuestos y que el protocolo de liberación de lotes también permanezca consistente con los cambios propuestos.

### DIPOSITIVA 11

Por supuesto, la actividad cotidiana real en la que la DPQ participa es la liberación de lotes posterior a la concesión de la licencia. Como se mencionó, la liberación de lotes es manejada por la OCBQ, y específicamente por la Rama de Liberación de Productos. Sin embargo, la DPQ apoya a la Rama de Liberación de Productos implementando el plan de pruebas y completando las pruebas confirmadoras de conformidad con el plan, al mismo tiempo que revisa el protocolo de liberación de lotes para cada lote que ingresa. La DPQ también está en proceso de establecer un proceso formal de análisis de tendencia de datos, que se espera sea efectivo para detectar posibles desviaciones de desempeño de forma temprana.

Todas las decisiones se documentan en la base de datos de liberación de lotes. Remítase a la Presentación “Sistema de Liberación de Lotes del CBER: Resumen del Proceso Actual” de esta serie, que incluye información sobre la base de datos computarizada que se usa. La DPQ hace interfaz con la base de datos de liberación de lotes, y registra decisiones de aprobado/reprobado en esa base de datos. La Rama de Liberación de Productos tiene la autoridad delegada definitiva para la liberación de lotes.

Si la DPQ se encuentra con un resultado fuera de especificación, (OOS, por sus siglas en inglés), ya sea durante la prueba o durante la revisión del protocolo, hay ciertas acciones a adoptar. Si el OOS es en la prueba del CBER, entonces la DPQ sigue un procedimiento de “fuera de especificación”, y reporta los resultados confirmados y válidos al patrocinador,

seguido de diálogos y trabajo hacia la resolución del problema. Pero hasta tanto no se resuelva, el CBER no autorizará la liberación del lote.

#### DIAPOSITIVA 12

Ahora una descripción del plan de pruebas.

Éstos son documentos internos confidenciales controlados por cambios que especifican las siguientes cosas. Ellos describen el mecanismo para realizar las liberaciones de lotes; es decir, el CBER podría liberar basándose exclusivamente en la revisión del protocolo, o en la revisión del protocolo junto con la realización de pruebas, o el producto puede ser un producto al que se le ha otorgado el estatus de vigilancia de modo que se pueda observar en modo de vigilancia. O el producto podrá estar exento de la liberación de lotes.

El plan de pruebas proporciona una lógica y justificación basadas en el riesgo para decidir si se realizan o no pruebas confirmadoras. Es por esto que se llama un plan de pruebas. También incluye información que detalla qué muestras recibe el CBER, por ejemplo, si en formulación final en bulto, y/o si en el envase final. Luego especifica el método de prueba y la frecuencia de realización de la prueba. También proporciona referencias cruzadas apropiadas con especificaciones de producto actualmente aprobadas, de modo que se convierte en una herramienta para ayudar al CBER con la revisión del protocolo.

#### DIAPOSITIVA 13

Los planes de prueba son específicos a cada producto de modo que hay un plan de pruebas para cada producto.

Estos son documentos pre-decisionarios confidenciales, y no están sujetos a la Ley de Libertad de Información (Freedom of Information Act). El acceso a ellos podría dar al fabricante la capacidad de evadir esta herramienta, y eso es algo que debe evitarse.

Los planes de pruebas se basan en y están controlados por los cambios, de modo que si se recibe un suplemento de cambio, u observaciones de una inspección, eventos adversos, u otros factores que cambiarían la dinámica de riesgos, los planes de prueba podrían sufrir revisiones. Los planes de prueba también se encuentran en un ciclo anual de auditoría.

Cuando se observa detenidamente un plan de pruebas, uno se da cuenta de que realmente es uno de los documentos más importantes en la pirámide de documentos del CBER. Se encuentran por debajo de los documentos de política del CBER, pero son documentos que contienen toda la información que describe quién es la DPQ, qué pruebas tiene la DPQ en su arsenal, qué tan frecuentemente los usa la DPQ, y qué recursos necesita la DPQ para mantener el programa. Todo ello se deriva de los planes de pruebas.

