

Producido por:
Ministerio de Salud y
Servicios Sociales

Food and Drug Administration

Centro para la Evaluación e
Investigación de Fármacos



Manual del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER)

MANUAL DEL CENTRO PARA LA EVALUACIÓN E INVESTIGACIÓN DE FÁRMACOS (CDER)

1998

**Ministerio de Salud y Servicios Sociales
Administración de Alimentos y Drogas
Centro para Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER)**

El Manual del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) tiene el objetivo de proveer información del CDER que le sea de utilidad a hispanoparlantes. Inicialmente el documento fue traducido a través de un contrato, luego fue editado por personal del CDER que son hispanoparlantes, para así garantizar que el producto final es completo y de alta calidad científica. Si el lector tiene preguntas o comentarios con respecto a este folleto de información, por favor mande un correo electrónico a nuestro "Webmaster" en la siguiente dirección: webmaster@cder.fda.gov.

**MANUAL DEL CENTRO PARA LA EVALUACIÓN
E INVESTIGACIÓN DE FÁRMACOS (CDER): 1998**

Escrito por: John Emelio
Dan Luckabaugh

Editado por: Evelyn Farinas
Alfredo Sancho
Marilyn Veek
Nancy Haggard

Diseño de la cubierta: William Woodard

Producido por: Web Resources Team
Division of Library and Information Services

U. S. Department of Health and Human Services
Public Health Service
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
Office of Training and Communications
Division of Library and Information Services
HFD-230, Room 11B-40
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857

Producido enero 1999

MANUAL DEL CENTRO PARA LA EVALUACIÓN E INVESTIGACIÓN DE FÁRMACOS (CDER) 1998

Introducción	1
Desarrollo y Procedimiento de Evaluación de Fármacos Nuevos	2
Proceso de Evaluación de Fármacos Genéricas	33
Proceso de Evaluación de Fármacos de Venta Libre	39
Gestiones Posteriores a la Aprobación de Farmaco	45
Comunicación con el CDER	73
Otras Actividades	79
Personal del CDER	90

Introducción

El Manual del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) se hizo con la intención de brindar un recurso de uso fácil en World Wide Web (WWW) para obtener información sobre los procedimientos y actividades del Centro que interesen a la industria farmacéutica, a los profesionales en el campo de la salud, a la comunidad académica y al público en general.

El Manual del CDER está organizado de acuerdo a las cuatro actividades principales del Centro: 1) Evaluación de Fármacos nuevos, 2) Evaluación de Fármacos Genéricos, 3) Evaluación de Fármacos de Venta Libre y 4) Gestiones Posteriores a la Aprobación de los Fármacos. Se incluyen dos otras categorías, "Comunicaciones con el CDER" y "Otras Actividades", en las que se describen otras actividades y temas de interés del Centro.

Cada sección del Manual del CDER contiene la descripción concisa de un procedimiento o actividad determinada, y a menudo ofrece recursos o enlaces electrónicos con otros sitios donde se puede obtener información adicional sobre diversos temas.

El Manual del CDER contiene además una "Lista de Siglas" con definiciones de siglas poco conocidas empleadas por el CDER. En la sección "Personal", los enlaces electrónicos ofrecen información sobre la organización del CDER, como también puntos clave de contacto dentro del mismo centro.

Algunos documentos del Manual del CDER están en Formato de Documento Portátil (Portable Document Format) para así mantener el formato original. Para leer o imprimir dichos documentos, se debe emplear el *Adobe Acrobat Reader*. El *Acrobat Reader* es gratuito y se consigue directamente en el website de Adobe con todas las instrucciones para su instalación.

El Manual del CDER fue diseñado específicamente para el que utiliza el WWW, y esperamos que la información que contiene sea un recurso útil y fácil de localizar. Agradeceremos sus comentarios y sugerencias que contribuyan a mejorar este producto. ¡Esperamos que disfrute su visita a esta página electrónica!

Desarrollo y Procedimiento de Evaluación de Fármacos Nuevos



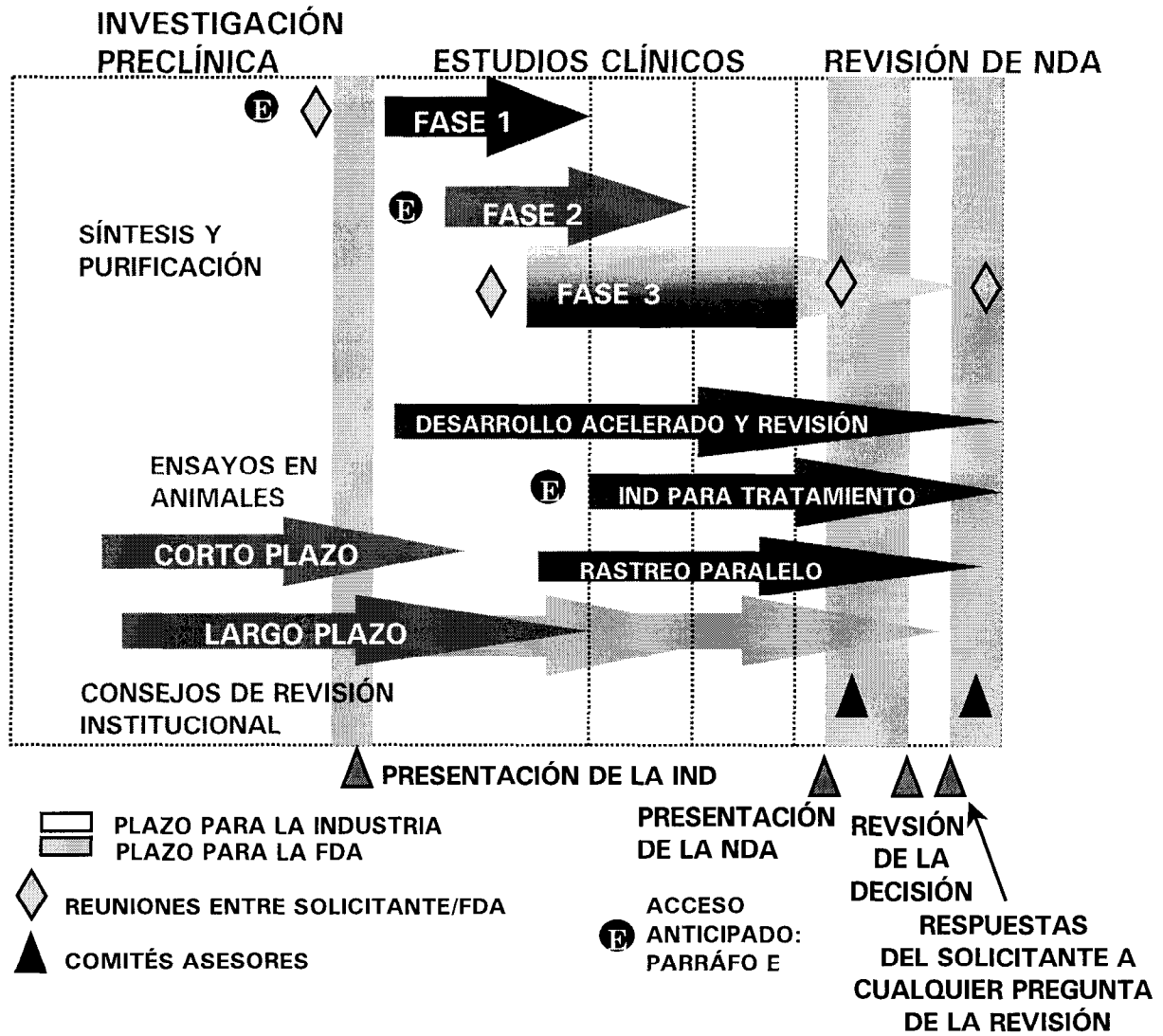
La misión del Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de la FDA es la de asegurar que el pueblo norteamericano tenga acceso a fármacos seguros y eficaces. La información que se brinda a continuación explica cómo el CDER logra este objetivo, ya que está vinculado con el desarrollo e investigación de fármacos nuevos.

- ! **Proceso de Desarrollo de un Fármaco Nuevo** - Un gráfico interactivo muestra un resumen del proceso de desarrollo de los fármacos nuevos, haciendo hincapié en los estudios clínicos y en la investigación preclínica que realiza el solicitante del fármaco 3

- ! **Procedimiento de Evaluación de un Fármaco Nuevo en Etapa de Investigación (Investigational New Drug, IND)** - Un gráfico interactivo muestra un resumen del procedimiento de la solicitud de un fármaco experimental nuevo ante el CDER, indicando cómo se determina si el producto es o no apropiado para uso en ensayos clínicos 13

- ! **Procedimiento de Evaluación de Solicitud de un Fármaco Nuevo (New Drug Application, NDA)** - Un gráfico interactivo muestra un resumen del procedimiento de evaluación del CDER sobre la solicitud de un fármaco nuevo, incluyendo cómo procede el Centro para determinar el perfil de riesgos y beneficios de un fármaco antes de aprobarlo para su comercialización 21

Proceso de Desarrollo de un Fármaco Nuevo: Etapas a partir del Tubo de Ensayo hasta la Evaluación de la Solicitud de un Fármacos Nuevo



Investigación Preclínica

La FDA exige, en primer lugar, que el solicitante presente datos indicativos de que el fármaco es razonablemente seguro para uso en estudios clínicos iniciales a pequeña escala. Si el compuesto ya ha sido estudiado o comercializado, el solicitante tiene varias opciones para cumplir este requisito: (1) recopilar los datos existentes que no son de carácter clínico y que provienen de estudios *in vitro* o en animales; (2) recopilar datos de pruebas clínicas previas o de la comercialización del fármaco en los Estados Unidos de Norteamérica u otros países cuya población sea similar a la de este país; o (3), realizar nuevos estudios preclínicos con el compuesto, para buscar las evidencias necesarias que respalden la seguridad de la administración del compuesto a seres humanos.

Durante el estudio preclínico, el solicitante evalúa los efectos tóxicos y farmacológicos del fármaco a través de pruebas *in vitro* e *in vivo* en animales de laboratorio. Se hacen ensayos de genotoxicidad y también estudios de la absorción y metabolismo del fármaco, la toxicidad de los metabolitos y la velocidad con que el fármaco y sus metabolitos se excretan del cuerpo. Durante la etapa preclínica la FDA pide por lo general, como mínimo, que los solicitantes cumplan con lo siguiente: (1) Presentación de un perfil farmacológico del fármaco; (2) Determinación de la toxicidad aguda del fármaco al menos en dos especies distintas de animales, y (3), Realización de estudios de toxicidad a corto plazo, que varían entre 2 semanas y 3 meses, dependiendo de la duración anticipada de los estudios clínicos propuestos.

Síntesis y Purificación

El proceso de investigación es complicado, lento y costoso, sin garantía de resultado favorable. En realidad, hay que hacer cientos y a veces miles de compuestos químicos hasta encontrar uno que produzca resultados favorables.

Según cálculos de la FDA, se necesitan aproximadamente ocho y medio años de estudios y ensayos antes de que se pueda autorizar la venta al público de un fármaco nuevo. Este cálculo incluye pruebas iniciales de laboratorio y ensayos en animales, así como subsiguientes ensayos clínicos en seres humanos.

No existe una vía establecida para el desarrollo de los fármacos. Unas veces puede tratarse de una compañía farmacéutica que decide desarrollar un fármaco nuevo para el tratamiento de una enfermedad, o de un problema específico de la salud. Otras veces los investigadores deciden seguir una línea de investigación interesante o prometedora. En otros casos, descubrimientos recientes en laboratorios de instituciones universitarias, gubernamentales o de otro tipo pueden orientar la investigación de las compañías farmacéuticas.

La investigación de un fármaco nuevo se inicia con el conocimiento del funcionamiento normal y anormal del cuerpo humano. Las preguntas que plantea esta investigación apuntan a determinar conceptos sobre las posibilidades de emplear un fármaco para prevenir, curar, o tratar una enfermedad o problema de la salud. Esto constituye el objetivo del investigador. A veces, los científicos encuentran rápidamente una solución adecuada, pero por lo general deben probar cientos o miles de compuestos. En una serie de experimentos en tubos de ensayos, se agregan individualmente a dichos compuestos, enzimas, cultivos celulares o sustancias celulares cultivadas en laboratorio, para determinar cuales de los agregados produce algún efecto. Este proceso puede requerir ensayos con cientos de compuestos, ya que algunos, aunque no funcionen, podrán indicar maneras de cambiar la estructura química del compuesto para mejorar su actividad.

Se puede simular un compuesto químico con una computadora, y luego diseñar estructuras químicas que lo ataquen. En un determinado sitio de una membrana celular se produce una adhesión de enzimas que produce la enfermedad. Con una computadora, el investigador puede averiguar qué aspecto tiene el sitio receptor y cómo se puede adaptar un compuesto que impida la adhesión de enzimas en ese sitio. Pero aunque las computadoras ofrezcan pistas de los compuestos que se pueden hacer, siempre será necesario ensayar la sustancia en seres vivos.

Otro enfoque incluye ensayos de compuestos producidos por microorganismos naturales. Ejemplos de estos microorganismos son hongos, virus y mohos, como los que condujeron al descubrimiento de la penicilina y otros antibióticos. En los laboratorios se cultivan microorganismos en lo que se conoce como "caldo de fermentación," con un tipo de organismo por caldo. A veces, se deben ensayar hasta 100.000 o más caldos, para demostrar si uno de ellos produce un efecto favorable.

Ensayos en Animales

En los ensayos con animales, las compañías farmacéuticas se esfuerzan por emplear el menor número posible de animales y asegurar que estos reciban un trato humanitario. Por lo general, en los experimentos se utilizan dos o más especies (un roedor y un no roedor) porque el fármaco puede afectarles de manera diferente. Los ensayos con animales tienen por objeto medir la cantidad de fármaco absorbido en la sangre, su descomposición química en el organismo, la toxicidad del fármaco y sus productos de descomposición (metabolitos), y la rapidez de excreción.

Estudios a Corto Plazo

La duración de los estudios a corto plazo en animales varía desde 2 semanas hasta 3 meses, según el uso propuesto para el compuesto.

Estudios a Largo Plazo

La duración de los estudios a largo plazo en animales varía desde algunas semanas hasta varios años. A veces las pruebas en animales continúan aun después de iniciadas las pruebas en seres humanos, para saber si el uso prolongado de un fármaco nuevo puede producir cáncer o defectos congénitos. Gran parte de esta información se presenta ante la FDA cuando un solicitante propone realizar estudios en seres humanos. La FDA revisa los datos de las investigaciones preclínicas antes de decidir si se llevará a cabo o no dichos estudios clínicos (ver Estudios Clínicos (Resumen)).

Consejos Institucionales de Evaluación

Los Consejos Institucionales de Evaluación (Institutional Review Boards, IRBs) se encargan de asegurar los derechos y el bienestar de las personas que participan en estudios clínicos, ya sea antes o durante su participación en ellos. Los IRBs de hospitales e instituciones de investigación de todo el país son responsables de que los participantes estén plenamente informados y de que hayan dado su consentimiento por escrito antes de empezar los estudios. La FDA vigila los IRBs para que protejan y garanticen la seguridad de los participantes en investigación médica.

Un IRB debe estar compuesto de no menos de cinco expertos y legos que posean distintos conocimientos para asegurar una evaluación completa y adecuada de las actividades que comúnmente realizan las instituciones de investigación. Además de poseer la capacidad profesional necesaria para revisar las actividades específicas, un IRB debe estar facultado para evaluar la viabilidad de solicitudes y propuestas, en función de compromisos y reglamentos institucionales, leyes aplicables, normas reglamentarias sobre ejercicio y conducta profesionales y actitudes de la comunidad. Por lo tanto, los IRBs deben estar formados por personas que tengan intereses en los campos pertinentes de la investigación.

Para obtener más información, consultar la lista sobre “Operaciones del IRB y Requisitos Clínicos” (IRB Operations and Clinical Requirements) provista por la Oficina de Asuntos de Salud (Office of Health Affairs) de la FDA. Este documento está destinado a ayudar al IRB a cumplir sus obligaciones en cuanto a la protección de los participantes en el estudio. También se puede consultar el Registro Federal (Federal Register) del 13 de marzo de 1975, y las Enmiendas Técnicas sobre la Protección de Seres Humanos (Technical Amendments concerning Protection of Human Subjects, 45 CFR, Part 46).

Estudios Clínicos (Esquema)

La solicitud de un fármaco nuevo (New Drug Application, NDA) es el vehículo mediante el cual los solicitantes del fármaco nuevo presentan una propuesta formal para que la FDA apruebe un fármaco nuevo para la venta en los Estados Unidos de Norteamérica. Para obtener esta autorización, el fabricante presenta la NDA junto con los análisis y los datos sobre estudios

clínicos (seres humanos) y pre-clínicos (animales), la información sobre el fármaco y la descripción de los procedimientos de fabricación.

La NDA debe contener la suficiente información, datos y análisis para que los evaluadores de la FDA puedan llegar a varias decisiones fundamentales, entre otras:

- Si el fármaco es seguro y efectivo para el uso o usos propuestos, y si los beneficios exceden los riesgos.
- Si el etiquetado propuesto para el fármaco es el apropiado, y si no lo fuera, cual debería ser.
- Si los métodos para la elaboración del fármaco y los controles de calidad son adecuados para conservar su identidad, potencia, calidad y pureza.

El propósito del trabajo pre-clínico (ensayos fármaco-toxicológicos en animales) es el de obtener suficientes datos que apoyen con cierto nivel de seguridad la decisión para el uso del fármaco en seres humanos. Los estudios clínicos constituyen la prueba clave antes de la comercialización de los fármacos que no han sido aprobados. Durante estos estudios, se administra un compuesto de investigación a seres humanos y se evalúa su seguridad y eficacia para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad o estado de salud específico. El resultado de esta prueba encierra el factor principal para la aprobación o el rechazo de un NDA.

Aunque el objetivo de los estudios clínicos es el de adquirir datos de seguridad y eficacia, la consideración principal en estos estudios es la seguridad de quienes participan en los estudios. El CDER vigila el plan de los estudios y el manejo de los estudios clínicos para así asegurar que los participantes no sean expuestos a riesgos innecesarios.

Guías del CDER Concerniendo Temas de Interés

- Contenido y Formato de las Solicitudes de Fármacos Nuevas Experimentales (INDs) para el Estudio del fármaco en la Fase 1 [Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs]
- Estudios sobre el Metabolismo e Interacción del Fármaco durante las Investigaciones: Estudios *in Vitro* (Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro)

Estudios Clínicos de la Fase 1

La Fase 1 es la introducción inicial de un fármaco nuevo en seres humanos. Estos estudios se vigilan rigurosamente y pueden realizarse en pacientes, pero por lo general se realizan en voluntarios saludables. Su propósito es determinar los efectos metabólicos y farmacológicos del fármaco en seres humanos, los efectos colaterales relacionados con mayores dosis, y si fuera posible, obtener las primeras pruebas de eficacia. Durante la Fase 1, se debe conseguir suficiente información de los efectos farmacocinéticos y farmacológicos del fármaco para permitir el planeamiento de estudios bien controlados y científicamente válidos de la Fase 2.

En los estudios de la Fase 1 se evalúan también el metabolismo del fármaco, las relaciones de estructura-actividad, y el mecanismo de acción en seres humanos. En estos estudios se determinan además los fármacos que se emplearán como medios de investigación para explorar fenómenos biológicos o procesos patológicos. El número total de voluntarios que se utilizan en dichos estudios depende del fármaco. Por lo general se emplea entre veinte y ochenta individuos.

En los estudios de la Fase 1, el CDER puede imponer una restricción clínica (es decir, prohibir el inicio del estudio o detener una investigación en proceso) por razones de seguridad, o porque el solicitante no haya revelado con exactitud el riesgo en el estudio a los investigadores que lo conducen. Aunque en tales casos el CDER brinda su asesoramiento, los investigadores pueden optar por ignorar cualquier sugerencia en cuanto al protocolo de los estudios de la Fase 1, en áreas que no afecten la seguridad de los pacientes.

Estudios Clínicos de la Fase 2

La Fase 2 incluye los primeros estudios clínicos controlados que intentan conseguir datos preliminares sobre la eficacia del fármaco en indicaciones específicas en pacientes enfermos o en mal estado de salud. Esta fase del estudio ayuda también a determinar los efectos colaterales a corto plazo y los riesgos comunes del fármaco. Los estudios de la Fase 2 siempre están muy controlados y vigilados y se realizan en un número relativamente pequeño de pacientes, por lo general de varios cientos de personas.

Estudios Clínicos de la Fase 3

Los estudios de la Fase 3 son estudios mas extensos, controlados y no controlados. Se realizan después que los estudios preliminares de la Fase 2 han indicado la eficacia del fármaco, y están concebidos para adquirir la información adicional sobre eficacia y seguridad que se necesita para poder evaluar la relación de beneficio y riesgo del fármaco. Esta fase de estudios también brinda una base adecuada para extrapolar los resultados a la población general y transmitir esa información en el etiquetado médico. Los estudios de la Fase 3 incluyen usualmente desde varios cientos hasta miles de pacientes.

Durante las Fases 2 y 3, el CDER puede imponer una restricción clínica cuando se trata de un estudio inseguro (como en la Fase 1), o cuando el protocolo es claramente deficiente en cuanto al plan de investigación porque no cumple sus objetivos declarados. Esta determinación requiere sumo cuidado para asegurar que no resulte de un criterio aislado, sino que refleje el conocimiento científico actualizado, la experiencia de la FDA en el planeamiento del estudio clínico, y el conocimiento del tipo de fármaco que se investiga.

Desarrollo y Evaluación Acelerada

El desarrollo y la evaluación acelerada [**Registro Federal (Federal Register) del 15 de abril de 1992**] es un mecanismo altamente especializado para apresurar el desarrollo de fármacos que prometen un beneficio importante con respecto a la terapia existente para enfermedades graves o potencialmente mortales, para las cuales no existe ninguna otra terapia. A este proceso acelerado se le han añadido elementos novedosos destinados a salvaguardar la protección de los pacientes y la integridad del procedimiento reglamentario.

El desarrollo y la evaluación pueden emplearse en dos circunstancias especiales: cuando la aprobación se basa en pruebas del efecto del producto sobre una "meta substitutiva" y cuando la FDA dictamina que el uso seguro de un producto depende de la restricción de su distribución o uso. Una "meta substitutiva" es un resultado de laboratorio o una señal física que puede no ser una medición directa de cómo se siente el paciente, cómo funciona, o sobrevive, pero que aún permite anticipar beneficio terapéutico para el enfermo.

El elemento fundamental de este proceso es que los fabricantes continúen investigando después de aprobada la droga, para demostrar efectivamente su valor terapéutico. En caso contrario, la FDA puede retirar el producto del mercado con la mayor facilidad.

IND para Tratamiento

Los Fármacos Nuevos para Tratamiento [**Registro Federal (Federal Register) del 22 de mayo de 1987**] se emplean para hacer acequibles a pacientes en estado crítico fármacos lo mas temprano posible en el proceso de su desarrollo . La FDA permitirá el empleo de un fármaco en investigación para tratamiento si existen pruebas preliminares de su eficacia , y cuando se le usa para tratar una enfermedad grave o con riesgo de muerte, o cuando no existe ningún otro fármaco o terapia alternativa comparable disponible para esa etapa de la enfermedad de los pacientes a que se destina. Por otra parte, estos pacientes no pueden participar en los ensayos clínicos definitivos, que deberán estar bien avanzados, o casi terminados.

Una enfermedad con riesgo inmediato de muerte significa una etapa de una dolencia en la que existe probabilidad razonable de que la muerte se producirá en un plazo de meses, o de una probable muerte prematura por falta de tratamiento inicial. Por ejemplo, casos avanzados de SIDA, encefalitis de herpes simple y hemorragia subaracnoidea, deben considerarse como enfermedades inmediata y potencialmente mortales. Las INDs para tratamiento se administran a

pacientes antes de su introducción al comercio público, que comienza generalmente durante los estudios de la Fase 3. Las INDs para tratamiento también permiten que la FDA obtenga datos adicionales sobre la seguridad y eficacia del fármaco.

Ruta Paralela

Otro mecanismo para permitir la mayor disponibilidad de agentes experimentales es la política de "ruta paralela" [Registro Federal (*Federal Register*) del 21 de mayo de 1990] formulada por el Servicio de Salud Pública de EE.UU. en respuesta al SIDA. Según esta política, los enfermos de SIDA que por su estado no pueden participar en ensayos clínicos controlados pueden recibir fármacos en investigación cuyos estudios preliminares hayan demostrado resultados prometedores.

Párrafo E

El Párrafo E de la *Sección 312 del Código de las Regulaciones Federales (Code of Federal Regulations)* establece procedimientos para acelerar el desarrollo, evaluación y comercialización de terapias nuevas concebidas para el tratamiento de personas que padecen enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales, en especial cuando no existe ninguna alternativa satisfactoria [Registro Federal (*Federal Register*) del 21 de octubre de 1988].

Reuniones entre el Solicitante y la FDA (Pre-IND)

Antes de los estudios clínicos, el solicitante necesita pruebas de que el compuesto es biológicamente activo, y tanto el solicitante como la FDA necesitan datos que demuestren que el fármaco es razonablemente seguro para su administración inicial a seres humanos. Según requisitos de la FDA, por lo general el solicitante debe presentar al comienzo datos indicativos de que el fármaco es razonablemente seguro para usar en estudios clínicos iniciales a pequeña escala.

Se deben realizar reuniones antes de la evaluación clínica en el departamento de evaluación que corresponde a la solicitud de comercialización del fármaco, y por lo general es el solicitante quien las solicita. Las reuniones durante la etapa inicial del proceso son oportunidades útiles para discutir abiertamente las fases de estudio, los requisitos de información, y cualquier tema científico que deba resolverse antes de la presentación de la IND. En estas reuniones, el solicitante y la FDA tratan y acuerdan el planeamiento de los estudios necesarios en animales, para iniciar luego los estudios en seres humanos. (ver CFR 312.47 y CFR 312.82).

Reuniones entre el Solicitante y la FDA (Final de la Fase 2)

El motivo principal de las reuniones del "final de la Fase 2" es determinar si existen las condiciones de seguridad para iniciar los estudios de la Fase 3. También es el momento de planificar los protocolos de los estudios de la Fase 3 en seres humanos y discutir e identificar toda información adicional que se necesite para apoyar la presentación de una solicitud de fármaco nuevo. Sirven también para establecer un convenio entre la FDA y el solicitante para el plan general de la Fase 3 y los objetivos y el plan de estudios específicos. Con la celebración de estas reuniones se ahorra tiempo y gastos innecesarios porque los requisitos necesarios han sido aclarados.

Un mes antes de la reunión del "Final de la Fase 2", el solicitante debe presentar los antecedentes y protocolos para los estudios de la Fase 3. Esta información debe incluir datos que apoyen las reclamaciones del fármaco nuevo, datos químicos, datos de animales e información adicional sobre animales que se propongan, los resultados de los estudios de las Fases 1 y 2, los métodos estadísticos empleados, los protocolos específicos de los estudios de la Fase 3, y también una copia del etiquetado propuesta para el fármaco, si estuviera disponible. Este resumen proporciona al equipo de evaluación toda la información necesaria para que la reunión sea productiva.

Reuniones entre el Solicitante y la FDA (Pre-NDA)

El propósito de una reunión Pre-NDA es tratar la presentación de los datos (en papel y electrónicos) que apoyen la solicitud. La información que aporta el solicitante a la reunión incluye:

- un resumen de estudios clínicos a presentar en la NDA;
- el formato propuesto para organizar la solicitud, incluyendo los métodos de presentación de datos; y
- otra información necesaria que deba tratarse.

La reunión se realiza para esclarecer todos los problemas principales o temas relacionados no resueltos; para identificar los estudios que el solicitante crea adecuados y bien controlados para establecer la eficacia del fármaco; para ayudar a los evaluadores a familiarizarse con la información general que se va a presentar, y para tratar la presentación de los datos en la NDA y facilitar su evaluación.

Una vez presentada la NDA, se puede realizar también una reunión a los 90 días de la presentación inicial de la solicitud para tratar temas que hayan sido descubiertos en la evaluación inicial.

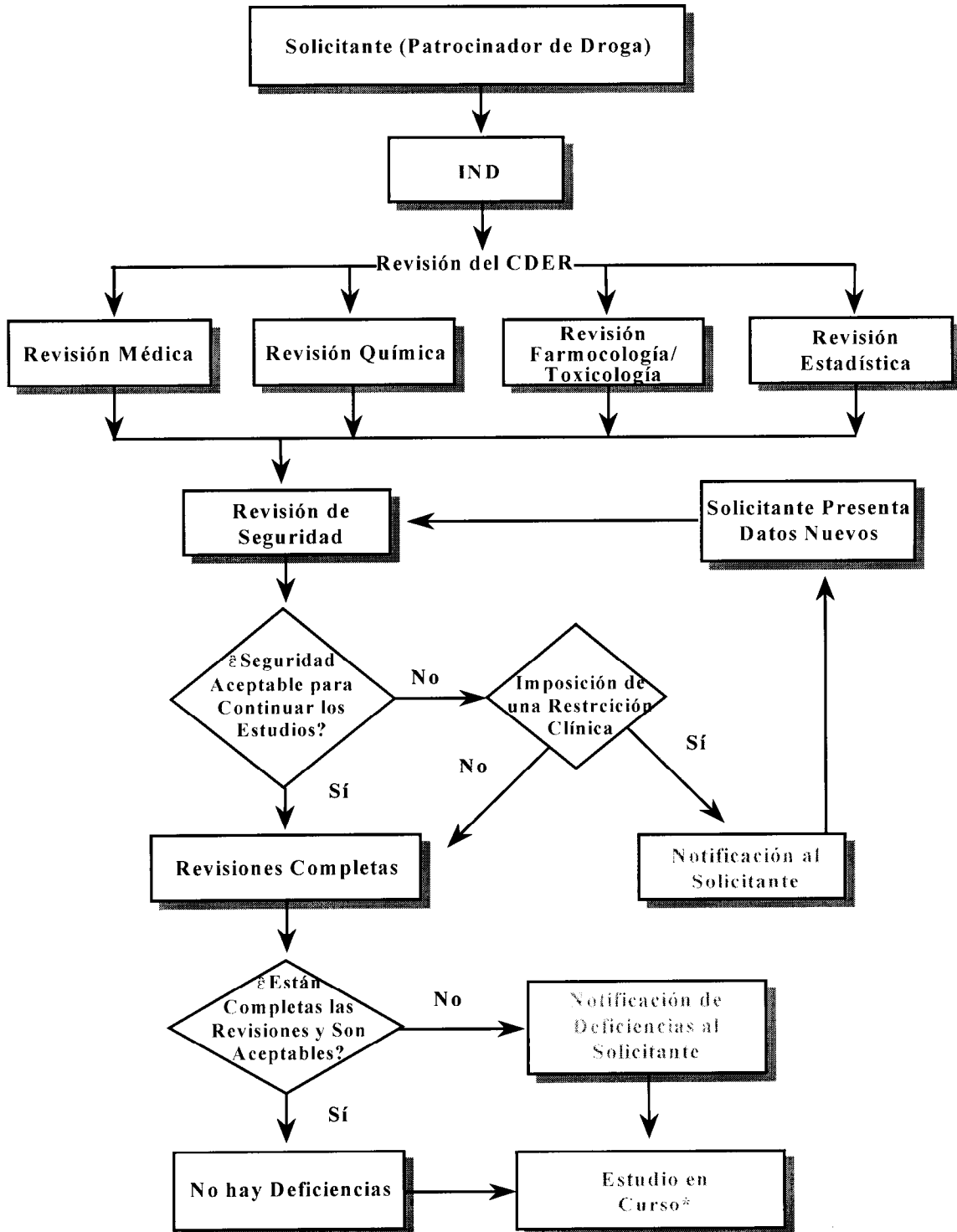
Comités Asesores

El CDER emplea comités asesores para obtener asesoramiento y opiniones de asesores expertos externos, para que las decisiones finales del FDA cuenten con el aporte de expertos de nivel nacional. Las recomendaciones del comité no son obligatorias para el CDER, pero la FDA las tiene muy en cuenta cuando se trata de tomar decisiones sobre temas referentes a fármacos.

El CDER puede tener especial interés en la opinión de un comité respecto de un fármaco nuevo, en una indicación fundamental sobre un fármaco ya aprobado, o en un requisito reglamentario en particular, como por ejemplo una advertencia en recuadro en el etiquetado de un fármaco. Los comités pueden también asesorar al CDER en cuanto a los datos del etiquetado, o ayudar con guías para desarrollar tipos específicos de fármacos. También pueden considerar preguntas, como por ejemplo, si un estudio propuesto para un fármaco en investigación debe o no realizarse, o si los datos de seguridad y eficacia presentados para un fármaco nuevo son los adecuados para aprobar su comercialización.

Para información adicional acerca de las reuniones de los comités asesores de la FDA, llame al 1-800-741-8138. En el área metropolitana de Washington, llame al (301)443-0572. O consulte la internet, en la página de CDER de la FDA (<http://www.fda.gov/cder>).

Proceso de Evaluación de una IND



*Mientras el solicitante responde sobre cualquier deficiencia

Solicitante (Solicitante de un Fármaco)

El solicitante es la persona o entidad que asume la responsabilidad de la investigación de un fármaco nuevo, incluyendo todo lo que se requiere par el cumplimiento de las previsiones aplicables de la ley federal "Food, Drug, and Cosmetic Act" (Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos) y su correspondiente reglamentación. El "solicitante" es generalmente una persona, institución, sociedad, empresa, entidad oficial o científica, o un fabricante.

La solicitud completa, según las normas establecidas en los artículos 21 CFR secciones 314,50 y 314,54, debe enviarse a la siguiente dirección:

Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
Document and Records Section
5901-B Ammendale Rd
Beltsville, Md. 20705-1266

La correspondencia que no se refiere a una solicitud específica deberá dirigirse directamente a la oficina o departamento a cargo y a la persona que corresponda:

Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
Attn: [insertar el nombre de la persona]
HFD[insertar el código postal de la Oficina o Departamento]
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857

Solicitud de Fármaco Nuevo en Investigación

En muchos aspectos, la solicitud de un fármaco nuevo en investigación (IND) es la consecuencia de un programa de ensayos preclínicos que ha arrojado resultados favorables. Asimismo, la solicitud IND constituye el medio para avanzar a la próxima etapa del estudio de ese fármaco, conocida como la de estudios clínicos (investigaciones en seres humanos).

Durante el desarrollo preclínico inicial de un fármaco nuevo, el objetivo principal del solicitante será determinar si el producto es suficientemente seguro para su empleo en seres humanos, y si la actividad farmacológica del compuesto justifica su elaboración comercial. Cuando se identifica un producto de interés para la investigación, el solicitante debe reunir los datos y la información necesarios para indicar que su empleo no expondrá a riesgos inmoderados a las personas que participen del estudio.

Por lo general, la información y los datos abarcan tres áreas amplias:

- C Farmacología Animal y Estudios de Toxicología** - Informes preclínicos que permitan evaluar si el producto es relativamente seguro para iniciar los estudios en seres humanos.
- C Datos de Fabricación** - Datos sobre la composición, fabricación, estabilidad y controles que se emplean en la elaboración de la droga y del fármaco. Esta información se evalúa para asegurar que la empresa tiene la capacidad de producir y suministrar adecuadamente cantidades uniformes del fármaco.
- C Protocolos Clínicos e Información sobre los Investigadores** - Protocolos detallados de los estudios clínicos propuestos para determinar si existe la posibilidad de someter a riesgos innecesarios a los seres humanos que participen en las pruebas de la fase inicial. Además, información sobre la idoneidad de los investigadores clínicos -- profesionales (por lo general, médicos) que supervisan la administración del compuesto experimental -- para asegurar que su capacitación este de acuerdo con las obligaciones asumidas para el estudio clínico.

La IND no es una solicitud de autorización de venta. Es mas bien una solicitud de dispensa de ley nacional que prohíbe enviar un fármaco no aprobado de un estado a otro. Para transporte y distribución comercial interestatal, la ley nacional vigente exige que todo fármaco que se transporta o distribuye a través de las fronteras interestatales cuente con autorización oficial para su comercialización. Esto se debe a que, durante el proceso de la investigación es frecuente que el solicitante quiera enviar su fármaco a distintos investigadores clínicos en muchos estados, por lo cual es necesario buscar una exención desde este marco legal. La IND es el medio técnico del solicitante para obtenerla de la FDA. Sin embargo, su objetivo principal es detallar los datos que sustentan la documentación para demostrar que es razonable aplicar el fármaco en ciertos estudios con seres humanos.

Tipos de INDs

Las "INDs comerciales" son solicitudes que presentan las empresas cuyo objetivo primordial es conseguir la aprobación para comercializar un producto nuevo. Existe, sin embargo, otra clase de solicitudes que se conocen en general como INDs "no comerciales" y que son efectivamente, en su gran mayoría, solicitudes para investigación sin fines comerciales. Estos tipos de INDs incluyen "INDs para Investigadores", "INDs para uso en emergencias" e "INDs para Tratamiento".

Guías del CDER Concerniendo Temas de Interés

- C **Contenido y Formato de las Solicitudes para Nueva Fármacos en Proceso de Investigación (INDs) para los Estudios de la Fase 1** [Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs]
- C **Presentación de Copias de Archivo de las Solicitudes en Formato Electrónico (Sólo el Borrador)** [Submitting Application Archival Copies in Electronic Format]
- C **Presentación Electrónica de Formularios de Informes de Casos y Tablas de Informes de Casos (Sólo el Borrador)**[Electronic Submission of Case Report Forms and Case Report Tabulations]
- C **Archivos Maestros de Fármacos (Drug Master Files)**

Evaluación Médica

Las revisiones médicas y clínicas son realizadas, casi exclusivamente, por médicos. En raras ocasiones se emplean profesionales de otras disciplinas para evaluar los datos del fármaco. Los médicos se encargan de evaluar las partes clínicas de las solicitudes, por ejemplo, lo referente a la seguridad de los protocolos clínicos de una IND o los resultados de estos estudios que se presentan con la NDA. En la mayoría de los departamentos, los evaluadores clínicos asumen la posición principal en la evaluación de la IND o de la NDA y se encargan de sintetizar los resultados de las evaluaciones de toxicología animal, de farmacología humana y clínicas, que fundamentan las recomendaciones de intervención de la FDA en la solicitud.

En esta etapa, el revisor médico evalúa el protocolo del estudio clínico para determinar: (1) si los participantes estarán a salvo de riesgos innecesarios; y (2) si el plan de estudio va a proporcionar datos pertinentes a la seguridad y al valor terapéutico del fármaco. En el marco de las reglamentaciones nacionales, los estudios propuestos en la Fase 1 se evalúan casi exclusivamente en base a su seguridad. Desde fines de los años 80, los evaluadores de la FDA tienen la consigna de dar mayor libertad a los solicitantes de fármaco durante la Fase 1, siempre que no se sometan a los participantes del estudio a riesgos indebidos. Sin embargo, cuando se evalúan las investigaciones de las Fases 2 y 3, los evaluadores de la FDA deben asegurar también que los estudios tengan la calidad científica necesaria para que los datos obtenidos justifiquen la aprobación de comercialización del fármaco.

Evaluación Química

Cada departamento de evaluación está constituido por un equipo de químicos cuya responsabilidad consiste en investigar las partes que corresponden a la química y al control de fabricación en las solicitudes. En términos generales los evaluadores químicos apuntan a los temas referentes a la identidad del fármaco, control de fabricación y análisis. El químico revisor evalúa los procedimientos de fabricación y procesamiento del fármaco para asegurar que el compuesto sea adecuadamente reproducible y estable. Si el fármaco es inestable o no es reproducible, la validez de cualquier estudio clínico se debilita, porque no se sabría lo que realmente se ha empleado en los pacientes, y lo que es más importante, puede plantear riesgos significativos a los participantes.

Al comienzo de la parte correspondiente a Química y Fabricación, el solicitante debe declarar si a su criterio la química del fármaco o del medicamento, o la fabricación del fármaco o del medicamento, presentan o no algún indicio de riesgo para los seres humanos. En ese caso, se deben discutir estos indicios, y proponer medidas para verificar los riesgos.

Los solicitantes deben describir además todas las diferencias químicas y de manufactura entre el fármaco propuesto para uso clínico y el compuesto empleado en las pruebas de toxicología animal que sirvan de base a su conclusión de que el fármaco es seguro para seguir adelante con el estudio clínico propuesto. Habrá que analizar el modo en que estas diferencias puedan afectar el perfil de seguridad del fármaco. Si no hay diferencia entre ambos productos se dejará constancia de ello.

Evaluación de Farmacología y Toxicología

El equipo de evaluación de farmacología y toxicología está a cargo de farmacólogos y toxicólogos cuya misión es la de evaluar los resultados de los ensayos realizados en animales, y tratar de relacionarlos con los posibles efectos que puede producir el fármaco en seres humanos.

Farmacología y Distribución de Fármacos [21 CFR 312.23(a)(8)(I)]:

Esta parte de la solicitud debe contener los siguientes datos, si se les conoce: 1) descripción de los efectos farmacológicos y de los mecanismos de acción del fármaco en animales y 2), información sobre la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco. Las reglamentaciones no señalan en mayor detalle la presentación de estos datos, a diferencia de las descripciones más detalladas para la presentación de los datos toxicológicos. Por lo general basta un resumen, sin informes individuales de animales ni de resultados de estudios.

En la medida en que se relacionen con temas de seguridad, o que sean útiles para evaluar datos

de toxicología, estos estudios pueden ser necesarios. Sin embargo, la falta de posible eficacia no constituye, en general, motivo para que se imponga una restricción clínica a la Fase 1 de una IND.

Datos de Toxicología

Las reglamentaciones vigentes [21 CFR 312.23(a)(8)(ii)(a)] exigen un resumen integral de los efectos toxicológicos del fármaco *in vitro* y en animales. Los estudios que se necesitan dependen de la naturaleza del fármaco y de la fase de la investigación en seres humanos. Cuando por especificidad de la especie, inmunogenicidad u otras consideraciones, varios o todos los modelos toxicológicos parecen desatinados, se aconseja que los solicitantes se comuniquen con el Centro para discutir este tipo de estudios.

Temas de Interés Relacionados a las Pautas de Interés del CDER

- C Prueba de Toxicidad Aguda de Dosis Única para Fármacos (Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals)
- C Contenido y Formato de las Solicitudes de Fármacos nuevos en Proceso de Investigación (INDs) para la Fase 1 Estudio de Fármacos [Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs]

Evaluación de Seguridad

Después de examinar la solicitud inicial IND, el CDER tiene 30 días corridos para decidir si corresponde imponer una restricción clínica (es decir, si constituye un riesgo inaceptable, o si el CDER no posee los datos necesarios para hacer una decisión). En general, los departamentos de evaluación de fármacos sólo se ponen en contacto con los solicitantes cuando surge alguna preocupación respecto a la seguridad y los ensayos clínicos propuestos. Si el solicitante no ha recibido ninguna noticia del CDER entonces en el día 31 puede proseguir el estudio como fuera propuesto.

Imposición de una Restricción Clínica

La restricción clínica es el mecanismo que emplea el CDER cuando no cree o no puede confirmar que el estudio pueda llevarse a cabo sin riesgos irrazonables para los voluntarios o pacientes. Cuando esto ocurre, el Centro se pone en contacto con el solicitante, dentro del plazo de 30 días de evaluación inicial para detener el estudio clínico. El CDER puede demorar el comienzo de un estudio de la fase inicial basándose en la información presentada en la IND, o detener un estudio en curso en base a una evaluación reciente de protocolos clínicos, o informes

de seguridad, enmiendas de protocolos u otra información. Cuando se aplica una restricción clínica el solicitante debe resolver el tema que la fundamenta, para que esa medida quede sin efecto.