#### DIAPOSITIVA 14

Revisemos brevemente los tipos de pruebas que se encuentran actualmente en el arsenal de la DPQ. Tenemos pruebas farmacopeicas. En el Código de Reglamentos Federales (CFR, por sus siglas en inglés), se encuentran las pruebas de requisitos mínimos. Además de éstas, también hay pruebas estandarizadas con métodos que son el resultado de estudios colaborativos, métodos que se encuentran publicados en la literatura, o métodos que son únicos para cada licencia.

También hay pruebas sobre los kits de análisis de sangre. La DPQ ha absorbido parte de las pruebas de liberación de lotes que se solían hacer en la Oficina de Sangre. Así pues, la DPQ busca cualificar y evaluar la idoneidad del sistema para cada prueba que ingresa al programa del CBER.

La DPQ demuestra la comparabilidad con los datos generados por los fabricantes y explora los requisitos de valoración adecuados para cada método.

#### DIAPOSITIVA 15

La lista de pruebas realizadas por la DPQ también incluye pruebas microbiológicas comunes, algunas pruebas de biología molecular, algunas pruebas de separación y caracterización molecular, y las importantes pruebas de potencia.

#### DIAPOSITIVA 16

Las pruebas analíticas de las químicas incluyen los análisis de proteínas, análisis de humedad, y polisacáridos libres y conjugados. Hay múltiples métodos que se usan. El CBER está evaluando usar todo tipo de métodos analíticos para excipientes y adyuvantes, y también está contemplando métodos para medir los preservativos, incluyendo el timerosal.

#### DIAPOSITIVA 17

Esta diapositiva describe el protocolo de liberación de lotes.

Este es un registro de resultados específicos a un lote, de las pruebas de liberación de lote según las realizó el fabricante. También podrá incluir resultados significativos de pruebas en proceso e información de rastreo para las semillas, bultos, y otros materiales significativos. Como ya se mencionó, el formato y contenido son establecidos durante la revisión de la licencia, y los datos son revisados durante la liberación de lotes por parte de científicos de la División de Calidad de los Productos.

Los protocolos de liberación de lotes podrán ser revisados con cada suplemento de importancia que se haga a la licencia.

#### DIAPOSITIVA 18

Eso completa un resumen desde un punto de vista regulador. Ahora, hablemos un poco sobre el control de ensayos, el programa de desarrollo, caracterización y suministro de reactivos, y los estándares y su importancia. Dentro de poco discutiremos los métodos rápidos y otros métodos de pruebas, que serán importantes para el futuro.

Probablemente ya sepan que dos componentes importantes para controlar los productos biológicos son los estándares de referencia y los reactivos críticos. Debido a la inherente variabilidad en los productos y métodos biológicos, estos reactivos son críticos para asegurar la seguridad, potencia y consistencia de los productos.

La DPQ genera ciertos estándares, los calibra, participa en las calibraciones que involucran a laboratorios internacionales, y está involucrado también en la distribución.

La DPQ debe mantener la competencia en sus operaciones de laboratorio y hacerlo de un modo demostrable, de conformidad con el proceso de acreditación ISO para laboratorios.

Los programas que apoyan las actividades de competencia incluyen la participación en estudios colaborativos internacionales, que muestran si los resultados del CBER son o no comparables con el programa de competencia de otro laboratorio. También muestra si el CBER puede demostrar que los resultados están dentro de la variabilidad inherente de los métodos.

Aun no totalmente desarrollada, pero cerca de estarlo, la DPQ está intentando establecer una base de datos para comparar los resultados de pruebas del CBER lado a lado con los resultados de pruebas del fabricante, que se reciben en los protocolos de liberación de lotes. El CBER busca ver si se están obteniendo tendencias, o si los resultados están igualmente distribuidos.

Finalmente, y quizás más importantemente, es la participación del CBER con otros centros de colaboración sobre la influenza de la Organización Mundial de la Salud (OMS), conocidos como Laboratorios Reguladores Esenciales (Essential Regulatory Laboratories, o "ERL"), en la calibración de los reactivos de potencia de la vacuna contra la influenza. Este es un ejercicio anual que le da al CBER la oportunidad de comparar nuestros resultados con los de estos otros laboratorios.