La autoridad del CDER en cuanto a las restricciones clínicas está reseñada en los artículos de las reglamentaciones federales. En ellos se detallan los criterios con que el CDER aplica esta medida en las distintas fases del estudio clínico. Además, todas las restricciones clínicas son revisadas por las autoridades máximas del organismo, para asegurar que las decisiones se adopten con uniformidad de criterio y calidad científica.

Notificación al Solicitante

Una vez adoptada la decisión de imponer una restricción clínica a una IND comercial, el director del departamento notifica de inmediato al solicitante por teléfono la medida tomada. El departamento debe enviar además una carta dentro de los cinco días posteriores a la llamada telefónica, ya se trate de una IND personal o comercial. En ella se describirán los motivos de la restricción clínica, y la notificación deberá estar firmada por el director del departamento (o por su representante).

Posteriorment, el solicitante puede responder al departamento del CDER por medio de una carta de "RESPUESTA A LA RESTRICCIÓN CLÍNICA DE LA IND". Para acelerar el procedimiento, se debe identificar claramente que se trata de una "RESPUESTA A LA RESTRICCIÓN CLÍNICA DE LA IND".

El departamento revisa luego la respuesta del solicitante y decide, dentro de los 30 días siguientes, si debe o no eliminar la restricción. Si dentro de ese plazo el departamento no contest la respuesta del solicitante, el director del departamento deberá llamar por teléfono al solicitante para considerar las gestiones que ayuden a finalizar la evaluación.

Si se decide no eliminar la restricción, se remite automáticamente el dictamen al director de la oficina para su evaluación. Este funcionario tiene un plazo de 14 días corridos para apoyar o rechazar la decisión del departamento. Si decide eliminar la restricción clínica, el departamento comunica telefónicamente la noticia al solicitante y le envía una carta confirmando la decisión. Se envía la carta dentro de los 5 días corridos a partir de la fecha de la llamada telefónica. Sin embargo, los estudios pueden empezar una vez que la decisión ha sido transmitida telefónicamente al solicitante.

Para más información, vea MAPP 6030,1, "***IND Process and Review Procedures***" (Procedimientos del Proceso y la Evaluación de IND).

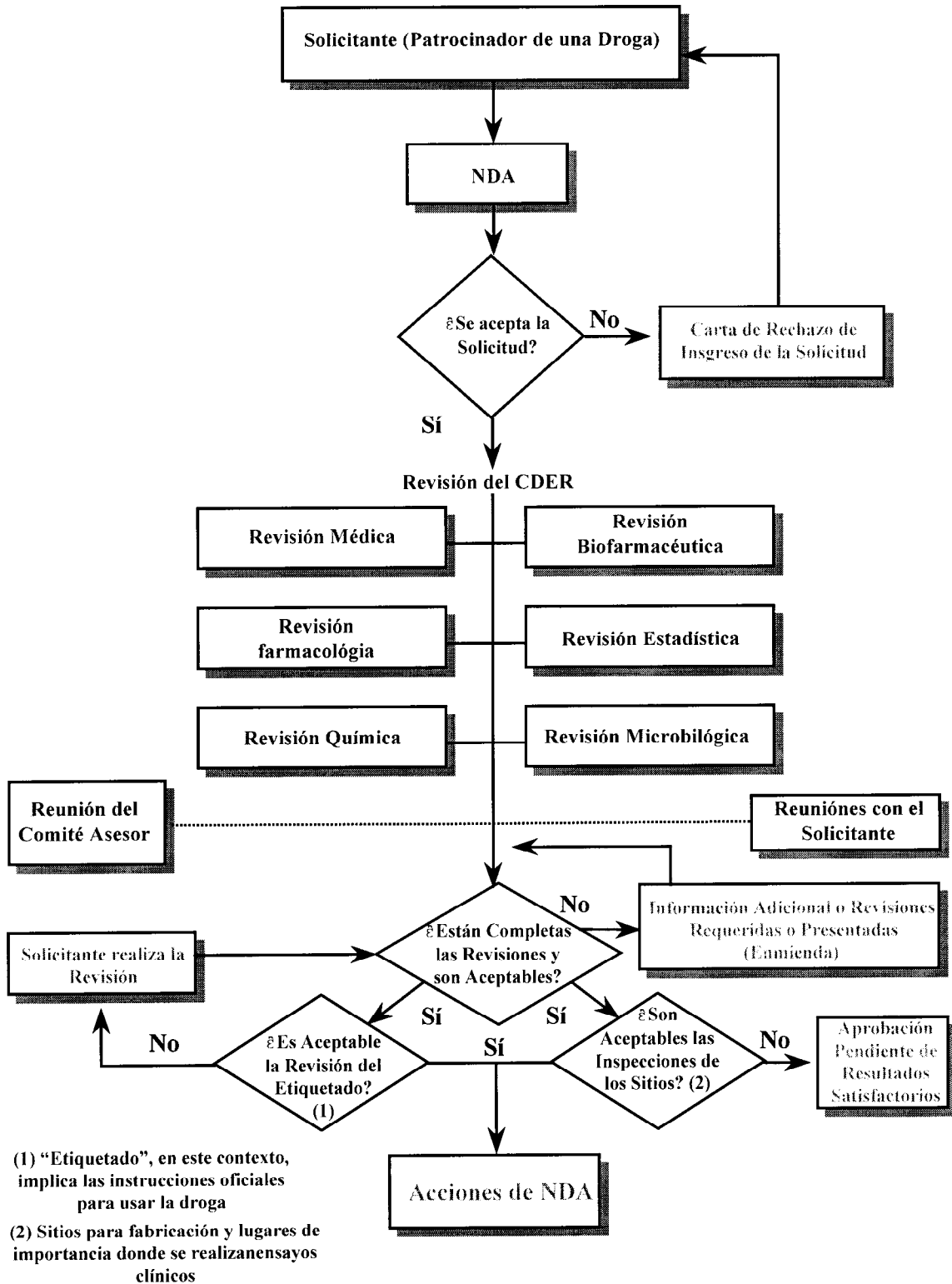
Notificación de Deficiencias al Solicitante

Si se encuentran otras deficiencias en una IND que a criterio del departamento no son de gravedad suficiente como para justificar el retraso de los estudios clínicos, el departamento notifica por teléfono o por carta al solicitante. En cualquier caso, el departamento informa al solicitante que puede continuar con los estudios clínicos planificados, pero que se necesita información adicional para completar o corregir la presentación de la solicitud, o que existen temas que deben discutirse antes de presentar la solicitud de comercialización (NDA).

Estudio en Proceso

Cuando expira el plazo inicial de 30 días para la evaluación del CDER pueden iniciarse los estudios clínicos, a menos que se haya interpuesto una restricción clínica. Después del plazo de evaluación de 30 días para una IND, se pueden iniciar inmediatamente los estudios clínicos con la presentación del protocolo clínico referente a la IND (es decir, no existe un período de espera de 30 días para los estudios clínicos posteriores después de la presentación del primer protocolo de estudios clínicos). Si se notificara al solicitante la existencia de deficiencias que no justifican una restricción clínica, el solicitante se encargará de resolver esas deficiencias mientras continúa el estudio.

Proceso de Evaluación de una NDA



Solicitante (Solicitante de un Fármaco)

El solicitante de un fármaco es la persona o la entidad que asume la responsabilidad de la comercialización de un fármaco nuevo, incluyendo todo lo que se requiere para el cumplimiento de las previsiones aplicables de la ley federal "Food, Drug, and Cosmetic Act" (*Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos*) y su correspondiente reglamentación. El "solicitante" es generalmente una persona, institución, sociedad, empresa, entidad oficial o científica, o un fabricante.

La solicitud completa, según las reglamentaciones establecidas en los artículos 21 CFR secciones 314.50 y 314.54, debe enviarse a la siguiente dirección:

Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
Document and Records Section
5901-B Ammendale Rd.
Beltsville, Md. 20705-1266

La correspondencia que no sea referente a una solicitud deberá dirigirse directamente a la oficina o departamento a cargo y a la persona que corresponda:

Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
Attn: [insertar el nombre de la persona]
HFD[insertar el código postal de la Oficina o Departamento]
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857

Solicitud de un Fármaco Nuevo

Durante décadas, la fiscalización y el control de fármacos nuevos en los EE. UU. se ha basado en la Solicitud de Fármacos Nuevos (NDA). Desde 1938 cada fármaco nuevo ha estado sujeto a la aprobación de la NDA antes de su comercialización en EE.UU. Los datos de un Fármaco Nuevo en Proceso de Investigación (IND) procedentes de ensayos en animales y estudios clínicos en seres humanos vienen a formar parte de la NDA.

A través de su historia, las solicitudes de fármacos han evolucionado considerablemente. Cuando se aprobó en 1938 la ley Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), (Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos) sólo se requería que las NDAs tuvieran información referente a la seguridad de los fármacos en proceso de investigación. A partir de 1962, con la Enmienda Kefauver-Harris se incorporó a la Ley el requisito de que las NDAs muestren pruebas del valor terapéutico del fármaco para el uso propuesto, y de que sus efectos favorables sobrepasen los riesgos conocidos.

En 1985 se modificaron nuevamente los requisitos de la NDA, cuando la FDA completó una evaluación exhaustiva de su reglamentación. Aunque esta evaluación, conocida como "Evaluación de la NDA", modificó los requisitos de contenido, se apuntó principalmente a reestructurar la organización de la información y los datos que se presentan en la NDA para acelerar las revisiones de la FDA.

Principios Básicos sobre las Presentaciones de una NDA

El volumen de información y los datos contenidos en las NDAs pueden variar significativamente, pero sus componentes son más uniformes. Los componentes de una NDA son, en parte, una función de la naturaleza de cada fármaco y de la información que posee el solicitante en el momento de hacer la solicitud. Como se esboza en el Formulario FDA-356H, *Application to Market a New Drug for Human Use or as an Antibiotic Drug for Human Use* (Solicitud para Comercializar un Fármaco Nuevo para Uso Humano o como Antibiótico Para Uso Humano), las NDAs pueden incluir hasta 15 secciones diferentes:

- C Índice;
- C Resumen;
- C Química, Fabricación y Control;
- C Muestras, Paquete de Validación de Métodos y Etiquetado;
- C Farmacología y Toxicología Pre-Clínicas;
- C Farmacocinética y Biodisponibilidad Humana;
- C Microbiología (solamente para fármacos antimicrobianos);
- C Datos Clínicos;
- C Informe Actualizado de la Seguridad (que se presenta por lo general 120 días después de la presentación de la NDA);
- C Estadísticas;
- C Tabulaciones del Informe del Caso;
- C Formularios del Informe del Caso;
- C Información de la Patente;
- C Certificación de la Patente; y
- C Otra Información.

Requisitos de Contenido y Formato de una NDA

Aunque los requisitos exactos dependen de la naturaleza específica de cada fármaco, la NDA debe ofrecer todos los datos y la información aplicable que el solicitante haya reunido durante la investigación y el desarrollo del producto.

La FDA tiene numerosas guías que se relacionan con el contenido y formato de la NDA. Se pueden obtener estas guías en la *Sección de Información sobre Fármacos del CDER (CDER Drug Information Branch, DIB)*. Mas abajo aparece una lista parcial de las últimas Guías de interés. Ver Documentos Guías de la DIB (*DIBs Guidance Documents*)(en <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>) para conseguir una lista completa de las guías

disponibles online y las instrucciones para obtenerlas.

Guías del CDER Relacionadas a Temas de Interés (ejemplos)

- C Demonstración Clínica del Valor Terapéutico de Productos Biológicos y Fármacos para Uso Humano (Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products) (03/97)
- C Archivación de Solicitudes NDA en Formato Electrónico (Archiving Submissions in Electronic Format-NDAs) (09/97)
- C Archivos Maestros de Fármacos (Drug Master Files)(09/89)

Clasificaciones de las NDA

El CDER clasifica las solicitudes de fármacos nuevos con un código para determinar su tipo y la acción terapéutica esperada. Se utilizan los números de 1 a 7 para describir el tipo de fármaco:

- 1 - Entidad molecular nueva
- 2 - Nueva sal de un fármaco aprobado previamente (que no sea una nueva entidad molecular)
- 3 - Nueva formulación de un fármaco aprobado previamente (que no sea una nueva sal ni una nueva entidad molecular)
- 4 - Nueva combinación de dos o más fármacos
- 5 - Fármaco ya comercializado - Duplicación (es decir, nuevo fabricante)
- 6 - Cambio en las indicaciones de un Fármaco ya Comercializada (incluyendo el cambio de venta por prescripción médica a venta libre)
- 7 - Fármaco ya comercializado sin aprobación previa de la NDA.

Los siguientes códigos en letras describen la prioridad de evaluación del fármaco:

- S - Evaluación estándar para fármacos similares a otras ya disponibles.
- P - Evaluación prioritaria para fármacos que representan adelantos importantes sobre tratamientos que existen en la actualidad.

¿Es Aceptable la Solicitud?

Cuando la oficina recibe una Solicitud de Fármaco Nuevo (NDA), la somete a un examen técnico para verificar que toda la información está incluida. En esta evaluación se asegura que se hayan

presentando datos e información suficientes en cada área para justificar "la solicitud" -- es decir, que se justifique la iniciación del trámite de la NDA ante el CDER.

Carta de Rechazo de Ingreso de la Solicitud

Las Solicitudes de Fármaco Nuevo que están incompletas dan lugar a una acción formal de "solicitud rechazada". En este caso el solicitante recibe una carta en la que se detalla la decisión y las deficiencias que la motivan. La notificación debe enviarse dentro de los 60 días corridos a partir de la fecha de recepción de la NDA por el CDER.

Evaluación Médica

Los funcionarios que realizan la evaluación clínica y médica son casi exclusivamente médicos. Estos investigadores tienen la misión de evaluar las partes clínicas de las solicitudes presentadas, como por ejemplo, lo que se refiere a la seguridad de los protocolos clínicos de una IND, o los resultados de este estudio según se les describa en la NDA. En la mayoría de los departamentos los evaluadores clínicos asumen un rol preponderante en la evaluación de la IND o de la NDA, y son los responsables de sintetizar los resultados de toxicología animal, farmacología humana y evaluaciones clínicas, para fundamentar toda recomendación que se proponga por la FDA respecto de la solicitud en estudio.

Evaluación Biofarmacéutica

Los individuos especializados en la farmacocinética evalúan la rapidez y la medida en que se proporciona el principio activo del fármaco al organismo, y la manera en que se distribuye, metaboliza y elimina del cuerpo humano.

Evaluación Estadística

Los especialistas en estadísticas evalúan la concordancia de los datos estadísticos de la NDA con las tareas principales de evaluar los diferentes métodos de estudio y de análisis de datos. El propósito de estas evaluaciones es ofrecer una idea mejor sobre la importancia de las conclusiones a los oficiales médicos para extrapolarlos a la población de pacientes a nivel nacional.

Evaluación Microbiológica

La información de Microbiología Clínica se requiere solamente en NDAs para fármacos antiinfecciosos. Puesto que estas fármacos afectan la fisiología microbiana en lugar de la fisiología humana, los informes sobre los efectos *in vitro* e *in vivo* del fármaco sobre los microorganismos a que apunta son críticos para determinar la eficacia del producto.

La parte correspondiente a Microbiología de una NDA incluye generalmente los siguientes datos:

- C la base bioquímica de la acción del fármaco en la fisiología microbiana;
- C los espectros antimicrobianos del fármaco, incluyendo las conclusiones de los estudios preclínicos *in vitro* que demuestren cuál es la concentración necesaria del fármaco para que su uso sea eficaz.
- C todo mecanismo conocido de resistencia al fármaco, incluyendo los resultados de cualquier estudio epidemiológico conocido que demuestren la prevalencia de factores de resistencia; y
- C métodos de laboratorio de microbiología clínica necesarios para evaluar el uso eficaz del fármaco.

En la Guía de Formato y Contenido de la Parte de Microbiología de una Solicitud, febrero 1987 (Guideline for the Format and Content of the Microbiology Section of an Application, February 1987) aparecen guías más específicas sobre el desarrollo del componente microbiológico de la NDA.

Comités Asesores

El CDER emplea comités de asesoramiento para obtener recomendaciones y opiniones externas de expertos, a fin de que sus decisiones finales tengan el respaldo de la opinión de expertos a nivel nacional. Las recomendaciones del comité no son obligatorias para el CDER, pero la FDA las tiene muy en cuenta en sus decisiones.

El CDER puede tener un interés especial en la opinión de un comité sobre un fármaco nuevo, en una indicación importante sobre un fármaco ya aprobado, o en un tema reglamentario en particular, por ejemplo una advertencia en recuadro en el etiquetado de un fármaco . Los comités también pueden asesorar al CDER sobre la información que debe contener el etiquetado, o ayudar con guías para desarrollar tipos específicos de fármacos. También pueden considerar consultas, por ejemplo, si se debe o no realizar un determinado estudio propuesto para un fármaco de investigación, o si la información referente a la seguridad y valor terapéutico presentada para un fármaco nuevo es la adecuada para aprobar su comercialización.

Para obtener mayor información acerca de las reuniones del comité asesor de la FDA, llame al 1-800-741-8138. En la zona metropolitana de Washington, llame al (301) 443-0572.

Reuniones con el Solicitante

Es frecuente que, durante el curso de evaluación de una solicitud, el CDER se ponga en comunicación con los solicitantes para tratar aspectos científicos, médicos y de procedimiento que surgen durante el proceso de evaluación. La comunicación puede ser telefónica, por carta, fax o encuentros personales o por video-conferencia.

Notificación de Deficiencias de Fácil Corrección

EL CDER hace todo lo posible por comunicarse con la mayor brevedad con los solicitantes cuando encuentra deficiencias de fácil corrección durante la evaluación de una solicitud. Les advierte también cuando es necesaria la presentación de más datos o información, o la introducción de cambios técnicos para facilitar la tarea de evaluación del organismo. Este tipo de comunicación en la etapa inicial no se produce por lo general cuando se trata de cuestiones científicas importantes, que requieren un análisis de la totalidad de la solicitud, a cargo de las autoridades máximas de decisión del organismo y del personal encargado de la evaluación. En cambio los temas científicos principales se discuten por lo general en una carta al finalizar la evaluación inicial.

Conferencia al Final de la Evaluación

Al término de la evaluación de una solicitud, el CDER puede enviar tres tipos de cartas al solicitante:

- | | |
|------------------------------------|---|
| Ⓒ Carta de Rechazo | Enumera las deficiencias de la solicitud y explica los motivos que impiden su aprobación. |
| Ⓒ Carta de Aprobación Condicionada | Señala que, por último, puede aprobarse el fármaco. Enumera las deficiencias menores que pueden corregirse; con frecuencia incluye cambios en el etiquetado y es posible que requiera el compromiso de continuar con estudios después de la aprobación. |
| Ⓒ Carta de Aprobación | Declara que se aprueba el fármaco. Puede enviarse después de una carta de aprobación condicionada, pero también se la puede enviar directamente. |

Si la decisión adoptada es una aprobación condicionada o un rechazo (en contraposición con una aprobación), el CDER da oportunidad a los solicitantes para que se reúnan con las autoridades del Organismo y examinen las deficiencias. El propósito de la reunión es el de estudiar las gestiones necesarias a cumplir para que la solicitud pueda aprobarse. Estas reuniones están a disposición de todos los solicitantes, y se da prioridad a las solicitudes para fármacos de

evaluación prioritaria y para nuevas indicaciones importantes en fármacos ya comercializadas. El pedido de una reunión de este tipo debe dirigirse al director del departamento encargado de evaluar la solicitud.

Otras Reuniones

El CDER y los solicitantes pueden organizar otras reuniones para considerar temas científicos, médicos y de otra naturaleza, que surjan durante el proceso de evaluación. El CDER pone especial empeño en aceptar los pedidos de reuniones para tratar temas importantes y que puedan programarse en horarios convenientes para ambas partes.

Para obtener más información sobre reuniones entre el CDER y los solicitantes, ver MAPP 4512.1, "*Formal Meetings between CDER and CDER's External Constituents*"- Reuniones Formales entre el CDER y sus Constituyentes Externos .

¿Están Completas las Revisiones y son Aceptables?

Gran parte de la evaluación inicial apunta a confirmar y validar la conclusión del solicitante de que un fármaco es seguro y eficaz para el uso propuesto. Es probable que la evaluación analice de nuevo o amplie los análisis realizados por el solicitante y presentados en la NDA. Por ejemplo, el evaluador médico puede pedir que se analice nuevamente el valor terapéutico de un fármaco en una sub-población determinada de pacientes que no fue analizada previamente en la presentación original. En forma similar, el evaluador puede diferir con la cuota asignada por el solicitante en cuanto a los pacientes evaluables y requerir que se estudie nuevamente la declaración de valor terapéutico, pero en base a las poblaciones de pacientes definidas por el revisor.

Hay también una comunicación extensa entre los miembros del equipo de evaluación. Por ejemplo, si la nueva prueba de datos clínicos de un evaluador médico produce resultados diferentes de los del solicitante, es probable que el funcionario remita esta información al evaluador de estadísticas, solicitándole un nuevo análisis estadístico de los datos. Asimismo, el evaluador de farmacología puede trabajar en estrecho contacto con el evaluador de estadísticas al evaluar la importancia estadística de posibles efectos carcinógenos del fármaco en ensayos a largo plazo en animales.

Cuando se completan las evaluaciones técnicas, cada evaluador redacta un informe escrito de la NDA presentando sus conclusiones y recomendaciones sobre la solicitud. El director del departamento o el jefe de la oficina luego evalúa los informes y recomendaciones, y determina las medidas que se tomarán sobre la solicitud. El resultado es una carta en la cual se comunica la aprobación, la aprobación condicionada o rechazo y la justificación de esa recomendación.

Información Adicional (Enmienda)

En algunos casos, un solicitante puede tratar de incrementar la información proporcionada en la solicitud original de la NDA durante el proceso de evaluación. Por ejemplo, el aspirante puede presentar un nuevo análisis de los datos ya presentados, o la información necesaria para suplir una deficiencia de la solicitud.

Todo tipo de información que se incluya en una solicitud no aprobada se considera una enmienda de la NDA. La presentación de una enmienda importante puede dar lugar a una extensión del plazo de evaluación de la solicitud por parte de la FDA.

¿Es Aceptable la Evaluación del Etiquetado?

Cada afirmación propuesta para el etiquetado de un fármaco debe justificarse con datos y resultados presentados en la NDA. El Código de Reglamentos Federales (CFR) describe los requisitos para el etiquetado en Part 21 CFR 201 - Labeling . El etiquetado se organiza en las siguientes partes:

- C Descripción. Nombre de marca y nombre establecido del fármaco; presentación de medicamento; ingredientes; nombre químico; y fórmula estructural.
- C Farmacología Clínica. Resume la actividad del fármaco en seres humanos; la actividad *in vitro* e *in vivo* en animales si fueran pertinentes a la terapéutica en seres humanos; farmacocinética.
- C Indicaciones y Uso. Descripción del uso del fármaco en el tratamiento, prevención o diagnóstico de una enfermedad o condición de salud conocida.
- C Contraindicaciones. Descripción de situaciones en que no se debe emplear el fármaco porque sus riesgos superan claramente cualquier beneficio posible.
- C Advertencias. Descripción de reacciones adversas graves y peligros posibles, limitaciones en su empleo y medidas a tomar si ocurren.
- C Precauciones. Información sobre cuidados especiales para el uso seguro y eficaz del fármaco. Incluye precauciones e información general sobre interacciones medicamentosas, carcinogénesis y mutagenia, efectos en mujeres embarazadas, trabajo de parto y alumbramiento, lactancia y uso pediátrico.
- C Reacciones Adversas. Descripción de los efectos indeseables que razonablemente se asocian con el uso adecuado del fármaco.
- C Abuso del Fármaco y Drogadicción. Descripción de los tipos de abuso que pueden

ocurrir con el fármaco y las reacciones adversas pertinentes.

- C Sobredosificación. Descripción de los signos, síntomas y resultados de laboratorio de una sobredosificación aguda y los principios generales de tratamiento.
- C Dosificación y Administración. Dosis recomendada del fármaco, margen de las dosis usuales, y si corresponde, el límite máximo fuera del cual no se ha determinado su seguridad ni su valor terapéutico.
- C Formato de Venta. Información sobre las presentaciones del medicamento disponibles a las que corresponde el etiquetado.

Revista por el Solicitante

Cuando una NDA se aproxima a su aprobación, los evaluadores de la FDA evalúan la exactitud y consistencia del etiquetado propuesto contra los requisitos reglamentarios para fármacos de venta bajo receta o de venta libre. Todos los elementos del etiquetado propuesto, incluyendo las indicaciones, instrucciones para su empleo y advertencias, se evalúan en función de las conclusiones extraídas de estudios en seres humanos y animales. Todas las afirmaciones, instrucciones, y precauciones deben reflejar con exactitud los resultados clínicos presentados.

Si el CDER tiene dudas respecto al etiquetado propuesto, se comunicará con el solicitante para detallarle las revisiones sugeridas. Los comentarios del CDER pueden referirse a casi cualquier aspecto del etiquetado propuesto. Por ejemplo, el CDER puede comentar las indicaciones y advertencias del fármaco, o sugerir cambios generales en la redacción y formato del etiquetado.

El "proceso de negociación" que debe seguir un etiquetado hasta su aprobación final puede durar entre unas pocas semanas y varios meses. La duración de este proceso depende de la cantidad de comentarios de la FDA y de la voluntad del solicitante para llegar a un acuerdo. A veces este último presenta varias revisiones para el etiquetado antes de que se llegue a un acuerdo con la FDA.

¿Es Aceptable la Inspección?

Cuando un departamento decide dar entrada a una NDA se da comienzo al proceso de evaluación, y cuando es necesario, se inicia el pedido de una inspección de preaprobación de las instalaciones de manufactura del solicitante y de los sitios donde se realizan los estudios clínicos. Durante esa inspección, los investigadores de la FDA confrontan las declaraciones hechas sobre la fabricación y los compromisos formulados en la NDA con las prácticas de manufactura del solicitante. Más específicamente, la FDA realiza inspecciones a fin de :

- C comprobar la exactitud y la integridad de la información sobre fabricación propuesta en la NDA;

- C evaluar los controles de manufactura para los lotes de preaprobación sobre los cuales se basa la información proporcionada en la NDA;
- C verificar que el fabricante cumpla con las Buenas Prácticas de Fabricación Actualizadas (CGMPs) y con los compromisos de fabricación formulados en la NDA; y
- C recoger una serie de muestras del fármaco para análisis en los laboratorios de la FDA. Estas muestras pueden someterse a varios análisis, incluyendo validación de métodos, verificación de métodos y examen selectivo forense para sustitución.

Según la política del CDER, las inspecciones de preaprobación de productos específicos generalmente se realizan para productos: (1) que sean entidades químicas o moleculares nuevas; (2) que tengan márgenes terapéuticos limitados; (3) que representen la primera aprobación para el solicitante; o (4), que estén patrocinados por una empresa con antecedentes de problemas en Buenas Prácticas de Fabricación Actualizadas (CGMP), o que no hayan sido objeto de una inspección de CGMP durante un período considerable. Para obtener más información al respecto, consultar el programa de inspección de preaprobaciones del CDER en *Compliance Program Guide 7346.832*.

Los resultados de las inspecciones de preaprobaciones también pueden afectar la decisión de aprobación final. Cuando en tales inspecciones se descubren problemas importantes de CGMP u otros temas, el departamento a cargo de la evaluación puede suspender la aprobación hasta tanto esos problemas hayan sido tratados y corregidos. La respuesta del departamento ante esas deficiencias depende de varios factores, como la naturaleza del problema, el pronóstico para su corrección y su posible efecto en la seguridad y la eficacia del fármaco.

Acción de la NDA

Una vez que evaluadores y supervisores acuerdan formular una recomendación de aprobación, aprobación condicionada o rechazo, esa decisión debe ser evaluada y homologada por el director o el jefe del departamento de evaluación o de la oficina que corresponda. Para la evaluación del director, el oficial a cargo de la seguridad del consumidor reúne un "paquete de acciones" que contiene la carta de actuación y todo dato, revisiones y memorándums del CDER y toda otra información que apoye la recomendación de los revisores.

Después de su evaluación del paquete de actuaciones, el director del departamento puede comenzar a dialogar con los evaluadores y sus supervisores. Generalmente el director del departamento emite el veredicto final de la FDA. En este sentido, se dice que el director del departamento tiene la autoridad decisiva para emitir la autorización del fármaco. El nivel necesario de autoridad decisiva está determinado por la clasificación del fármaco en investigación. Para los fármacos de Clase 1, por ejemplo, no basta la "autorización final" de un director de departamento, sino que se requiere "autorización decisiva" de la oficina de nivel superior en las cartas de actuación.

Una vez que el director del departamento (o el jefe de la oficina , según el caso) firma una carta de actuación de aprobación, el producto puede comercializarse legalmente en los Estados Unidos a partir del día de la fecha.

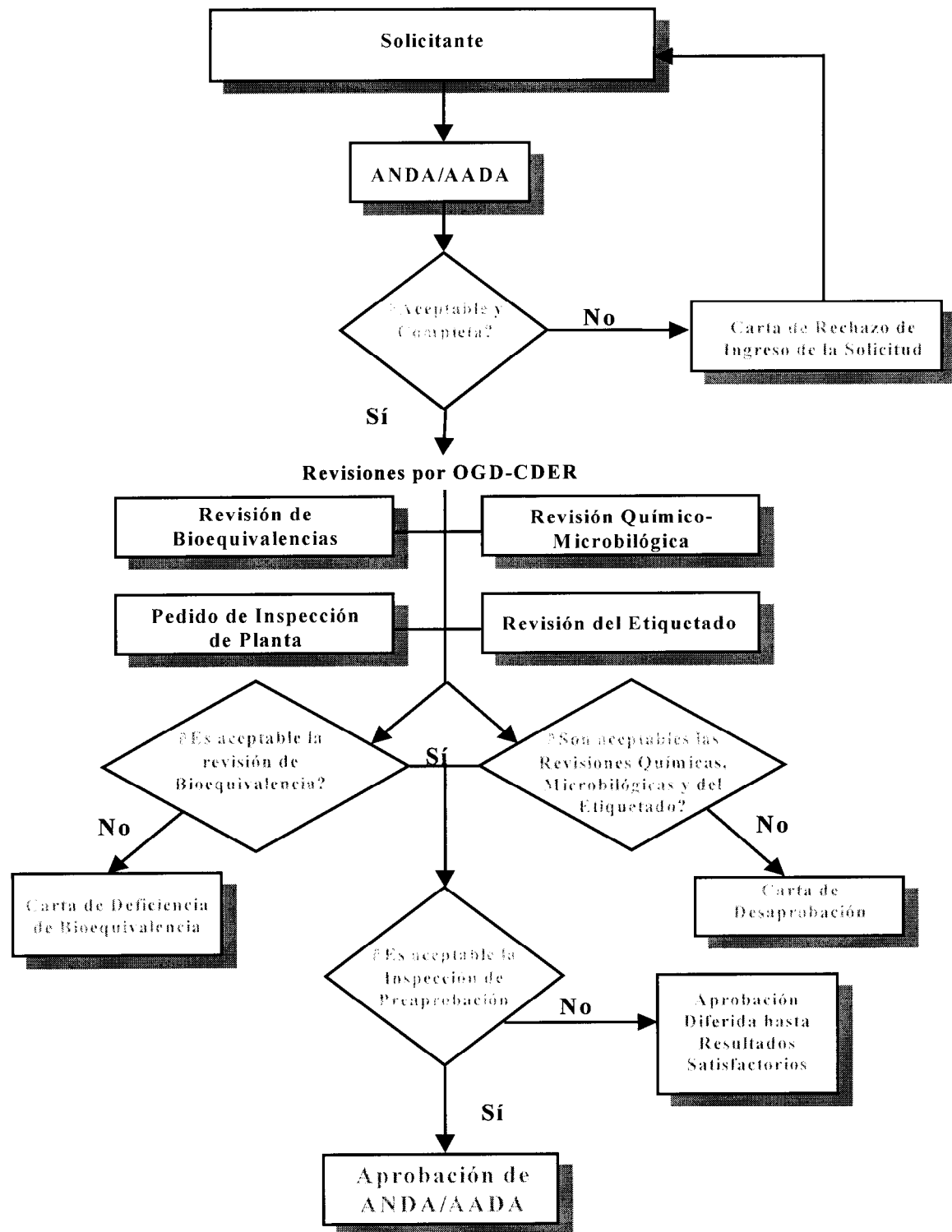
Proceso de Evaluación de Fármacos Genéricos

Una parte importante de la misión del CDER es asegurar que los fármacos genéricos sean seguros y eficaces y que estén al alcance del público de Estados Unidos de Norteamérica. Esta labor está a cargo de la Oficina de Fármacos Genéricos del CDER (Office of Generic Drugs o OGD). La siguiente información explica la forma de trabajar del Centro para garantizar la seguridad y el valor terapéutico de los medicamentos genéricos.

- ! Proceso de Evaluación de Fármacos Genéricos - Un gráfico interactivo resume el proceso de evaluación de una solicitud abreviada para nueva droga (Abbreviated New Drug Application o NDA) y una solicitud abreviada para antibióticos (Abbreviated Antibiotic Drug Application o AADA) y el modo en que el CDER determina la seguridad y la bioequivalencia de los medicamentos genéricos antes de aprobar su comercialización..... 34

- ! Portada del OGD - Para obtener más información sobre el programa de fármacos genéricos del CDER, visite la página de la Oficina de Fármacos Genéricos en <http://www.fda.gov/cder/ogd/index.htm>.

Proceso de Evaluación de Fármacos Genéricas (ANDA/AADA)



Solicitante

El solicitante es la persona o entidad (por lo general una compañía) que presenta una solicitud abreviada de nueva droga (ANDA) o una solicitud abreviada de antibiótico (AADA) a fin de obtener la aprobación de la FDA para comercializar un fármacos genérico, y toda persona que posea una solicitud o solicitud abreviada aprobada.

Todas las solicitudes abreviadas de nueva droga según el CFR 21, párrafo 314,94 y enmiendas, suplementos y nuevas presentaciones; las presentaciones de solicitudes abreviadas de antibióticos, y todos los elementos enviados por encomienda postal o servicios postales nocturnos privados a la Oficina de Fármacos Genéricas, deben dirigirse a:

Oficina de Fármacos Genéricos (HFD-600)
Centro de Evaluación de Fármacos e Investigación
Food and Drug Administration
Metro Park North II, Room 150
7500 Standish Place
Rockville, MD 20855

ANDA/AADA

Un medicamento genérico es comparable en forma farmacéutica, título, vía de administración, calidad, características de rendimiento y aplicación a un medicamento innovador (también conocido como el medicamento de referencia de lista (Reference List Drug o RLD) identificado en el documento de la FDA titulado ***List of Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*** (Lista de Fármacos Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica de la FDA).

Las solicitudes abreviadas de fármacos nuevos (ANDA) y las solicitudes abreviadas de antibióticos (AADA) se presentan para evaluación y aprobación, en el Centro de la FDA para Evaluación de Fármacos e Investigación, Oficina de Fármacos Genéricas. Una vez aprobadas el solicitante puede elaborar y comercializar el fármaco genérico siempre que toda protección de patente y su correspondiente exclusividad con el RLD hayan caducado.

Las solicitudes de fármacos genéricos se denominan "abreviadas" porque no se requiere en ellas datos clínicos para establecer seguridad y eficacia, ya que estos parámetros han sido previamente establecidos con la aprobación del medicamento innovador (primera versión aprobada del medicamento comercializado bajo una marca comercial).

Temas Relacionados a las Pautas de Interés del CDER

- C Organización de la Solicitud Abreviada de Nueva Droga y de la Solicitud Abreviada de Antibióticos

- C Presentación de Copias de Solicitud para Archivo en Formato Electrónico (SOLO BORRADOR)
- C Archivos Maestros de Fármacos

¿Está la Evaluación Completa y es Aceptable?

La solicitud debe contener información suficiente para que la evaluación pueda efectuarse de manera eficaz y oportuna. El gerente del proyecto realiza una evaluación inicial de la solicitud, para verificar que esté completa y que sea aceptable. En esta evaluación inicial se comprueba que en la solicitud estén completas todas sus partes necesarias y sea, en consecuencia, aceptable para su evaluación.

Carta de Rechazo de Ingreso de la Solicitud

Si falta en la solicitud uno o varios componentes esenciales, se envía al solicitante una "Carta de Rechazo de Ingreso de la Solicitud". En ella se identifican los componentes faltantes y se informa al interesado que la solicitud no tendrá curso hasta que esté completa.

Evaluación de Bioequivalencia

La FDA exige que el solicitante proporcione información para establecer la bioequivalencia. Esa información puede incluir:

- C una comparación de fórmulas para productos cuya biodisponibilidad es de por sí evidente, por ejemplo, soluciones orales, inyectables, o soluciones oftálmicas con fórmulas idénticas;
- C ensayos comparativos de disolución que muestren una correlación conocida entre los efectos in vitro e in vivo;
- C prueba de bioequivalencias in vivo que comparen la velocidad y grado de absorción del producto genérico con el producto de referencia; y
- C para productos que no se absorben de manera clásica, una evaluación exhaustiva de la eficacia comparada en base a los resultados clínicos finales.

Evaluación Químico/Microbiológica

La Evaluación Químico/Microbiológica se efectúa para asegurar que la droga habrá de elaborarse de una manera uniforme y controlada. Se revisan áreas tales como procedimientos de fabricación, especificaciones y controles de materia prima, procesos de esterilización y validación, envasado y sistemas de cierre y estabilidad para asegurar que la acción del fármaco será aceptable.

Pedido de Inspección de Planta

Después de ingresar una ANDA/AADA se remite a la Oficina de Cumplimiento del CDER una solicitud de evaluación del establecimiento para verificar si las operaciones del fabricante del producto, el fabricante del fármaco a granel y toda otra instalación externa de prueba o envasamiento se cumplen dentro de las normas de las Buenas Prácticas de Fabricación actuales como se indica en *21 CFR 211*. Además, para asegurar la integridad de los datos de algunas solicitudes, se puede exigir una inspección especial para la preaprobación de un producto.

Evaluación del Etiquetado

La evaluación de la etiqueta asegura que la etiqueta de fármacos genéricos propuesta sea idéntica a la del fármaco de referencia de lista, salvo las diferencias debidas a cuestiones como cambio de fabricante, patente o exclusividad, o si la aprobación se basa en una petición de aptitud. Además, la evaluación de la etiqueta sirve para identificar y resolver problemas de confusión o error de identidades, que pueden surgir en el etiquetado de los fármacos, y es un esfuerzo para evitar confusiones e impedir errores de medicación.

¿Es aceptable la Evaluación de Bioequivalencia?

Si en la Evaluación de Bioequivalencia se determina que hay deficiencias en la parte de Bioequivalencias de la solicitud, se envía una carta señalando la deficiencia en Bioequivalencia al solicitante. En esta carta se detallan las deficiencias y se requiere la información necesaria para resolverlas. Si en la evaluación se determina que la parte de bioequivalencia de la solicitud es aceptable, se envía una carta indicando que la información suministrada es por el momento suficiente.

¿Son aceptables las Revisiones Química, Microbiología y del Etiquetado?

Si se observan deficiencias en las partes de Control, Microbiología o de Etiquetado de la solicitud estas deficiencias se comunican al solicitante en una carta indicando que su solicitud no es aprobable. En la carta se le indica la información y datos que debe proporcionar para abordar las deficiencias y se le proporcionan las normas reglamentarias para enmendar su solicitud. En cambio, si las partes arriba mencionadas se consideran aceptables, así como la inspección de preaprobación y la parte de bioequivalencia de la solicitud, se emite una carta comunicando el avance del trámite hacia su aprobación o aprobación pendiente.

¿Es Aceptable la Inspección de Preaprobación?

Para aprobar una solicitud es indispensable la recomendación favorable de la Oficina de Cumplimiento, en base a la inspección de preaprobación. Si se recibe una recomendación desfavorable, puede emitirse una carta de desaprobación. En tal caso la aprobación del medicamento genérico quedará diferida hasta nueva inspección y recomendación favorable.

Aprobación de la ANDA/AADA

Cuando se comprueba que todos los componentes de la solicitud son aceptables, se envía al solicitante una carta de aprobación o de aprobación provisoria, detallando las condiciones de la aprobación y habilitándolo para comercializar el medicamento genérico. Si la aprobación se produce antes de la expiración de alguna patente o exclusividad acordadas a la droga de referencia de lista, se le manda una carta de aprobación provisoria explicando la condición de provisoria de la aprobación, hasta que el período de patente o exclusividad expire. Una aprobación tentativa provisoria no permite al solicitante comercializar su medicamento genérico.

Proceso de Evaluación de Fármacos de Venta Libre

Los fármacos de Venta Libre (Over-the-Counter Drugs u OTC) tienen una importancia creciente en el sistema de atención de la salud en los Estados Unidos. En la actualidad seis de cada diez fármacos que compran los consumidores son fármacos sin receta. Gran parte de la labor de evaluación de estos productos se cumple en el Departamento de Fármacos de Venta Libre del CDER. A continuación un resumen del modo en que trabaja el CDER para asegurar la seguridad y la eficacia de estos medicamentos.

- ! Introducción.....40
- ! Proceso de Evaluación de Fármacos de Venta Libre - En un gráfico interactivo se brinda información general sobre la evaluación de estas fármacos y la manera en que el CDER determina su seguridad y eficacia.....41
- ! Portada del Departamento de Fármacos de Venta Libre - Para mayor información sobre los fármacos sin receta, ver la página del Departamento de Fármacos de Venta Libre . En esta página aparecen también algunos de los documentos que el CDER requiere con frecuencia.