#### DIAPOSITIVA 19

Prosiguiendo con los estándares, controles y reactivos críticos. Como ya se mencionó, la División de Calidad de los Productos es responsable por generar y calibrar ciertos estándares. Algunos ejemplos incluyen los reactivos para las pruebas de potencia de la vacuna estacional contra la influenza, las antitoxinas para potencia y floculación del tétano y la difteria, y los reactivos para la prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés) para la tuberculosis. Hay otras divisiones de productos que también participan activamente en la generación y calibración de muchos otros reactivos.

La DPQ no es un laboratorio centralizado para todos los reactivos y estándares en el CBER. Muchos de estos reactivos todavía se mantienen, generan y calibran en las otras divisiones de productos, quienes sirven de custodios de estos reactivos. Algunos de los ejemplos de reactivos mantenidos fuera de la DPQ se mencionan aquí, incluyendo los reactivos para tipificación de la sangre, kits para análisis de sangre de paneles de suero, y muchos de los productos sanguíneos tales como las inmunoglobulinas y otros. Incluso los reactivos para la vacuna contra la influenza pandémica comienzan en la División de Productos Virales (Division of Viral Products) en la Oficina de Vacunas (Office of Vaccines).

Todos estos reactivos terminan llegando a la división DPQ para su distribución. Cuando algo se vuelve rutinario, como por ejemplo el H1N1, la responsabilidad por los reactivos se transfiere a la DPQ. Algunos otros reactivos de productos bacterianos están todavía dentro de sus divisiones de producto relevantes y esos custodios autorizan la distribución de estos reactivos. Una vez autorizados para ser distribuidos, entonces la DPQ es responsable por embarcar estos reactivos.

#### DIAPOSITIVA 20

Prosigamos ahora a cómo se distribuyen estos reactivos y estándares.

Como se mencionó, estos reactivos y estándares son críticos para mantener la consistencia de los productos biológicos. Éstos son principalmente para fabricantes con

licencia de los EE.UU. para liberar sus productos, o para preparar sus reactivos internos a fin de poder liberar sus productos. Estos reactivos también son muy importantes para desarrollar nuevos productos, y aunque no está al tope de la lista de prioridades de categorías de usos para los cuales el CBER distribuye reactivos, con base en la experiencia, no ha habido la necesidad de rehusarse a suministrar estos reactivos para fines de investigación. El CBER se compromete a preparar suficientes reactivos para satisfacer sus requisitos regulatorios para los fabricantes americanos con licencia, quienes son la principal prioridad. Hay ocasiones en las que no hay suficientes reactivos disponibles para todas las partes interesadas, y la distribución entonces se basa en un sistema de prioridades.

Los fabricantes con licencia en los Estados Unidos reciben la primera prioridad. La próxima o segunda prioridad es para casos en los que una compañía tiene una acción reguladora pendiente, como un suplemento para cambiar métodos. La próxima prioridad es para apoyar y suministrar a patrocinadores de INDs que están desarrollando nuevos productos. El CBER también suministra reactivos y estándares a otras autoridades reguladoras nacionales por medio de la Organización Mundial de la Salud y otras autoridades reguladoras, así como también a investigadores en el mundo académico o a otras agencias gubernamentales como los NIH, para que puedan desarrollar nuevos productos. Aunque hay un número relativamente grande de beneficiarios en general, y existen límites de suministro en ocasiones, hasta ahora el CBER ha sido capaz de proporcionar reactivos a todo aquel que los ha solicitado.

#### DIAPOSITIVA 21

Para los reactivos de la vacuna contra la influenza, estas actividades se llevan a cabo cada año. Como ya se mencionó, el CBER colabora con la OMS sirviendo como Laboratorio Regulador Esencial (ERL). Hay un total de cuatro ERLs. Además del CBER, está el NIBSC en el Reino Unido, el TGA en Australia, y el NIID en Japón. Estos cuatro laboratorios se reúnen a principios del año una vez que las cepas de influenza actualmente en circulación han sido identificadas y comienzan a trabajar en la generación y adquisición de materiales para preparar los reactivos asociados.