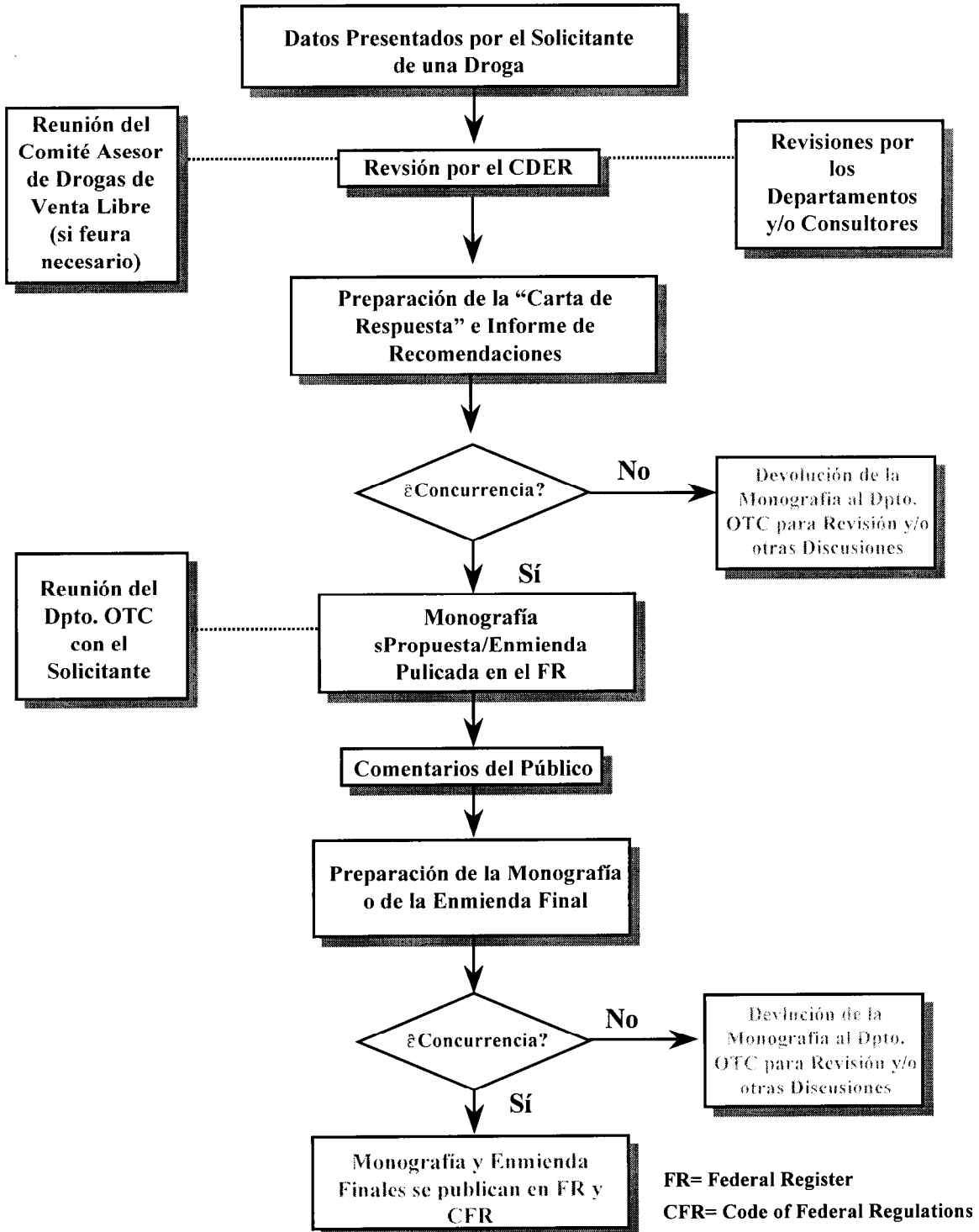
Farmacos de Venta Libre

Los productos farmacéuticos de Venta Libre (Over-the-Counter Drug u OTC) son aquellos fármacos que se venden al consumidor sin receta. Hay más de 80 tipos (categorías terapéuticas) de fármacos de venta libre, como fármacos para tratar el acné hasta aquellos para controlar el peso. De la misma manera en que supervisa los fármacos que se venden con prescripción médica, el CDER supervisa también los fármacos de venta libre para asegurar de que estén bien etiquetadas, y que sus beneficios excedan sus riesgos.

Los fármacos de venta libre tienen una función cada vez más importante en el sistema de salud pública de los Estados Unidos, ya que facilitan el empleo de ciertos medicamentos, sin tener que recurrir a un profesional. Esto permite que en muchas situaciones el consumidor tenga acceso directo a los fármacos y pueda controlar su propia salud. Hay en el comercio más de 100.000 Fármacos de Venta Libre, que abarcan aproximadamente 800 ingredientes activos importantes. La mayoría de los Fármacos de Venta Libre se comercializa desde hace muchos años, aún antes de que la legislación exigiera pruebas de seguridad y eficacia previas a su comercialización. Por este motivo, la FDA evalúa permanentemente los ingredientes y la etiqueta de estos productos como parte del "Programa de Evaluación de Fármacos de Venta Libre". Este programa tiene por objetivo establecer que cada fármaco de venta libre tenga una monografía. Las monografías de estos fármacos son una especie de "libro de recetas" que cubre los ingredientes, las dosis, las fórmulas y las etiquetas aceptables. Las monografías se actualizan continuamente agregando ingredientes y modificando las etiquetas como corresponda. Los productos farmacéuticos que se ajustan a una monografía pueden comercializarse sin tener que pasar por otra aprobación de la FDA; en caso contrario deberán someterse a evaluación y aprobación, a través del "Sistema de Aprobación de Nueva Droga". El sistema de NDA --y no el sistema de monografías-- se emplea también para los nuevos ingredientes que ingresan por primera vez en el mercado de Fármacos de Venta Libre. Por ejemplo, los productos de venta libre más recientes [que antes sólo se vendían por prescripción] primero deben ser aprobados a través del sistema NDA y su "cambio" a venta libre se aprueba mediante el sistema NDA.

La evaluación de la FDA de los fármacos de venta libre se realiza principalmente en el Departamento de Evaluación de Fármacos de Venta Libre del CDER. Habitualmente, sin embargo, se solicita la colaboración de los investigadores y las autoridades del CDER, de la Oficina de Consejo General o a otros Centros de la FDA para que participen en esta enorme tarea. Asimismo, el "Comité Asesor sobre Fármacos Sin Prescripción," se reúne regularmente para ayudar a la FDA en las evaluaciones de este tipo de productos.

Proceso de Evaluación de Monografías de Farmacos para la Venta Libre



Datos Presentados por el Solicitante de un Farmaco

Cualquier persona puede presentar los datos de las monografías de fármacos de venta libre: un fabricante de productos farmacéuticos, un profesional de la salud, un consumidor, o una agrupación cívica. Si se trata de una solicitud para enmendar una monografía existente o de una opinión con respecto a la monografía de un farmaco, se debe presentar solicitud como un documento dirigido a la autoridad a cargo de la monografía. Cuando no existe ninguna monografía, los datos se deben presentar en el formato estipulado en el Código de Normas Federales (Code of Regular Regulations, CFR), sección 330.1.

Los datos se presentan en la Oficina de Registro de Administración de Aplicaciones (Dockets Management Branch) y se hace una copia para el archivo público. Luego se le remite a el Departamento de Fármacos de Venta Libre (OTC) para su evaluación y efectos.

Evaluación de la solicitud por el CDER

Cuando el paquete de documentos ingresa al Departamento de Fármacos de Venta Libre (OTC) un coordinador de proyectos hace una evaluación inicial para determinar de qué tipo de droga se trata, y luego lo remite al grupo que corresponda para su evaluación más detallada. El supervisor del grupo decide si el material requiere el escrutinio en otras áreas de evaluación, por ejemplo químicos, estadísticas u otros especialistas de otros centros u oficinas de la FDA. Subsecuentemente el paquete se remite a uno de los miembros del grupo para su evaluación.

Si los datos constituyen un comentario o una opinión sobre una determinada norma o monografía no hay un plazo fijo para que el CDER responda. Sin embargo, cuando los datos apuntan a una petición o solicitud de enmienda de una monografía, o a la aprobación de un farmaco en base a una monografía existente, OTC tiene 180 días para evaluar los datos y responder al solicitante.

Al examinar los datos proveidos, se clasifica el farmaco según las normas reglamentarias para las monografías del siguiente modo:

- Ⓒ Categoría I - farmaco generalmente reconocido como seguro y eficaz y su marca de fábrica es correcta.
- Ⓒ Categoría II - farmaco generalmente no reconocido como seguro y eficaz o falsamente marcado.
- Ⓒ Categoría III - datos insuficientes para hacer la clasificación. Esta categoría permite que el fabricante tenga la oportunidad de demostrar la eficacia de los ingredientes del producto, y en caso contrario, reformular o modificar su etiqueta como corresponda.

El CDER supervisa también la etiqueta de Fármacos de Venta Libre ya que la seguridad y eficacia de esos fármacos dependen no sólo de sus ingredientes, sino también de la exactitud, veracidad y claridad del texto de la etiqueta para que el consumidor la comprenda.

Al completar la evaluación inicial, y cuando se han recibido las respuestas de consultas, el CDER remite una "Carta de Respuesta" al solicitante en la que transmite sus recomendaciones, que varían según el tipo de datos presentados. Por ejemplo, la respuesta a una solicitud para enmendar una monografía contendrá explicaciones sobre la aprobación o el rechazo de la enmienda.

Si el solicitante no está de acuerdo con las recomendaciones del Departamento (CDER), puede pedir una reunión aclaratoria.

Reunión del Comité Asesor de Fármacos de Venta Libre

Por lo general las reuniones del Comité Asesor se realizan para discutir temas relacionados con la seguridad o eficacia, o con la conveniencia de autorizar el cambio en la comercialización de un fármaco que se vende como prescripción médica, a fármaco de venta libre. Generalmente el Comité Asesor de los fármacos de Venta Libre se reúne conjuntamente con el comité asesor especializado en el uso de ese producto.

Evaluación de los Asesores

Según el tipo de los datos presentados, el grupo de especialistas que evalúa los fármacos de venta libre puede solicitar que la información sometida sea examinada por asesores de otros departamentos de evaluación, es decir, por químicos o estadistas, o por expertos de otros Centros u oficinas de la FDA; o por miembros del comité asesor (considerando su experiencia científica específica en un tema importante).

Cuando los consultores completan su evaluación, transmiten sus comentarios al grupo de Evaluación de Fármacos de Venta Libre.

Preparación de la "Carta de Respuesta"

Una vez terminada su labor, los evaluadores emiten un informe (o carta de respuesta) en la que explican la actuación o las recomendaciones del CDER. Se envía esta carta al solicitante y se archiva una copia en el Registro Administrativo de Solicitudes (Dockets Management Branch de la FDA).

Monografía Propuesta o Enmienda Publicada en el RF

Cuando el CDER apoya la recomendación de un solicitante sobre una enmienda a una monografía existente, o la creación de una monografía nueva, publica un aviso en el Registro Federal (Federal Register, FR). Si el organismo no apoya la recomendación envía una carta al solicitante explicándole las razones para el rechazo de su solicitud.

Reunión del Departamento de Fármacos de Venta Libre con el Solicitante

Cuando las recomendaciones de la carta de respuesta no le satisfacen, el solicitante puede pedir una reunión con el departamento para discutir los puntos de disidencia, en la cual presentará más información, responderá a preguntas y comentarios del Centro, etc.

Comentarios del Público

Después de publicada la propuesta en el Registro Federal, se acuerda generalmente un plazo de 30 a 90 días para que el público responda. Este plazo depende de las controversias que pueda suscitar el aviso, y puede prorrogarse a pedido. Todos los comentarios se envían a la Oficina de Registro de Solicitudes (Dockets Management Branch) y luego se remiten al de Fármacos de Venta Libre. El grupo correspondiente evalúa los comentarios, y en caso necesario, los remite a otras áreas para mayor escrutinio.

Preparación de la Monografía o de la Enmienda Final

Una vez analizados los comentarios del público, se prepara la monografía final. La monografía final es como una "receta de libro", y establece las pautas finales sobre ingredientes, dosificación, indicaciones para empleo y etiqueta.

¿Concurrencia?

La monografía final se envía para su habilitación a través de los canales correspondientes de la FDA: es decir: el Departamento o la Oficina pertinente, el Centro, el Consejo General, el Comisionado Adjunto en Planeamiento, Personal de Reglamentación Editorial.

Devolución de la Monografía al Departamento de Fármacos de Venta Libre para su Evaluación y/o otras Discusiones

Cuando alguno de los departamentos evaluadores está en desacuerdo con la monografía final, se devuelve el paquete al Departamento de Fármacos de Venta Libre para su evaluación y luego se lo remite a las fuentes que correspondan.

La Monografía y la Enmienda Final se publican en el FR y CFR

Una vez cumplidas todas las revisiones y recibido el paquete con todos los acuerdos finales, se publica el aviso en el Registro Federal. Todas las monografías y enmiendas finales que se hayan publicado en ese órgano se remiten al Personal de Reglamentación Editorial para se las incluya en el Código de Normas Federales (Code of Federal Regulation, CFR).

Gestiones Posteriores a la Aprobación de Farmaco

Una de las funciones primordiales del CDER es la de controlar la seguridad y la eficacia de los fármacos que están al alcance del público de los Estados Unidos de Norteamérica. La información que se brinda a continuación explica el modo en que funciona el CDER para garantizar la seguridad y la eficacia de los fármacos que se comercializan actualmente en los Estados Unidos de Norteamérica.

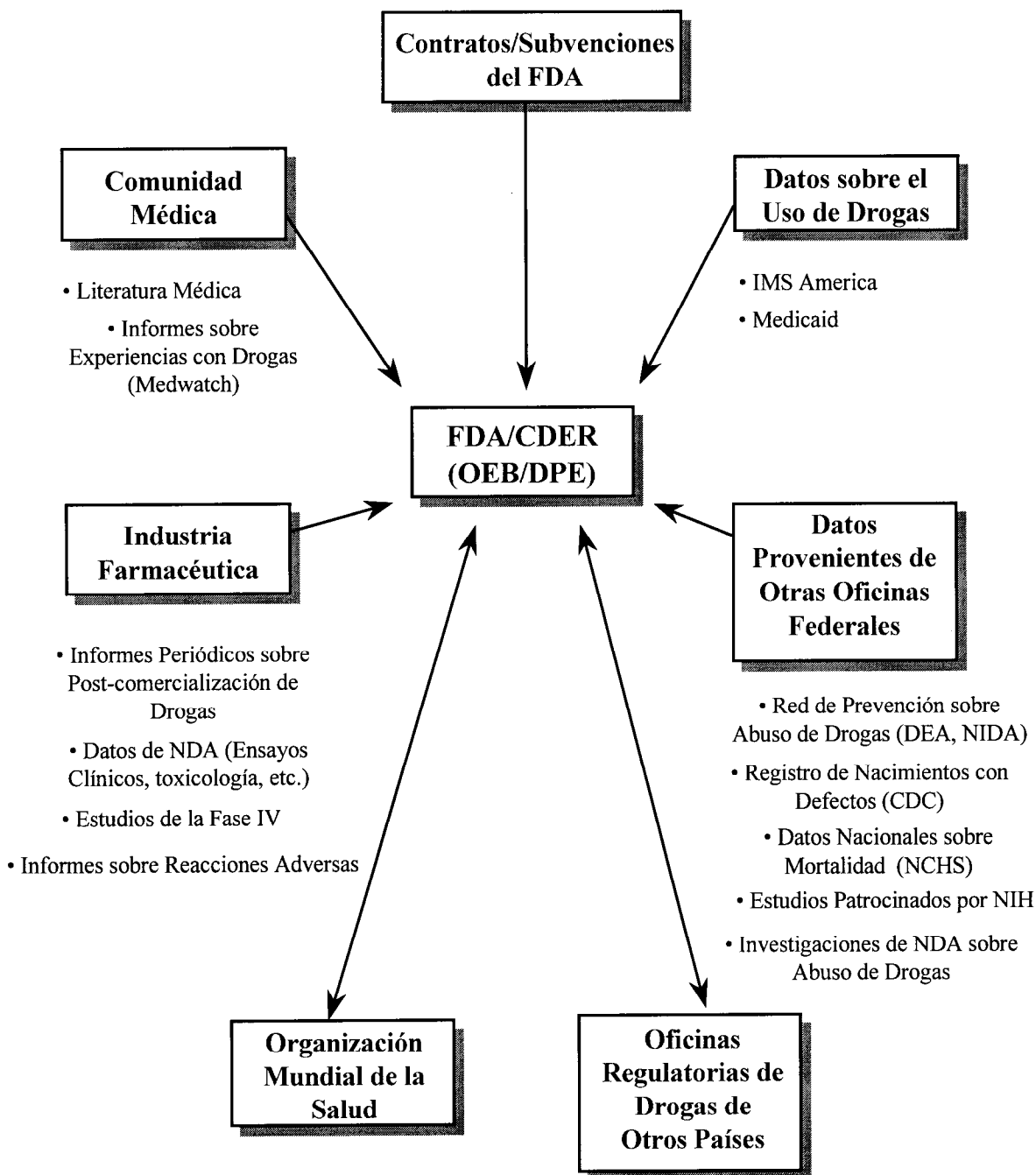
! Supervisión Posterior a la Comercialización.....	46
! Publicidad de los Fármacos de Prescripción y Etiquetas Promocionales	53
! Vigilancia de la Industria Farmacéutica	66
! Errores de Fármacos	68
! Escasez del fármaco	70
! Información de Inequivalencia Terapéutica.....	72

Supervisión Posterior a la Comercialización

El objetivo de la Supervisión Posterior a la Comercialización (Post-Marketing Surveillance, PMS) es el de controlar la seguridad permanente de los fármacos comercializados. Esto se realiza mediante la reevaluación de los riesgos del fármaco en base a nuevos datos obtenidos después de su comercialización, y a la recomendación de mejores formas para contrarrestar esos riesgos. Esta función está a cargo del Departamento de Control Farmacológico y Epidemiología del CDER, que cuenta con los siguientes recursos:

- ! Gráfico de las Fuentes de Información del PMS - Brinda una perspectiva de las diversas experiencias con el fármaco, y las fuentes epidemiológicas con que cuenta el CDER para supervisar y evaluar los riesgos de los fármacos en venta..... 47
- ! MEDWatch - Describe un programa de información médica de la FDA 48
- ! Sistema de Notificación Espontánea - Control de los efectos secundarios de los fármacos 49
- ! Farmacoepidemiología - Labor del personal del Departamento de Epidemiología del CDER para vigilar la seguridad del fármaco..... 51
- ! Contratos/Convenios de Cooperación Técnica - Datos importantes sobre la seguridad de fármaco a nivel nacional 52

Fuentes Disponibles a la FDA sobre Temas de Epidemiología y Experiencia con Fármacos
(Para la Supervisión Posterior a la Comercialización y Evaluación de Riesgo)



Programa MEDWatch

Ni aún con los voluminosos y bien diseñados estudios clínicos de la Fase 3 conducidos por los fabricantes de un fármaco se pueden descubrir todos los problemas que salen a relucir cuando un producto alcanza amplia difusión. A fin de capturar toda la información posible, en especial los datos sobre efectos adversos graves, el CDER recibe periódicamente del fabricante del fármaco informes urgentes de toda incidente que ocurra. La ley obliga al fabricante a mandar dichos informes, como un medio para promover y facilitar la notificación voluntaria de los profesionales de la salud sobre los efectos adversos y problemas graves de un fármaco. Con idéntica finalidad, la FDA inició un programa de notificación de productos médicos nuevos llamado "MEDWatch", que está en vigencia desde junio de 1993.

El programa MEDWatch tiene cuatro objetivos:

- Ⓒ Facilitar la notificación de efectos adversos graves a los profesionales de la salud.
- Ⓒ Indicar con precisión a los profesionales de la salud los tipos de episodios adversos que interesan a la FDA.
- Ⓒ Difundir información sobre las acciones de la FDA originadas por los informes de efectos adversos y problemas con el producto.
- Ⓒ Incrementar los conocimientos de los profesionales de la salud sobre las enfermedades derivadas de los fármacos y del uso de ciertos dispositivos.

El programa MEDWatch pone a disposición de los profesionales de la salud los medios para que informen los casos de efectos adversos graves. Sólo deben enviar un formulario por correo con franqueo pagado, modem, fax o por teléfono para denunciarlos en forma verbal.

Le interesa a la FDA conocer los casos de efectos graves provocados por un fármaco u otro. Se definen en general como graves los casos fatales, peligro de muerte, hospitalización, discapacidad, una anomalía congénita o una intervención realizada a causa de alguno de estos graves sucesos.

Por su parte la FDA mantiene informados a los profesionales de la salud de los nuevos descubrimientos sobre la seguridad. Hasta la fecha, la FDA publica un Boletín Médico Trimestral (FDA Medical Bulletin) y la publicación trimestral MEDWatch al día (MEDWatch Update) que contiene la información más reciente sobre estos asuntos. La información más actualizada se retransmite vía Internet, por correspondencia, mesas redondas en teleconferencia con los socios de MEDWatch, etc.

Para obtener más información sobre el programa de MEDWatch de la FDA, visite la [página de MEDWatch](#) de la FDA [Aviso: Este enlace electrónico le hará salir del Manual del CDER].

Sistema de Notificación Espontánea

El Departamento de Farmacovigilancia y Epidemiología (Division of Pharmacology and Epidemiology, DEP) del CDER mantiene un Sistema de Notificación Espontánea (Spontaneous Reporting System, SRS) que contiene los informes de fármacos con reacciones adversas que envían los hospitales, profesionales y particulares directamente a la FDA (vía MEDWatch) o primero al fabricante del fármaco y que luego, por ley, remite éste a la FDA.

En un futuro próximo, el SRS será reemplazado por un sistema mas amplio, llamado Sistema de Notificación de Efectos Adversos (Adverse Reporting System, AERS), que actualmente esta en desarrollo. La creación del AERS es el esfuerzo por materializar diversos convenios firmados en el Congreso Internacional para la Armonización (International Commette of Harmonization, ICH), a más de nuevas reglamentaciones y procedimientos de farmacovigilancia de la FDA, sancionados con el fin de incrementar la eficiencia del CDER para recibir, estudiar y archivar estos informes. Se puede obtener más información acerca del AERS, visitando la página del AERS del CDER.

Los informes se reciben a través del programa MEDWatch , y luego de una preliminary examinacion se envían al Centro que corresponda, Fármacos, Productos Biológicos, Alimentos o Veterinario. Los Informes de Efectos Secundarios de Fármacos van también incluidos directamente en la Solicitud de Nueva Farmaco (NDA) ante el Departamento. Todo este tipo de informes forma parte de la base de datos computarizada del SRS.

El personal de los departamentos de procesamiento de datos, epidemiología y estadística de la DPE mantiene y utilizan los archivos de SRS. Su tarea es de estudiar activamente los datos, mediante el reconocimiento de las patrones de Efectos Adversos de Fármacos (Adverse Drug Reaction, ADR) que puedan indicar un problema de salud pública. Mejorando el acceso a los datos se facilita la evaluación oportuna del conjunto de informes sobre Episodios Adversos con Fármacos (Adverse Drug Event, ADE), que son a menudo las primeras señales de un problema en ciernes. Cada informe de episodio grave es analizado individual y minuciosamente por personal especializado en el estudio de la generación de estos datos. Todos los años el DPE recibe aproximadamente 250.000 informes de episodios adversos posiblemente asociados con el uso de fármacos. Aproximadamente el 25% de los informes que llegan al CDER se refieren a casos graves y sin clasificación (o de 15 días), y/o Informes Directos.

El objetivo primordial de las revisiones de la DPE es detectar las reacciones graves no clasificadas. Los informes de episodios adversos se revisan y se analizan para generar signos de acontecimientos graves, aún no reconocidos, asociados con el empleo de fármacos. Estas señales se comunican al grupo de epidemiólogos de DPE y del departamento de evaluación que corresponda, mediante resúmenes escritos y conferencias sobre la seguridad.

Si la DPE tiene motivos para sospechar que los informes de los fabricantes no contienen los ADRs reglamentarios, prepara un resumen sobre deficiencias en las notificaciones de experiencias adversas con el farmaco, y lo remite a la Oficina de Cumplimiento, Departamento de Cumplimiento y Control de Fármacos de Prescripción del CDER (Office of Compliance, Division of Prescription Drug Compliance and Surveillance, DPDCS). En base a tal información, la

DPDCS autoriza que las filiales de campo de la FDA evalúen la información provista por la DPE juntamente con los resultados de las inspecciones, y decide si corresponde aplicar otras medidas reglamentarias.

La DPE representa además a la Oficina de Epidemiología y Bioestadística del Comité Coordinador sobre Inequivalencia de Acción Terapéutica (Therapeutic Inequivalency Action Coordinating Committee o TIACC). El representante de la DPE coopera en la investigación y resolución de reclamos de bioinequivalencia atribuidos a el farmaco. De este modo el CDER interviene para prevenir lesiones producidas por fármacos de potencia ya sea excesiva o insuficiente por errores de fabricación.

Labor en Fármacoepidemiología

El Departamento de Farmacovigilancia y Epidemiología (DPE) lleva también a cabo una función epidemiológica en la supervisión de la seguridad del fármaco. Cumple esta función el personal profesional multidisciplinario de médicos y epidemiólogos, farmacéuticos y coordinadores de programa y proyecto. El principal objetivo es la evaluación postcomercial de los riesgos de los fármacos que puedan afectar el ambiente, empleando las herramientas de la epidemiología.

El grupo de epidemiólogos compagina los detalles médico/clínicos de la enfermedad que se está tratando con los informes de factores de pacientes, enfermedades concomitantes y medicaciones, así como la farmacología clínica del producto en estudio.

Los epidemiólogos de la DPE trabajan en conexión con los Evaluadores de Seguridad de Postcomercialización (Postmarketing Safety Reviewers) para brindar revisiones clínicas y epidemiológicas de series o casos de informes espontáneos de experiencias adversas presentados a la FDA. Estos datos se emplean de diversas maneras para desarrollar, refinar, e investigar señales de importancia clínica referentes a la seguridad de fármaco. Como complemento, los datos de la aplicación del fármaco se emplean con frecuencia para calcular el tamaño y las características de la composición demográfica de la población expuesta a un producto de prescripción.

Los epidemiólogos participan además en el diseño y la crítica de los protocolos de la Fase 3 para estudios de seguridad realizados por la industria, y en la evaluación de los resultados del estudio. También diseñan, ejecutan y ayudan a analizar datos que surgen de estudios epidemiológicos realizados en el marco del programa del convenio de cooperación de la DPE que proporciona al Centro el acceso a enlaces de varias grandes bases de datos.

Los informes producidos por la DES se integran a la evaluación de riesgos en curso que realizan las divisiones de evaluación de CDER sobre el perfil de beneficio y riesgo del producto. Además, los epidemiólogos del DPE son convocados a reuniones con la industria para discutir temas importantes de seguridad, o para que presenten su trabajo ante los comités de asesores de la FDA.

Contratos/Convenios de Cooperación

La FDA emplea una combinación de contratos y convenios de cooperación de origen externo (formas de subvenciones interactivas) para desarrollar diversos temas referentes a la exposición a los fármacos y sus riesgos. Cada uno de estos contratos y convenios de cooperación tiene un objetivo primordial, de máxima relevancia a nivel nacional, respecto a la vigilancia y evaluación de medidas de seguridad aplicables los fármacos . Mediante estos contratos o convenios la FDA tiene acceso a importantes bases de datos para procurar respuestas a sus preguntas sobre fármacos específicos. El Organismo identifica una necesidad específica, genera un pedido o un protocolo, y el contratista entrega los datos o un informe.

El Departamento de Farmacovigilancia y Epidemiología (DPE) del CDER tiene varios contratos para evaluar las propiedades farmacoepidemiológicas de los fármacos , uno de los cuales es una base de datos que contiene la descripción y aplicación de muchas fármacos. La base de datos brinda también datos demográficos sobre pacientes.

Los convenios de cooperación son extensiones del proceso federal de subvenciones que permite que los científicos federales trabajen con la comunidad académica y el sector privado. A través de estos convenios se crea un mecanismo que posibilita la participación del gobierno en investigaciones y consultas sobre las reacciones adversas de los fármacos con otros científicos y bases de datos que de otro modo estarían fuera de alcance para la FDA si tuvieran que financiarse como contratos.

La DPE está facultada para trabajar con varios concesionarios con experiencia específica y acceso a una serie de datos y recursos científicos. Por ejemplo, uno de ellos puede tener una gran población de edad avanzada, mientras que otro tendrá conocimientos que le permitan asociar madres y consumo de fármacos durante el embarazo y resultado final.

Publicidad y Etiquetado Promocional de Fármacos de Prescripción

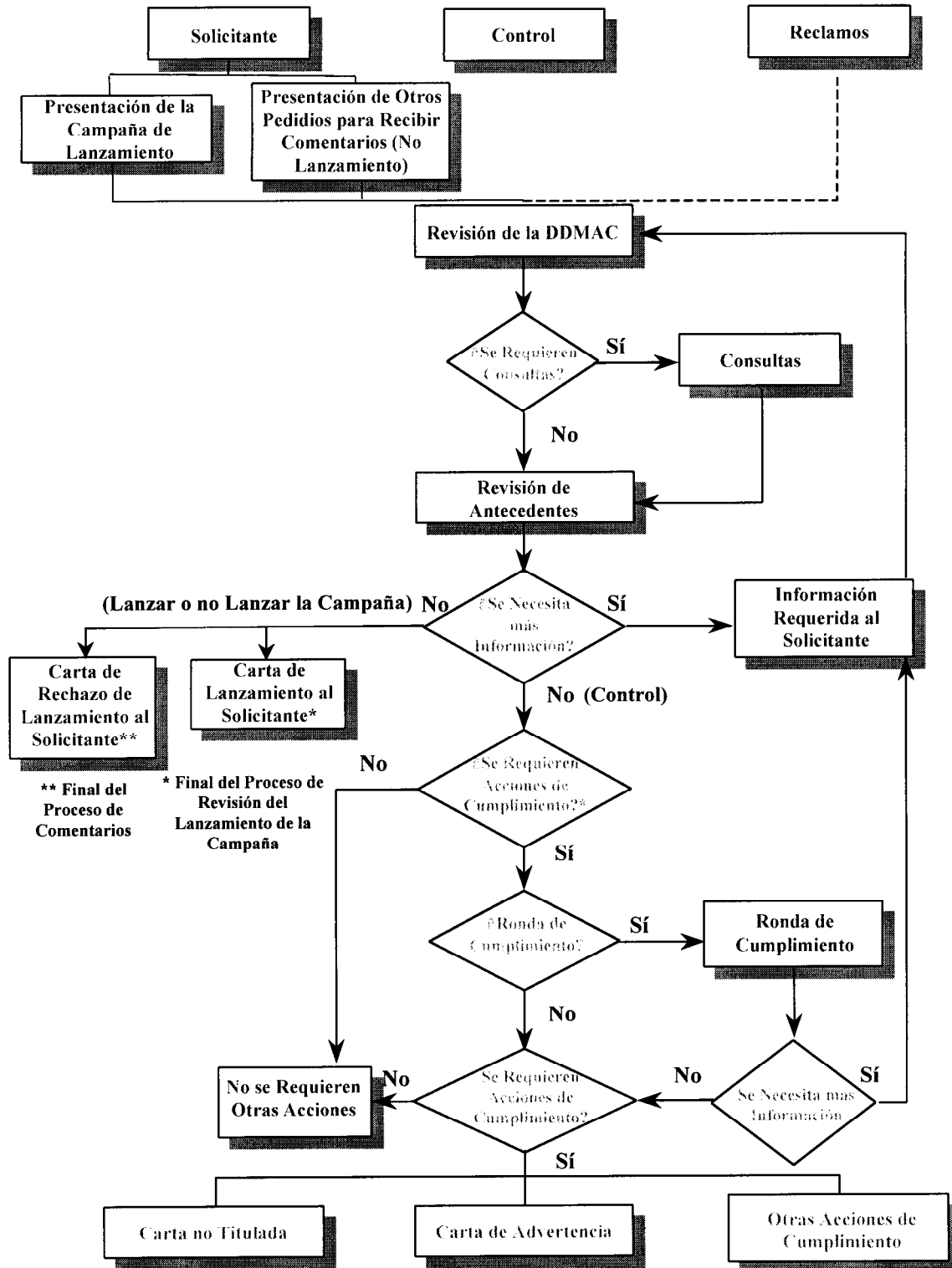
Parte de la misión del CDER es asegurar que la información de los fármacos de prescripción que ofrecen los fabricantes de fármacos sea verídica, precisa y clara. Esto se logra mediante un amplio programa de control, cumplimiento de normas y educación, promoviendo una mejor relación entre la etiqueta y la información promocional dirigida tanto a los médicos como a los consumidores. Esta labor se realiza principalmente a través del Departamento de Comercialización, Publicidad y Promoción de Fármacos (Drug Marketing, Advertising and Communications, DDMAC).

- ! Proceso de Evaluación del Material de Promoción - Un gráfico interactivo resume el proceso de evaluación y control de la publicidad de los fármacos de prescripción y la etiqueta promocional que provee el fabricante 54
- ! Portada de DDMAC - Pulse aquí para obtener información adicional sobre el Departamento de Comercialización, Publicidad y Promoción de Medicamentos..... 57

También...

- ! Definiciones de Publicidad y el Etiquetado..... 60
- ! Investigación sobre Etiquetas..... 62
- ! Información y Educación del Paciente..... 63
- ! Desarrollo de Política y Orientación para la Industria..... 65

Proceso de Evaluación del Material de Promoción



Solicitante

El solicitante es la empresa que tiene una solicitud de una nueva farmaco (NDA), una solicitud abreviada de nueva farmaco (ANDA) o la solicitud abreviada de un antibiótico (AADA) que presenta una o varias piezas promocionales.

Presentación de la Campaña de Publicidad

Las campañas de publicidad son campañas de promoción para la introducción de un nuevo farmaco o para una nueva indicación o dosificación de un farmaco ya comercializado. Las campañas contienen por lo general una variedad de piezas promocionales, como por ejemplo, pequeñas muestras, monografías, avisos y elementos para la prensa.

La DDMAC asesora a la industria farmacéutica sobre la publicidad propuesta y la etiqueta promocional, según lo que se especifica en 21 CFR 202.1(j)(4). A fin de orientar a la industria, la DDMAC solicita la presentación voluntaria de sus campañas, para evaluarlas antes de su lanzamiento. Las campañas de publicidad reciben la máxima prioridad para evaluación de la DDMAC, porque crean en los médicos la primera impresión, que suele ser duradera, sobre las propiedades farmacológicas del producto. Por lo general los evaluadores responden a los solicitantes dentro de las 2 ó 3 semanas posteriores a la autorización de comercialización del producto, o después que se hayan negociado los detalles de la etiqueta.

Presentación de Otros Pedidos para Recibir Comentarios

La cláusula 21 CFR 10.85 estipula que los fabricantes pueden solicitar una opinión autorizada sobre materiales de promoción antes de su difusión. La DDMAC accede a estos pedidos en base a la disponibilidad de tiempo y a las prioridades de trabajo del Departamento.

Control

La DDMAC vigila que en la promoción de fármacos por prescripción se cumpla con la ley. La promoción no puede ser falsa o engañosa y se la debe presentar con equidad. Los tipos de promoción incluyen, pero no se limitan a pequeñas muestras, avisos de venta, anuncios en revistas, anuncios dirigidos al consumidor, información del producto en Internet, avisos por radio y televisión.

La DDMAC realiza dicho control de diversas maneras:

1. Presentación de los solicitantes de farmacos:

La reglas de la FDA a 21 CFR 314.81(b)(3)(I) requiere que los solicitantes:

... sometan muestras de los paquetes que envían por correo y cualquier otro material publicitario creado para la promoción del farmaco durante la difusión inicial de la etiqueta y para la primera publicación del aviso de un medicamento de prescripción... Cada

presentación de las muestras debe ir acompañada del Formulario FDA-2253, Presentación de Avisos y Etiquetado Promocional para Fármacos para Uso Humano, (Transmittal of Advertisements and Promotional Labeling for Drugs for Human Use) y de una copia de la etiqueta actual del producto.

La DDMAC revisa estos materiales para verificar que cumplen con las normas legales y los reglamentos.

Para obtener el Formulario FDA 2253, escriba a la siguiente dirección:

PHS Forms and Publications Distribution Center
12100 Parklawn Drive
Rockville, MD 20857

2. Conferencias: El personal de DDMAC asiste a congresos y simposios médicos, donde observan las pancartas de exhibición de los fabricantes y recogen materiales promocionales para su estudio.

Evaluación de DDMAC

El lanzamiento de campañas publicitarias, la presentación de los Formularios FDA-2253, los materiales recogidos a través de las acciones de control y las quejas se asignan al evaluador de DDMAC responsable de ese medicamento o tipo de producto. Los evaluadores deciden si los materiales cumplen o no con los requisitos de publicidad o etiquetado promocional. Las quejas siguen un proceso de evaluación algo distinto.

Ver la sección Definiciones de Publicidad/ Etiquetado para una mejor descripción de la publicidad de fármacos de prescripción y etiquetado promocional.

Consultas

En caso necesario se puede recurrir a diversos tipos de consultas con el Centro sobre publicidad de fármacos de prescripción y etiquetado promocional:

- C Consulta de Publicidad Directa al Consumidor (DTC). La publicidad dirigida a los consumidores debe cumplir con los mismos requisitos que la promoción dirigida a los profesionales de la salud. Los evaluadores de las solicitudes pueden enviar al consultor de la DDMAC material de publicidad dirigida al consumidor (Direct To Consumer o DTC) sobre asuntos de DTC para asegurar que haya uniformidad en la aplicación de los reglamentos a este tipo de publicidad. Los avisos de DTC a menudo se imprimen en revistas populares y en revistas especializadas de amplia difusión.

- C Consulta de Servicios Prepagos de Salud/Farmacoeconomía. Se puede enviar al epidemiólogo de la DDMAD consultas sobre temas vinculados a farmacoeconomía y medicina prepaga para determinar si los reclamos cumplen o violan las normas reglamentarias. La farmacoeconomía se refiere a la evaluación de costos y efectos de productos farmacéuticos en función al precio, la relación costo/ eficacia y otras relaciones de costo y calidad de vida.
- C Consulta Médica. Los evaluadores de DDMAC trabajan en conexión con el personal de evaluación médica para evaluar los reclamos científicos empleados en materiales promocionales y recurren al personal médico para resolver preguntas científicas referentes a los productos.
- C Consultas Estadísticas. Los evaluadores de DDMAC pueden solicitar a los especialistas en estadística del CDER para evacuar consultas sobre asuntos que requieran interpretación estadística.

Evaluación de Antecedentes

Los evaluadores de DDMAC revisan los archivos de materiales promocionales anteriores de un producto y de otros productos que compitan dentro del mismo tipo de terapéutica.

"Carta de Campana Publicitaria" al Solicitante

Una "Carta de Campana Publicitaria" es la respuesta a la presentación de campaña de publicidad de un solicitante. Los evaluadores de DDMAC envían sus comentarios al solicitante sobre la campaña de publicidad propuesta. Las cartas son revisadas y reciben la aprobación de los gerentes correspondientes.

¿Rondas de Cumplimiento?

El evaluador decide si se deben discutir problemas durante la reunión de "Rondas de Cumplimiento". Esta es una reunión semanal de la DDMAC dedicada a discutir problemas reglamentarios, reclamos, opciones de cumplimiento y estado de las gestiones.

Rondas de Cumplimiento

"Rondas de Cumplimiento" es una reunión semanal de DDMAC en la cual se tratan temas referentes a intereses reglamentarios, reclamos, opciones de cumplimiento y estado de gestiones referentes a la publicidad que el departamento tiene en estudio.

Carta no Titulada

Las cartas no tituladas tratan de violaciones menores en la promoción, que no alcanzan a merecer una carta de advertencia. La carta no titulada de un evaluador es sometida al consenso del grupo y debe ser aprobada por el jefe del Departamento. Por este medio la DDMAC solicita

generalmente que una empresa tome ciertas medidas dentro de un plazo estipulado, que suele ser de 10 días hábiles. Ningún requisito indica que la FDA haya de imponer medidas legales, pero las cartas pueden servir de base para acciones reglamentarias ulteriores.

Carta de Advertencia

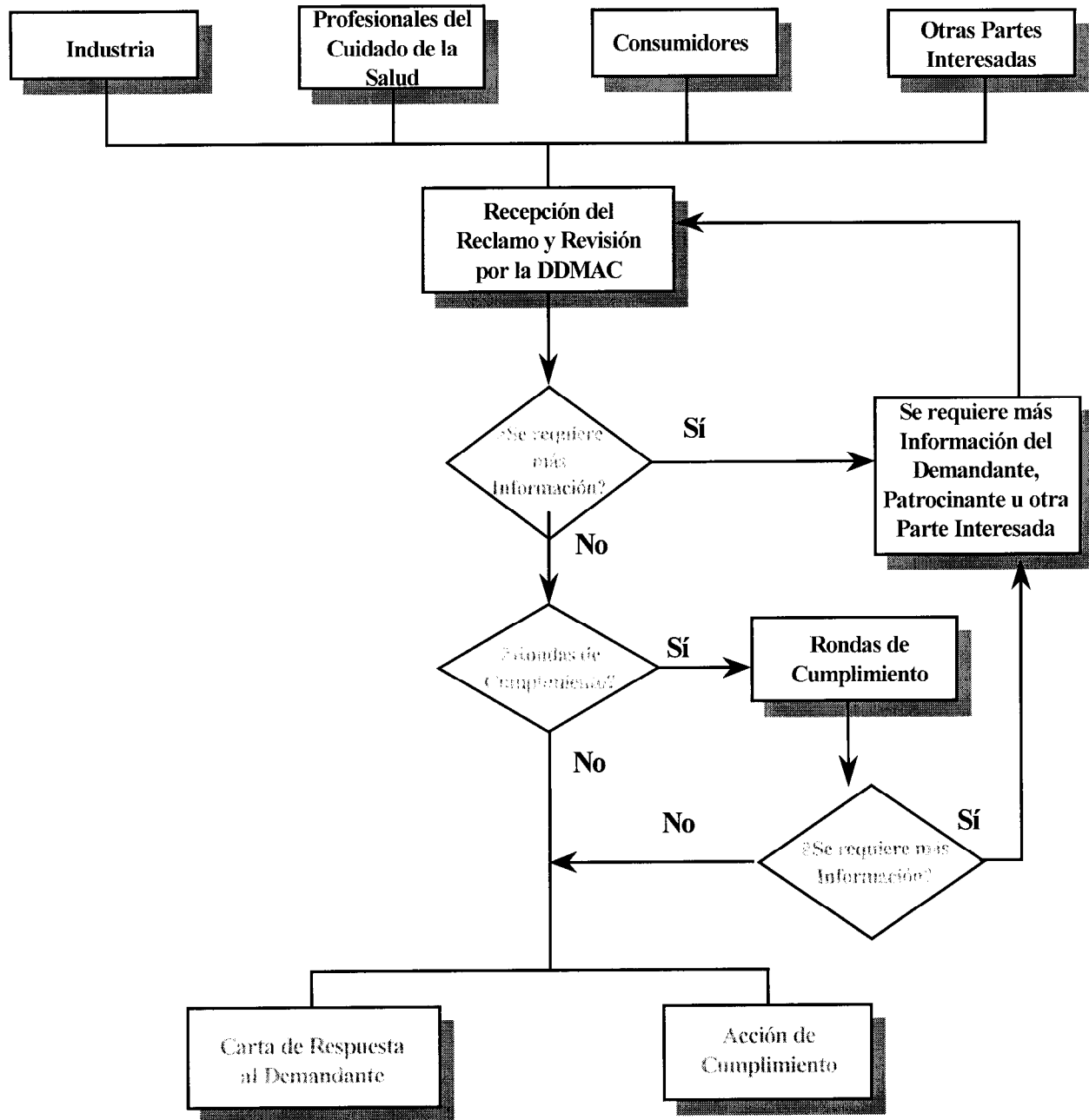
La FDA, en este caso a través de la DDMAC, emite una carta de advertencia a una empresa notificándole que a su criterio una o más piezas o prácticas promocionales violan la ley. Si la empresa no adopta medidas apropiadas e inmediatas como lo pide la carta para corregir la violación, pueden producirse otras acciones de cumplimiento sin otro aviso previo.

El Director del Departamento de DDMAC remite las cartas de advertencia con el acuerdo de los funcionarios que corresponda del Centro para Evaluación e Investigación de Fármacos. Las empresas tienen 15 días hábiles para responder a la carta de advertencia. Las cartas de advertencia se exhiben el mismo día de su emisión en la Oficina de Libertad de Información de la FDA - Office of Freedom of Information .

Otras Acciones de Cumplimiento

Otras acciones posibles de cumplimiento incluyen revocaciones/anulaciones , embargos, decomisos, interdicciones, detención administrativa y demanda penal.