El proceso comienza con la generación y adquisición de la hemaglutinina (HA) purificada, para la inoculación de ovejas, porque esa es la parte del proceso que toma entre 8 y 10 semanas para generar anticuerpos específicamente para la hemaglutinina. Simultáneamente se comienza a trabajar en obtener una preparación viral para designar como el líquido estándar primario. El líquido estándar primario es el que se envía a los cuatro laboratorios en Australia, Japón, el Reino Unido y el CBER para ser calibrado.

El laboratorio que inicia esta calibración primero recopila todos los resultados y asigna una potencia al líquido estándar primario. Simultáneamente, el CBER está trabajando en los anticuerpos de oveja a la HA. A medida que se producen los anticuerpos de las ovejas, el CBER comienza a optimizar sus diluciones para la prueba de inmunodifusión radial simple. El CBER también comienza a trabajar simultáneamente en la generación de un antígeno secundario liofilizado. Una vez se obtiene esto, también se distribuye a los otros ERLs, junto con los anticuerpos de oveja. Todos estos laboratorios calibran el antígeno secundario liofilizado contra el líquido estándar primario para asignar el contenido de HA en términos de microgramos por ampolla.

## DIPOSITIVA 22

El tema final a discutir aquí es el trabajo de la DPQ en métodos alternativos o los métodos que han sido optimizados en las divisiones de productos. Estos métodos se pueden implementar para uso rutinario en las operaciones manufactureras. Cuando los métodos son optimizados en las divisiones de productos, la DPQ comienza discusiones con las divisiones de productos para incorporarlos a la división DPQ para su propia optimización, incluyendo, por ejemplo, controles apropiados, diseño de métodos, número de réplicas, y estándares.

Una vez se hace esto, la DPQ completa los estudios preliminares para ver si un método dado es apropiado para fines de liberación de lotes. Entonces, la DPQ completa las validaciones de los métodos. Una vez estas etapas se completan exitosamente, se proporcionan los métodos a los fabricantes para completar estudios colaborativos o se envían a otras autoridades reguladoras internacionales, si están interesadas en los métodos.

Estos son un par de ejemplos sobre los métodos en que se está trabajando actualmente. Un método es el método rápido de esterilidad. Como ya saben, la esterilidad se realiza en múltiples etapas durante la fabricación de productos biológicos, y toma 14 días. Existe una necesidad de tener un método que pueda analizar la esterilidad más rápidamente, por dos motivos: para ahorrarse 7 días en la etapa final de la prueba, pero también para ahorrar tiempo durante todos los pasos manufactureros durante una pandemia cuando la disponibilidad de la vacuna es urgente. La disponibilidad de este método durante la pandemia de H1N1 habría sido extremadamente útil.

El CBER también está trabajando en una prueba de detección rápida de Micoplasma que se desarrolló en la División de Productos Virales. Los científicos en esa división inventaron un método muy prometedor con el cual podrían obtener resultados en 5 días en lugar de en 4 a 5 semanas que es lo que toma la prueba clásica. Así pues, el método fue transferido a la DPQ para su optimización. La DPQ ahora está realizando estudios de equivalencia con la prueba indicada en el CFR.

Existen esfuerzos significativos en progreso con la preparación del reactivo para la influenza, porque como ya se mencionó, los reactivos para la influenza se preparan cada año con las cepas estacionales cambiantes de influenza. El cambio de este año se traduce en una necesidad apremiante de generar los reactivos de forma oportuna, y tener la vacuna disponible para julio o agosto. Esta es una ventana de tiempo muy corta, por lo que la DPQ siempre está buscando métodos más rápidos o métodos alternativos mejores.