Proceso de Evaluación del Material de Promoción (Reclamos)



Definición de Publicidad y Etiquetado

P. ¿Qué es la publicidad para fármacos de prescripción?

La cláusula 21 CFR 202.1(l)1 declara que en la Sección 502(n) de *Food, Drug, and Cosmetic Act* (FD&C) se incluyen los anuncios en revistas, publicaciones periódicas y diarios; y la transmisión por medio radiales y televisivos, o servicios publicitarios telefónicos. Esta no es una lista completa de los anuncios publicitarios sujetos a reglamentación. Por ejemplo, la FDA rige también los anuncios transmitidos por solicitantes de ventas, programas de computación, fax, o tableros electrónicos de publicidad.

P. ¿Qué datos debe incluir el aviso publicitario de un fármaco de prescripción?

Según la sección 502(n) de la Ley de FD&C, los avisos deben incluir: el nombre autorizado, la marca comercial (si existe), la fórmula que muestre cuantitativamente cada ingrediente, y un resumen sobre los efectos colaterales, contraindicaciones y valor terapéutico. El resumen se detalla en 21 CFR 202.1(e)(1).

P. ¿Existen excepciones en el reglamento de publicidad?

Sí, existen algunas excepción pero sólo en lo que se refiere a la obligación de proporcionar una declaración cierta sobre el resumen que exige la cláusula 21 CFR 202.1(e)(1). La cláusula 21 CFR 202.1(e)(2) enumera los avisos exceptuados

1. Avisos de Refuerzo o Mantenimiento - En los avisos de mantenimiento se destaca el nombre del medicamento pero no se incluyen indicaciones farmacéuticas para el uso del producto, u otra representación. Este tipo de anuncios contiene el nombre de propiedad del fármaco y el nombre establecido de cada ingrediente activo. Pueden también contener otros datos limitados, como nombre del fabricante, precio, o forma farmacéutica.

La excepción no se aplica a productos que tengan una advertencia en recuadro negro en la etiqueta aprobada del fármaco.

2. Los avisos de Fármacos de Venta a Granel - para promover la venta del fármaco mediante anuncios en el paquete del fármaco a granel para procesar, elaborar, etiquetar o reenvasar y que nada dicen de la seguridad o eficacia terapéutica del fármaco.

3. Los avisos de Fármacos para Preparados Farmacéuticos de Prescripción - para promover la venta de un fármaco a emplear como un producto químico de prescripción u otra preparación a realizar por farmacéuticos profesionales.

P. ¿Qué es el etiquetado?

La Sección 201(m) de la Ley de FD&C declara que "etiquetado" significa todas las etiquetas y todo material escrito, impreso o gráfico que acompaña al artículo en cuestión".

La reglamentación ofrece ejemplos de etiquetas en la cláusula 21 CFR 202.1(l)(2):

Se reconoce como "etiquetado" según la definición de la sección 201(m) de la Ley de FD&C", a todos los "Folletos, panfletos, piezas postales, pequeñas muestras del producto, tarjetas, boletines, calendarios, listas de precio, catálogos, cartas, películas, filmínas, tiras, transparencias, grabaciones, exposiciones, literatura y reimpressiones, y piezas similares de material auditivo, visual o impreso que describan un medicamento y sus referencias publicadas (por ejemplo, Physician's Desk Reference) para el uso de médicos, farmacéuticos o enfermeras, que contiene información del fármaco provista por el fabricante, fraccionador, o distribuidor del fármaco y que se difunden por o en nombre de su fabricante, fraccionador, o distribuidor.

P. ¿Qué debe incluir la etiqueta?

La etiqueta debe incluir el nombre establecido, nombre de propiedad (si existe), instrucciones adecuadas para el uso y advertencias. La FDA considera que la etiqueta aprobada de un producto, que a veces contiene toda la información de la prescripción, debe incluir las instrucciones adecuadas para su uso y las advertencias correspondientes.

P. ¿Hay excepciones en los requisitos para el etiquetado?

Sí. Según la definición de la cláusula 21 CFR 201.100(f), la etiqueta de un "Refuerzo" se exime de los requisitos de llevar instrucciones de uso, recomendaciones farmacéuticas y advertencias. Este tipo de etiqueta destaca solamente el nombre del medicamento. Puede contener sólo el nombre de propiedad del fármaco, el nombre establecido de cada ingrediente activo y la declaración cuantitativa de los ingredientes, la formula farmacéutica, el contenido del envase, el precio y otros datos limitados.

La excepción no se aplica a productos que llevan advertencias enmarcadas en un recuadro en negro impreso en su etiqueta aprobada.

Investigaciones sobre el Etiquetado

El Departamento de Comercialización de Fármacos, Publicidad y Comunicaciones (DDMAC) del CDER lleva a cabo una investigación para mejorar el diseño y el formato de las etiquetas de los fármacos de prescripción y de venta libre.

- ! En cooperación con la Oficina del Director del CDER, la DDMAC estudia la manera de mejorar la información impresa en las etiquetas, mediante la evaluación del formato de la etiqueta profesional.

- ! La DDMAC está trabajando con el Departamento de Fármacos de Venta Libre para crear y ensayar formatos de etiquetas de este tipo de fármacos (la información que aparece en el envase o la caja).

Información y Educación del Paciente

El Departamento de Comercialización de Fármacos, Publicidad y Comunicaciones del CDER conduce y vigila la investigación sobre los factores que pueden influir o mejorar el uso de fármacos por parte de los consumidores, pacientes y profesionales de la salud.

- C Objetivo 12.8 para "Gente Sana en el Año 2000": Este objetivo apunta a: "Llevar al menos a un 75% la proporción de personas que reciben información útil, oral o escrita, de quienes les recetan o preparan nuevos medicamentos". Las dos aproximaciones de la FDA para influir en las iniciativas del sector privado son: (1) La identificación de objetivos de rendimiento en cuanto al volumen y la calidad de la información distribuida, y (2) Estudio y experimentación de medios para mejorar la comunicación con los pacientes sobre los fármacos recetados.

- C Guía de Medicación: El 24 de agosto de 1995 se publicó una norma propuesta para los requisitos de la Guía de Medicación. La norma propuesta estaba destinada a aumentar la difusión de la información escrita sobre fármacos recetados que fuera útil a pacientes ambulatorios que reciben este tipo de medicación. La FDA considera que esa información debe tener amplia difusión y ser de calidad suficiente para promover el buen uso de los fármacos de prescripción. La FDA propuso pautas de rendimiento para definir los niveles aceptables de distribución y calidad de la información. Para cumplir con las pautas de distribución de la información para el paciente, la FDA propuso que para el año 2000, al menos el 75% de las personas que reciban nuevas recetas, reciba también información escrita adecuada. Este objetivo está inspirado en el informe del Servicio de Salud Público "Gente Sana en el Año 2000". Además, la FDA propuso que, para esa fecha, al menos el 95% de las personas que reciban fármacos nuevos de prescripción reciba también la información escrita adecuada.

- C En febrero de 1996 se llevó a cabo una reunión pública para tratar las normas para la Guía de Medicación. En agosto de 1996, el Congreso aprobó una ley que exige que el sector privado tenga la oportunidad de desarrollar un plan aceptable al Ministerio de Salud y Servicios Sociales (DHHS), para alcanzar las metas fijadas en la norma propuesta en la Guía de Medicación. El 13 de diciembre de 1996, el comité directivo del sector privado presentó su plan para lograr estas metas. El Secretario de DHHS aceptó el plan el 13 de enero de 1997. La FDA continuará evaluando los progresos hacia este objetivo y ayudando al sector privado a alcanzarlos en los plazos previstos.

- C Encuestas para Asesoramiento sobre Fármacos de Prescripción: Se han seguido las tendencias del suministro de información sobre fármacos de prescripción a través de encuestas periódicas entre personas que hayan adquirido recientemente en la farmacia un medicamento nuevo recetado. Se realizó este tipo de encuestas en todo el país en 1982, 1984, 1992 y 1994. Se emplearon los datos recogidos para apoyar las reglamentaciones propuestas y las iniciativas del sector privado para mejorar la calidad y el volumen de la

información sobre los medicamentos. La recopilación de datos de la encuesta de 1996 ha finalizado hace poco tiempo, y su análisis está en marcha.

- C Salud de la Mujer: Se ha iniciado un estudio para investigar las diferentes reacciones de hombres y mujeres ante la presentación de información sobre los riesgos y beneficios de los medicamentos. La Oficina de Administración y Presupuesto (Office of Management and Budget - OMB) acaba de aprobar un cuestionario para evaluar estos datos. La Oficina de la Salud de la Mujer (Office of Women's Health) está gestionando fondos para llevar a cabo las investigaciones. Al analizar la diferencia en respuestas de hombres y mujeres en cuanto a la información sobre riesgos y beneficios, el objetivo es encontrar el modo de presentar la etiqueta con un texto que sea útil y valioso para todos los pacientes.
- C Etiquetado de Fármacos de Venta Libre: Se están planificando estudios para evaluar las nuevas propuestas de formato y texto para las etiquetas de Fármacos de Venta Libre. En la actualidad, se están desarrollando estudios de grupo.

Desarrollo de Políticas y Pautas para el Asesoramiento a la Industria

El Departamento de Comercialización de Fármacos, Publicidad y Comunicaciones (DDMAC) del CDER elabora pautas para la industria con respecto a la publicidad de los fármacos con prescripción y a los problemas de las etiquetas promocionales. El Departamento celebra además reuniones con representantes de la industria y otras partes interesadas para tratar temas emergentes, como la publicidad radiotelevisiva, avisos directos al consumidor y por Internet, y el valor que se atribuye a la promoción publicitaria en función al rendimiento económico y a la calidad de vida. La DDMAC comunica su interpretación de las reglamentaciones a la industria a través de documentos-guía que se publican en el Registro Federal y están a disposición del público en la World Wide Webb y en el Departamento de Información sobre Fármacos, Administración de Comunicaciones, HFD-210, CDER.

En cuanto al asesoramiento sobre un fármaco específica o clase terapéutica, la DDMAC trabaja con el departamento de evaluación de fármacos nuevos que corresponde, para asegurar que las inquietudes de esa división sean correctamente tratadas.

Algunas Políticas y Asesoramientos Actualmente en Desarrollo

- Ⓒ ***Evaluación de Pautas de Asesoramiento Anteriores*** - La DDMAC está revisando todos los asesoramientos brindados desde 1970 para determinar si las pautas están o no obsoletas o si necesitan evaluación. El Registro Federal explicará los cambios en una serie de avisos y dará al público la oportunidad de expresar su opinión.
- Ⓒ ***Publicidad y Promoción Directa al Consumidor*** - En conexión con otras oficinas de la FDA, la DDMAC está estudiando si la publicidad actual y la reglamentación para las etiquetas, para la promoción dirigida al consumidor deben continuar en vigencia o si se deben cambiar los requisitos para este tipo de promoción.
- Ⓒ ***Promoción en el Internet*** - Como parte de un grupo de trabajo de la FDA, la DDMAC está formulando una política que determinará la forma de presentar los anuncios y la promoción de productos reglamentados por la FDA en el Internet.
- Ⓒ ***Promoción en Planes de Asistencia Médica Prepaga*** - La DDMAC está elaborando políticas respecto a la comercialización farmacéutica, reclamos fármacoeconómicos e intercambio de información en el ámbito de la asistencia médica prepaga.
- Ⓒ ***Anuncios Publicitarios sobre Calidad de Vida*** - La DDMAC está formulando una política sobre los valores que se atribuye a los fármacos en las etiquetas y en la publicidad, y su repercusión de en la calidad de vida.

Control de la Industria Farmacéutica

El control que ejerce el gobierno sobre la industria farmacéutica se clasifica generalmente en las categorías de preaprobación y postaprobación. En su mayoría, los compuestos terapéuticamente importantes que se hoy se venden son materia de una solicitud de nueva farmaco (NDA) y de solicitudes abreviadas de fármacos nuevos (ANDAs). Las gestiones de preaprobación, basadas en estas detalladas solicitudes, apuntan a garantizar la seguridad y el valor terapéutico del fármaco antes de su comercialización. El Centro para Evaluación de Fármacos e Investigación (CDER) es la organización de la FDA responsable de la evaluación y aprobación de los fármacos . Antes de la aprobación, la FDA puede inspeccionar y verificar las instalaciones de desarrollo, el planeamiento de la producción, los estudios clínicos, los comités de evaluación institucional y los laboratorios donde se hayan realizado los estudios de la farmaco con animales.

Después que el farmaco se aprueba y comercializa, la FDA emplea diferentes mecanismos para asegurar que los fabricantes cumplan con los términos y las condiciones de aprobación descritas en la solicitud, y que el farmaco se elabore de una manera uniforme y controlada. Esto se cumple mediante inspecciones imprevistas y periódicas de las instalaciones de producción y control, por investigadores de campo y analistas de la FDA. Los profesionales inspectores representan a la Oficina de Asuntos Reglamentarios de la FDA (Office of Regulatory Affairs - ORA) que tiene veintidós oficinas de distrito y muchas más delegaciones en todo el país.

La ley federal Food, Drug, and Cosmetic Act Federal (Ley de FD&C) otorga la autoridad legal para realizar las inspecciones y tener acceso a fábricas, vehículos, grupo, registros, procesos y controles necesarios para determinar que la producción de fármacos se cumpla en conformidad con las reglamentaciones que tienen fuerza legal. Estas reglamentaciones, las Buenas Prácticas de Fabricación Vigentes para Productos Farmacéuticos Terminados, están contenidas en la Parte 211 del Título 21 del U.S. Code of Federal Regulations (Código de Reglamentaciones Federales de EE.UU.). Este instrumento contiene normas obligatorias para Organización y Personal; Edificios e Instalaciones; Grupo; Componentes, Envases y Cierres; Control de Procesos y Producción; Envase y Etiquetas; Distribución; Laboratorio; e Informes y Registros.

Las normas son muy generales y se aplican a una amplia gama de formas farmacéuticas de medicamentos, desde ungüentos, tópicos y cremas hasta soluciones inyectables y artículos oftálmicos estériles. No obstante, son suficientemente específicos para exigir: la prueba de cada lote para verificar que cumpla las especificaciones antes de su liberación; la fabricación según una fórmula y un proceso maestros; la validación de todos los procesos de control y fabricación; investigación de fallas y reclamos; evaluación anual de los productos; un programa de prueba para asegurar la estabilidad del producto durante el plazo declarado en la etiqueta, y la prueba de sus componentes e ingredientes.

Con frecuencia los investigadores de la FDA utilizan además información procedente de diversos sistemas de vigilancia de mercados para ayudar a identificar problemas de fabricación o de control. Los reclamos de los consumidores, las notas al MedWatch, las Alertas de Campo de NDA, el Sistema de Información de la Calidad de los fármacos y los Informes de Experiencia Adversas con Fármacos son algunos de los sistemas que usan las unidades epidemiológicas de la FDA para

identificar los problemas de los medicamentos. Los investigadores de la FDA también tienen acceso a diversas instalaciones de análisis de vanguardia en todo el país. Estos laboratorios confirman presuntos problemas químicos, físicos y microbiológicos en los productos farmacéuticos; comprueban y desarrollan métodos analíticos, y conducen estudios e investigaciones.

Este sistema de reglamentación ha evolucionado con la industria farmacéutica atravesando numerosas crisis y obstáculos. La FDA recibe con beneplácito el diálogo con otros órganos normativos, organizaciones de la industria, el Congreso y el público para mejorar la eficiencia de sus procedimientos reglamentarios y administrativos.

Para obtener más información, dirigirse a la Oficina de Cumplimiento, Departamento de Control de Fabricación y Calidad del Producto (Division of Manufacturing and Product Quality o MPQ) al (301) 594-0093, o la Oficina del Comisionado, Oficina de Asuntos Reglamentarios (Office of the Commissioner, Office of Regulatory Affairs) al (301)443-6230. También se puede visitar la Página de la DMPQ en [CGMP Web Page](#) o ver la Oficina de Cumplimiento del Informe Anual de 1996.

Temas Relacionados a las Pautas de Interés del CDER

- C [Principios Generales de Validación de Procesos](#)
- C [Fabricación, Procesamiento o Suspensión de Ingredientes Farmacéuticos Activos](#)
- C [Archivos Maestros de Fármacos](#)

Otros Documentos de Interés

- C [Enmiendas a las Partes 505, 501\(a\)\(2\)\(B\) y 704 de la Food, Drug, and Cosmetic Act Federal](#)
- C [Parte de 21 CFR 211 - Buenas Prácticas de Fabricación Vigentes para Productos Farmacéuticos Terminados](#)
- C [Manual de Políticas y Procedimientos 4732.1 del CDER - Proceso de Evaluación de Establecimientos \(borrador\)](#)
- C [Manual de Orientación del Programa de Cumplimiento 7346.832, 7346.843, 7356.002, 7356.020](#)

Errores de Medicación

Los errores de medicación causan al menos una muerte por día y lesionan aproximadamente a 1,3 millón de personas por año los Estados Unidos. Los accidentes de esta naturaleza pueden ocurrir en cualquiera de las etapas del sistema de distribución:

- Ⓒ prescripción
- Ⓒ reenvasamiento
- Ⓒ distribución
- Ⓒ administración, o
- Ⓒ monitoreo

Las causas comunes de los errores son, entre otras:

- Ⓒ insuficiente comunicación,
- Ⓒ ambigüedad en el nombre de los productos, en las instrucciones para empleo, en las abreviaturas médicas, en la redacción, o en la escritura;
- Ⓒ malas técnicas o procedimientos,
- Ⓒ mal uso por parte del paciente por no haber comprendido las instrucciones para el uso del producto.

Además las tensiones cotidianas, la falta de conocimiento del producto o de destreza, o la similitud del envase o la etiqueta de un producto pueden causar o contribuir a que se cometa un error, concreto o potencial.

Los informes de errores de medicación empezaron a llegar al CDER en enero de 1992, cuando la Farmacopea de los EE.UU (USP) comenzó a remitir informes a la FDA. En junio de 1992 se formó el Subcomité de Errores de Medicación para evaluar y recomendar la acción adecuada sobre estos informes. En noviembre de 1993, la FDA inició la evaluación y codificación de los informes de MedWatch sobre errores de medicación, y anunció públicamente que los médicos y otros profesionales de la salud podían informar los errores de medicación directamente a la FDA a través del programa MedWatch.

Las responsabilidades de CDER no acaban al determinar la seguridad y el valor terapéutico de un medicamento. Interesa también al Centro asegurar que los fármacos que aprueba sean bien empleadas. Para ello trata de identificar y evitar los nombres de propiedad que puedan crear problemas con la prescripción, adquisición, o administración del producto. Debido a la crítica importancia de la pronta identificación de un nombre de propiedad que pueda ser causa de confusión, el CDER revisa los nombres propuestos antes de aprobar la solicitud de una nueva farmaco, tarea del Comité de Nomenclatura y Etiquetado.

El enfoque del CDER respecto a los errores de medicación es el siguiente:

- Ⓒ Impedir errores de medicación antes de la aprobación de un fármaco;
- Ⓒ Después de la aprobación, evaluar, vigilar y tomar medidas adecuadas con los informes de errores de medicación;
- Ⓒ Transmitir y actualizar la información a los profesionales de la salud; y
- Ⓒ Compartir la información con organizaciones externas que participan en la prevención de los errores de medicación.

Para más información, ver:

- Ⓒ Federal Food, Drug and Cosmetic Act, Enmienda de la Sección 502 (e)
- Ⓒ Code of Federal Regulations 21 CFR 201.10 (c); 201.56(b); y 299,4
- Ⓒ Normas para la prevención de errores de medicación de la American Society of Health System Pharmacists (ASHP), 1993

Escasez de Fármacos

Es política de la FDA tratar de impedir o de aliviar la escasez de productos médicos necesarios. La "molestia" del paciente no es la única ni suficiente razón para clasificar un producto como necesidad médica. Sin embargo, la escasez de fármacos puede estar relacionada con alguno de los siguientes factores:

- C cambios en la producción, criterios de comercialización y cambios o aumento en los patrones de uso de fármacos antiguos, y otros factores;
- C cambios en la producción que conducen a la escasez de fármacos y pueden ser causados por una suspensión voluntaria o por acciones reglamentarias de la FDA;
- C escasez de materias primas (nacionales y extranjeras), brotes de enfermedades no anticipadas ni previstas, y cambios en la demanda del producto;
- C productos de fuentes únicas o circunstancias en que un fabricante tiene el monopolio del mercado;
- C escasez concreta o potencial de un medicamento; y
- C se considera que un producto es medicamento necesario o una necesidad médica, si se emplea para tratar o impedir una grave enfermedad o problema de salud y no hay otra fuente disponible de ese producto ni fármaco alternativa reconocida por el personal médico que la sustituya.

El Centro ha creado procedimientos para evaluar las situaciones de escasez de fármacos a fin de que se activen inmediatamente las medidas necesarias. Estos procedimientos apuntan a desarrollar la capacidad de enfrentar los problemas que pueden surgir de la escasez de un fármaco, valorar su posible repercusión en la salud pública y proponer un plan para resolverlos.

Notificación de Escasez de Medicamentos

El CDER recibe informes externos sobre escasez de fármaco a través de distintos medios. Uno de ellos es el Sistema de Escasez de Fármaco que mantiene el Sistema de Notificación de Calidad de Fármacos del Centro (Drug Quality Reporting System). El DQRS es el medio de ingreso preferido de los consumidores que informan la escasez de un fármaco. Otra fuente de información es la Oficina de Asuntos de la Salud de la FDA, punto focal para presentación de estos informes por los profesionales de la salud.

Cuando se recibe un informe de escasez de un medicamento se establecen contactos con el fabricante, los proveedores, los distribuidores, con la organización de campo de la FDA y con el personal correspondiente del Centro, para averiguar si la escasez se debe a dificultades de producción o de distribución. La mayoría de los reclamos son problemas simples de distribución, que se resuelven con facilidad. El personal de la FDA ha contribuido a identificar y resolver escasez de fármacos específicos para la tuberculosis, antibióticos, antihipertensivos e insulínicos.