Uno de los métodos que se está contemplando es la determinación proteínica. Se ve muy sencillo, pero rutinariamente la DPQ ha estado usando el método Hjeldahl, que requiere de una muestra grande en términos de miligramos – a veces la cantidad no está disponible. El método también toma un periodo de tiempo relativamente largo. La DPQ está trabajando en ciertos métodos analíticos alternativos potenciales usando la espectrometría de masa para identificar diferentes componentes. Este esfuerzo se está llevando a cabo en colaboración con las diferentes divisiones de la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas y la Oficina de Vacunas del CBER. La DPQ también está observando la Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (High Performance Liquid Chromatography, o "HPLC") de fase reversa para la prueba de potencia, y está trabajando en enfoques

alternativos para generar anticuerpos, nuevamente, con la colaboración de científicos dentro de la División de Productos Virales.

### DIAPOSITIVA 23

Al igual que con el método rápido de esterilidad, que se encuentra en etapas avanzadas, estamos trabajando en diferentes opciones con métodos microbianos rápidos. Esta diapositiva resume las opciones actuales para los métodos microbianos rápidos, es decir, aquellos métodos usados para aislar, identificar, o incluso detectar un microorganismo, mayormente bacterias. Existe una variedad de otras tecnologías en uso. Ellas pueden clasificarse en cuatro categorías amplias.

Uno es el método basado en el crecimiento que mide los parámetros bioquímicos o fisiológicos que reflejan el crecimiento de los organismos – la DPQ está trabajando con un par de ejemplos. Otro es la tecnología de bioluminiscencia del ATP desarrollada por Millipore. La ventaja de esta tecnología es que si uno está familiarizado con la prueba de esterilidad, uno de los métodos para realizar una prueba de esterilidad es por filtración por membranas. Por lo que este método se puede adaptar fácilmente a la filtración por membranas.

La DPQ también está evaluando otras dos tecnologías, BACTEC y BacT-Alert; éstos son dos sistemas de los que quizás ya hayan oído hablar en el campo de la microbiología clínica. Estos dos se usan en laboratorios clínicos para aislar los organismos cuando alguien está enfermo, y para obtener resultados rápidos de aislamiento, detección y sensibilidad antibiótica para comenzar el tratamiento. Ellos también parecen ser prometedores para la esterilidad.

Luego tenemos los métodos basados en la viabilidad de los organismos. Algunos se basan en artefactos, dependiendo de la detección de productos de los organismos. La última categoría es el método basado en la genómica, basado en avances en la secuenciación genética y la RCP (Reacción en Cadena de la Polimerasa). La DPQ también planea considerar uno de los sistemas de la ABI.

### DIAPOSITIVA 24

Luego tenemos más detalles sobre los cuatro sistemas que acabamos de mencionar. Primero, el sistema de bioluminiscencia del ATP de Millipore. Es compatible con la tecnología actual de filtración por membranas. Uno filtra las muestras, toma la membrana, la coloca en el medio por un periodo muy corto de tiempo, quizás un día, y luego la trata con una mezcla que libera el ATP, y luego mide el ATP. Dependiendo del crecimiento de los organismos, uno los detecta. Algunos organismos son muy lentos en crecer. El CBER pudo detectar los organismos de crecimiento más lento dentro de 5 días, cuando los métodos tradicionales de esterilidad tomaron aproximadamente 10 días para detectar crecimiento.

### DIAPOSITIVA 25

El método BacT-Alert se basa en la detección del bióxido de carbono producido por los organismos. Al fondo de la botella que contiene el medio que se muestra en esta diapositiva hay un indicador con la generación de bióxido de carbono. Cambia de color de azul grisoso a amarillo.

#### DIAPOSITIVA 26

El método BACTEC también se basa en una tecnología similar, la detección del bióxido de carbono, pero con un detector diferente. Este es un detector fluorescente de CO<sub>2</sub>, y tiene un nivel similar de sensibilidad.

#### DIAPOSITIVA 27

Este es un método que la DPQ ha estado investigando y parecía muy prometedor. Incluso una sola bacteria puede ser identificada y detectada a partir de la muestra. Este método se basa en la RCP, donde uno toma la muestra, la prepara, y dependiendo del producto de la RCP, se hace la secuencia del mismo. Así pues, los cebadores de la RCP están en la región ribosomal 16-S de las bacterias, ARN 16-S para las bacterias y región D2 de los hongos.

Una vez que se tiene el producto de la RCP, entonces el sistema crea la secuencia de eso. Las secuencias tienen ciertas diferencias que son únicas para las diferentes especies. El CBER tiene una base de datos grande. Una vez se realiza la secuencia de eso, ésta se ingresa a la base de datos para obtener la identificación del organismo. Uno de los requisitos para la prueba de esterilidad es que uno no sólo tiene que detectar el organismo, sino que se tiene que aislar e identificar, por lo que este sistema puede hacer ambas cosas simultáneamente. Lo puede detectar, y al secuenciarlo, puede identificarlo. Esto se puede hacer en un día.

#### DIAPOSITIVA 28

Luego, como se mencionó, la DPQ está trabajando en el método de detección del Micoplasma. Existe el método tradicional del CFR o el método de la Farmacopea Europea, basados en el crecimiento en un medio, que toma de 4 a 5 semanas, con un mínimo de 4 semanas. Luego el método indicador de cultivo de células, que toma 5 días, pero que no detecta todo el micoplasma. Por lo tanto, la DPQ está trabajando en un método rápido que pueda detectar todos los organismos, y preferiblemente, hacerlo dentro de 7 días. Estos métodos se basan en la detección del ácido nucleico en los organismos.

#### DIAPOSITIVA 29

La DPQ también ha estado investigando un método híbrido, descrito por BioReliance, un laboratorio de pruebas contratado. La DPQ comenzó con el método de cultivo estándar el cual, de acuerdo con el CFR, requiere de 14 días para la incubación inicial. Después de 14 días, uno realiza un sub-cultivo en un medio sólido por otras 2 a 3 semanas. Sin embargo, en este método, en vez de un hacer un sub-cultivo en un medio sólido, BioReliance comenzó a hacer la RCP, de modo tal que uno obtiene resultados en 14 días. La DPQ está evaluando este método, y comparándolo con el método desarrollado por científicos en la División de Productos Virales usando células MDCK y detección por RCP. El enfoque que la DPQ está usando incluye “adulterar” las células MDCK con diferentes especies de micoplasma a diferentes niveles, y luego hacer el muestreo en diferentes días y detectar con la RCP. Un montón de trabajo ya se ha publicado para este método.

Este método tiene el potencial de detectar un gran número de casi todos los micoplasmas que se han identificado hasta la fecha. El CBER va a verificar y validar este método y con suerte iniciará un estudio colaborativo sobre este método. El CBER sostuvo un taller sobre métodos rápidos de detección del micoplasma con un gran número de participantes de

diferentes fabricantes y otras agencias reguladoras. El CBER recibió comentarios invaluable sobre cómo proceder en un estudio colaborativo.

### DIAPOSITIVA 30

Para resumir sobre las actividades de la DPQ, se hace mucho con las actividades previas a la concesión de la licencia, lo que significa que antes de que un producto reciba una licencia, la DPQ ayuda con la revisión de la BLA de las secciones de métodos de prueba, la sección de validación de métodos, y también las especificaciones de liberación de productos. Con base en esas revisiones, la DPQ recomienda y trabaja con los revisores de CMC para crear una lista de las tareas necesarias a realizar en apoyo a la solicitud de la licencia. Luego la DPQ ayuda en la negociación de los contenidos del protocolo de liberación de lotes, y también desarrolla un plan de pruebas del producto tal y como se describió. Después de la concesión de la licencia de la solicitud, la DPQ realiza una revisión del protocolo de liberación de lotes, implementa y mantiene el plan de pruebas del producto, y también completa las revisiones de suplementos, particularmente aquellas relacionadas con los métodos. Como se mencionó, la DPQ también realiza control de calidad de los ensayos, maneja los estándares y reactivos, y está trabajando en incorporar nuevos métodos de prueba para fines de liberación de lotes.

### DIAPOSITIVA 31

Esto concluye la presentación, “División de Calidad de los Productos”.

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