Para más información sobre el Sistema de Escasez de Medicamentos, dirigirse al Departamento de Cumplimiento y Control de Fármacos de Prescripción, Oficina de Cumplimiento en el teléfono 594-0101 o ver el Informe Anual de 1995.

Notificación de Inequivalencia Terapéutica

Durante el transcurso de los últimos diez años, el Centro para Evaluación de Fármacos e Investigación de la FDA ha recibido cada vez más informes de fármacos que no producen efectos terapéuticos en los pacientes, porque el producto no tiene simplemente ningún efecto, o porque es tóxico. Estos problemas se atribuyen por lo general a cambios en las marcas de los medicamentos.

Por consiguiente, en Sept. 14, 1988, la FDA creó el Comité Coordinador de Acción sobre Inequivalencias Terapéuticas (TIACC), dentro del CDER, para identificar y evaluar los informes de fracasos terapéuticos y toxicidad que podrían indicar que un producto no es equivalente a otro producto similar. El comité también tiene un mecanismo para el seguimiento de los informes de inequivalencia terapéutica, y según las circunstancias, emprender una investigación en gran escala sobre el problema.

Una vez que se identifica la inequivalencia de un producto, el TIACC puede adoptar varias medidas, entre otras:

- Ⓒ Retirar del mercado los productos inequivalentes;
- Ⓒ Evaluar y cambiar la clasificación de las equivalencias terapéuticas del producto;
- Ⓒ Recomendar que un producto antiguo sea objeto de una solicitud de nuevo fármaco y se someta al trámite de aprobación;
- Ⓒ Ensayar y valorar la relación de disolución con bioequivalencia;
- Ⓒ Recomendar las especificaciones apropiadas de disolución de ciertos fármacos terapéuticos, y;
- Ⓒ Evaluar el perfil de toxicidad de las soluciones inyectables y ordenar los controles que corresponda.

Para más información, ver Registro Federal, Sept. 14, 1988, No. 88N-0254.

Comunicación con el CDER

Uno de los objetivos principales del CDER es el de trabajar en colaboración con la industria, la comunidad académica y otras entidades para mejorar el desarrollo de los fármacos y su proceso de evaluación. El CDER se esfuerza además por ofrecer a los consumidores y a los profesionales de la salud toda información sobre fármacos que constituya un aporte importante en beneficio de la salud pública. Los títulos que aparecen a continuación presentan un panorama general de los medios para comunicarse con el CDER.

!	Información al Consumidor y la Industria.....	74
!	Correspondencia con la Industria Reglamentada.....	76
!	Videoconferencias.....	77
!	Mediador del CDER.....	78

Información al Consumidor y la Industria

El Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos de la FDA tiene la finalidad de asegurar que toda persona que de alguna manera participe o que dependa de la excelencia de la reglamentación de los fármacos tenga la información necesaria para desarrollar, revisar, comercializar, dispensar, prescribir o emplear fármacos que sean eficaces y confiables.

Para mejorar el sistema de comunicaciones en este proceso, el Centro creó la Oficina de Capacitación y Comunicaciones del Departamento de Administración de Comunicaciones (DCM). Este Departamento tiene la tarea de mejorar el intercambio de información, la planificación de comunicaciones estratégicas y la creación de productos de comunicación e iniciativas.

La DCM se ocupa asegurar que representantes de la industria farmacéutica, profesionales de la salud, funcionarios del gobierno y consumidores tengan acceso directo y fácil a la información y conozcan el proceso de reglamentación de los fármacos, sus riesgos y sus beneficios.

Todas estas personas o entidades pueden solicitar información sobre fármacos específicas, documentos-guía, publicaciones u otra información, como puede ser la descripción del proceso de aprobación de un fármaco.

Existen varias maneras para que consumidores y representantes de la industria se comuniquen u obtengan información confiable, vigente y actualizada del Centro.

- Ⓒ El método más fácil y más reciente para obtener información es la página del CDER en World Wide Webb en <http://www.fda.gov/cder>.
- Ⓒ Otro método fácil es el sistema de pedidos a través del sistema de fax del Centro, que contiene cientos de documentos para los consumidores, la industria, las oficinas públicas estatales y locales, y para representantes de gobiernos extranjeros. El número es 1-800-342-2722.
- Ⓒ Para averiguaciones más puntuales o más complejas sobre fármacos, llamar al (301) 827-4573 del Departamento de Información de Fármacos o haga clic aquí para escribir un mensaje por correo electrónico a dib@cderr.fda.gov.
- Ⓒ Para averiguaciones específicas de la industria, llamar al teléfono de Operaciones del Compendio CDER: (301) 594-0104.

Otras fuentes de información incluyen:

- Ⓒ la Oficina de Asuntos Públicos de la FDA al (301) 443-1130.

Los consumidores y los representantes de la industria también pueden dirigirse a:

- Ⓒ Mediador (Ombudsman) del CDER, Jim Morrison, (301) 594-5443;
- Ⓒ Personal de Información de Medwatch, FDA, (301) 827-6567;
- Ⓒ La Oficina de MedWatch de la FDA, 1-800-FDA-1088;
- Ⓒ Servicio de Información de Ensayos Clínicos del SIDA, 1-800-TRIALS-A o en World Webb en <http://www.actis.org>. [Nota: Este enlace le sacará fuera del sitio electrónico del CDER].

Correspondencia con la Industria Reglamentada

Existen varias maneras para que la industria reglamentada pueda comunicarse formal o informalmente para obtener información del Centro.

El Centro está poniendo gran cantidad de información a disposición de la industria reglamentada en la página del CDER en World Wide Web <http://www.fda.gov/cder>.

Para obtener información general sobre fármacos, se deben enviar solicitudes por correo al CDER, Departamento de Información de Farmaco (HFD-210), 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857. Se puede obtener información si se llama al teléfono (301) 827-4573. Asimismo, otro modo de comunicarse es utilizándola dirección electrónica: dib@cder.fda.gov.

Los comentarios o sugerencias particulares sobre las operaciones del CDER pueden enviarse al Mediador del CDER, James C. Morrison, Ombudsman/CDER (HFD-1), 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857; teléfono: (301) 594-5443; fax: (301) 594-5298 ó 594-6197.

Se pueden encontrar otras fuentes en el ***Quick Index to General Subjects of Interest Related to Drug Regulation*** - Índice Rápido de Temas de Interés General sobre la Reglamentación de los fármacos.

Videoconferencias

El Centro para Evaluación e Investigación de Fármacos de la FDA ha instalado un servicio de alta tecnología para realizar videoconferencias, mediante el cual se organizan comunicaciones con los empleados dentro de la organización, y también con representantes de la industria, consumidores, profesionales de la salud, comunidad académica y otros organismos del gobierno.

El servicio de videoconferencias del CDER posibilita la comunicación frente a frente de los participantes, al darles la oportunidad de oír, ver y participar "en vivo" de una conversación normal entre dos personas.

El sistema de videoconferencias se puede emplear para fines tan diversos como:

- Ⓒ transmitir un discurso para una audiencia que está en el extranjero desde las instalaciones de CDER;
- Ⓒ "asistir" a una reunión de una comisión que se lleva a cabo en otra ciudad;
- Ⓒ entrevistar a los candidatos a un empleo;
- Ⓒ "asistir" a una reunión de capacitación que se realiza en otra ciudad;
- Ⓒ celebrar una reunión para la evaluación de un producto con un departamento ubicado en otro edificio del CDER.

Actualmente el CDER tiene el sistema de videoconferencias en el edificio de Parklawn, Woodmont Office Complex II, y en el edificio Corporate Boulevard.

Para obtener más información sobre la capacidad del sistema de videoconferencias del Centro, o para programar un evento, llamar al teléfono de la Oficina de Capacitación y Comunicaciones de la FDA (301) 827-1243.

Mediador del CDER

El Mediador del Centro para Evaluación e Investigación es el encargado de recibir quejas, investigarlas y resolverlas, mediar en controversias, y aconsejar en problemas de trabajo y relaciones interpersonales. Asimismo es responsable de recibir y considerar comentarios procedentes del Centro y de fuentes externas sobre la eficacia de los programas y sobre los problemas que impiden el logro de los objetivos del CDER, o que estén en conflicto con sus principios operativos y sus valores. También debe asesorar al Director del Centro sugiriendo medidas correctivas.

Para más información, visitar la página sobre [Mediador \(Ombudsman\)](#) del CDER.

Para hablar con James C. Morrison, Ombudsman del CDER, llamar al teléfono (301) 594-5443 o por fax, (301) 594-5298 o (301) 594-6197.

Se puede enviar también correspondencia a:

Ombudsman del CDER (HFD-1)
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857

Otras Actividades

El CDER participa en muchas otras actividades importantes que contribuyen a cumplir su misión de asegurar que las fármacos efectivas estén al alcance de los ciudadanos estadounidenses. En la lista de tópicos que aparece a continuación se destacan algunas de ellas.

!	Fármacos Huérfanas	80
!	Registro y Listado de Fármacos	81
!	Evaluaciones Ambientales	83
!	Salud de la Mujer	84
!	Iniciativas Pediátricas del CDER	86
!	Conferencia Internacional sobre Armonización	89

Fármacos Huérfanos

La denominación de "Fármaco Huérfano" corresponde a un producto que se usa para tratar una enfermedad rara que afecta a menos de 200.000 estadounidenses. La Ley de Fármaco Huérfano se promulgó el 4 de enero de 1983. Desde su promulgación, se han manufacturado y puesto a la venta más de 100 fármacos huérfanos y otros productos biológicos.

El objetivo de la ley que rige los Fármacos Huérfanos es estimular la investigación, el desarrollo y la aprobación de productos para tratar enfermedades raras. Esta misión se cumple a través de varios mecanismos:

- Otorgar siete años de exclusividad de comercialización a los solicitantes de un fármaco aprobado con este tipo de fármaco.
- Conceder a los solicitantes incentivos impositivos sobre la investigación clínica en curso.
- La Oficina de Desarrollo de Fármacos Huérfanos de la FDA coordina el asesoramiento en la planificación de los estudios de investigación para solicitantes de fármacos para enfermedades raras. [Aviso: Este enlace le sacará fuera del sitio electrónico del CDER].
- La Oficina de Desarrollo de Productos Huérfanos sugiere también que los solicitantes trabajen con protocolos abiertos, permitiendo así que se puedan agregar pacientes a los estudios en curso.
- Otorgar subvenciones para solventar los costos que originan las pruebas clínicas durante el desarrollo de productos huérfanos.

Sistema de Registro y Listado de Fármacos

La FDA intentó poner en vigencia un inventario general con el listado de fármacos estableciendo dos programas voluntarios. Sin embargo, ambos programas *voluntarios* fracasaron. Para que el sistema fuese obligatorio, la FDA instituyó la Ley del Listado de Fármacos de 1972; reglamentación que está contenida en el **21 Code of Federal Regulations (CFR) Part 207**. La **21 CFR Part 207** establece las definiciones, los requisitos para el registro, y el listado de fármacos de la FDA. Con esta ley se reformó la Sección 510 del *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act*, y se definieron los siguientes términos aplicables:

- El término *Firma* se refiere a una empresa encargada de la fabricación, preparación, difusión, composición de preparados farmacéuticos o procesamiento de un medicamento.
- El término *Medicamento* se refiere a fármacos para uso humano, productos veterinarios y premezclas medicadas para alimentar animales que incluyan productos biológicos, pero no incluye sangre ni componentes hematológicos.
- El término *Fabricación y Procesamiento* se refiere al reenvasamiento o al cambio de envase, envoltura o etiquetado de todo envase externo de un medicamento en el proceso de distribución, desde el "fabricante" original hasta el consumidor final.

Normas de Registro

Las compañías deben registrar todos sus productos farmacéuticos (Fabricantes, Refraccionadores y Etiquetadores de productos nacionales y presentaciones para Solicitud de Fármacos nuevos de Uso Humano, Solicitud de Nuevas de Fármacos Veterinarias, Solicitud de Alimentos Medicados, Solicitud de Antibióticos y Solicitud de Licencias para Establecimientos de Elaboración de Productos Biológicos) estén o no destinados al comercio interestatal. Todos los distribuidores nacionales y las compañías extranjeras que importan fármacos en los Estados Unidos deben obtener un código de etiquetado y enumerar todos sus productos.

Requisitos para la Presentación del Listado

Se solicita a todas las compañías, salvo a las exceptuadas por ley, que presenten a la FDA la lista de sus productos farmacéuticos comercializados dentro de los 5 días posteriores a la fecha de iniciada la operación. Tienen la obligación de presentar la lista de sus productos farmacéuticos y actualizarla dos veces al año (junio y diciembre). La lista inicial de un producto y la actualización se hace en el formulario FDA 2657. Se permite que los fabricantes utilicen el formulario FDA 2658 para presentar la lista de productos para los distribuidores. A fin de ayudar las compañías con la actualización obligatoria del mes de junio, el Departamento de Gestión de Información del Producto les envía un Informe de Comprobación de Cumplimiento (CVR). El CVR se envía a todas las firmas que tienen al menos un producto de prescripción presentado a la FDA. La firma debe actualizar el CVR y devolverlo dentro de los 30 días.

Excepciones

Están exceptuadas del registro las farmacias, hospitales y consultorios que dispensan fármacos al por menor; los médicos autorizados que emplean fármacos exclusivamente para fines de su práctica profesional; y/o las personas que emplean fármacos sólo para sus necesidades profesionales y no para la venta. [Ver **21 CFR 207**]

Proceso de Registro

Para registrarse las firmas pueden obtener el Formulario FDA 2656, Formulario de Registro del Establecimiento de Fármacos, dentro de los 5 días a partir del inicio de la operación o de la presentación de una solicitud. Las firmas tienen la obligación de renovar su registro todos los años, completando y devolviendo el formulario FDA 2656E, Formulario de Registro Anual de Establecimiento de Fármacos dentro de 30 días después de haberlo recibido del Departamento de Gestión de Información del Producto.

¿s Información

Para ampliar la información, o para obtener copias de los Formularios FDA 2656, FDA 2656E, FDA 2657, FDA 2658 o el Drug Registration and Listing Instruction Booklet, May 1996 - Folleto de Instrucciones sobre Registro y Listado de Fármacos (mayo de 1996), consulte la Sección de Administración de la Información de Productos del CDER, Departamento de Administración de Bases de Datos, HFD-58, teléfono (301)594-1086.

Evaluaciones Ambientales

La Ley Nacional de Política Ambiental de 1969 (NEPA) establece que todos los organismos federales deben medir el efecto de sus actividades sobre el medio ambiente, y asegurar que el público afectado o interesado esté al tanto de los análisis ambientales. La **Guidance for Industry for the Submission of an Environmental Assessment** del CDER ofrece información detallada sobre diversos temas relacionados con la preparación y presentación de las evaluaciones ambientales (EAs).

En el CDER, el acatamiento a la NEPA se mide por la parte correspondiente a las EAs (evaluaciones ambientales) de la solicitud de fármacos. Esta sección trata sobre las consecuencias ambientales del uso y la eliminación de los fármacos por parte del consumidor. Sin embargo, como se aprueban muchas fármacos cuya aprobación no representa probables efectos ambientales importantes, el CDER ha previsto solicitudes (EAs) abreviadas para ciertas circunstancias, y excluido ciertas categorías de actividades. La FDA ha revisado sus reglamentos referentes a la NEPA en la cláusula **21 CFR Part 25**, y ha propuesto mejorar su eficiencia en la implementación de esta ley y reducir el número de EAs aumentando el número de categorías aplicables exceptuadas. El aviso de la norma propuesta se publicó en el Registro Federal del 3 de abril de 1996.

Temas Vinculados a la Salud de la Mujer

El CDER apoya decididamente las actividades referentes a la salud de la mujer a través del Subcomité de la Salud de la Mujer del Comité Coordinador de Política Médica del CDER.

De especial importancia entre estos proyectos es el Grupo de Trabajo de la FDA sobre el Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Embarazadas, que administra y copreside el CDER. Este grupo de estudio fue organizado para revisar las etiquetas de productos farmacéuticos para embarazadas y explorar modos para se podría presentar la información sobre categorías a los clínicos, evaluadores y otras partes interesadas de la mejor manera en beneficio del público usuario. El objetivo a largo plazo es determinar de qué modo contribuye la información de toxicología animal en los datos de importancia clínica. La tarea principal de este grupo es la de reevaluar la Categoría "C". Debido al enfoque tradicional de la FDA, la mayoría de los fármacos se han ubicado en de esta categoría, lo que da lugar a la creencia errónea que hay pocas fármacos que puedan administrarse con seguridad a las mujeres de edad reproductiva.

Otros proyectos sobre la salud de la mujer en los que participa el CDER son: el Grupo de Trabajo sobre Registro de Embarazos, la Encuesta sobre el Uso de Fármacos durante el Embarazo y la nueva evaluación del reglamento del Comité de Evaluación Institucional para fomentar estudios que incluyan mujeres con posibilidad reproductiva y cuestiones de bioequivalencia relacionados con el género.

En octubre de 1996 la revista FDA Consumer, órgano oficial de la FDA, publicó un artículo sobre la Oficina de la Salud de la Mujer titulado "*Inside FDA: Office of Women's Health*". Esta Oficina de la FDA mantiene un sitio en Webb, con información sobre una amplia gama de temas relacionados con la salud de la mujer. [Nota: Estos dos enlaces le llevarán fuera del sitio electrónico del CDER]. La página se vincula también con muchas otras fuentes dentro y fuera de la FDA, que brindan información de interés sobre temas afines.

Etiquetado de Productos Farmacéuticos de "Categoría C" y Embarazo

La FDA instituyó un Grupo de Estudio sobre el Etiquetado de Productos Farmacéuticos y Embarazo para revisar la información que se incluye en las etiquetas sobre los riesgos en el embarazo y en el feto, y para buscar la mejor manera de presentar la información a clínicos, evaluadores y otras partes interesadas, a fin de ofrecer la mayor utilidad posible al público. La meta a largo plazo es determinar cómo contribuye la información de toxicología animal con la información clínicamente valiosa. Una de las tareas principales de este grupo es la reevaluación de la categoría "C". Las normas específicas para contenido y formato de la etiqueta de fármacos de prescripción para seres humanos declara lo siguiente:

Categoría C de Embarazo: Si los estudios de reproducción animal han revelado efectos adversos sobre el feto, si no existen estudios adecuados y bien controlados en seres humanos y si los beneficios del uso del fármaco en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus riesgos posibles, la etiqueta debe declarar: "Categoría C de Embarazo. (Nombre del fármaco) ha demostrado teratogenicidad (o que produce efectos embriocidas u otros efectos adversos) en (nombre de la especie de animal) cuando ha sido administrado en dosis equivalentes a (x) veces la dosificación para seres humanos. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. (El nombre de farmaco) sólo debe emplearse durante el embarazo si su posible beneficio justifica el riesgo posible del feto". La etiqueta debe contener una descripción de los estudios realizados en animales. Si no existen estudios de reproducción animal ni estudios adecuados y bien controlados en seres humanos, la etiqueta debe poner de manifiesto: "Categoría C de Embarazo. No se han realizado estudios de reproducción animal con (nombre del fármaco). Se desconoce además si (nombre de farmaco) puede causar efectos adversos en el feto cuando se lo administra a una mujer embarazada o afectar su capacidad reproductiva. (Nombre de farmaco) debe administrarse a mujeres embarazadas sólo cuando sea claramente necesario". La etiqueta debe contener una descripción de todos los datos disponibles sobre los efectos del fármaco en el crecimiento posterior, desarrollo y maduración funcional del niño.

Iniciativas Pediátricas del CDER

El CDER participa activamente en iniciativas tendientes a promover la salud de los niños. Esto se realiza principalmente a través del Subcomité de Pediatría del Comité Coordinador de Política Médica del CDER. El Subcomité de Pediatría está encargado de aportar asesoramiento experto y promover el desarrollo de fármacos en la población pediátrica. A continuación se presenta una lista de iniciativas del Subcomité de Pediatría.

Reglamentos para el Uso Pediátrico

- C El 12 de diciembre de 1994, la FDA publicó una reglamentación final, como resultado de la evaluación de la subsección de uso pediátrico vigente, de las normas profesionales para etiquetado de fármacos de prescripción que incrementa la posibilidad de incluir la información sobre uso de un fármaco en la población pediátrica. La nueva reglamentación permite el empleo de las pruebas de eficacia en adultos como base para deducir que un fármaco tiene efectos terapéuticos en la población pediátrica si el curso de la enfermedad y los efectos del fármaco son suficientemente similares en los adultos y la población pediátrica como para permitir la extrapolación. Para determinar la dosis adecuada, es habitual que se solicite información adicional que apoye el uso pediátrico (como datos de farmacocinética, de seguridad, o de farmacodinamia).

- C El 15 de agosto de 1997, la FDA publicó la propuesta de una norma por la cual se exigiría a los fabricantes la evaluación de la seguridad y eficacia de fármacos y productos biológicos nuevos para pacientes pediátricos. Con el reglamento de 1994 se simplificaron los datos pediátricos obligatorios a fin de alentar a los fabricantes a presentarlos voluntariamente para su evaluación. Sin embargo, se están aprobando aún diversas fármacos nuevas sin la información sobre el modo de empleo en niños. Además de aplicarse a los fármacos nuevas, la norma propuesta se aplicaría también a muchas otras fármacos ya aprobadas y en uso en la actualidad. En cuanto a fármacos ya comercializadas, esta norma codificaría la autoridad de la FDA para que, en caso de necesidad, pueda exigir que los fabricantes realicen estudios que confirmen el carácter de uso pediátrico en las indicaciones de su etiqueta aprobada.

Guía para la Industria - En marzo de 1996 la FDA publicó una guía para la industria, "*The Content and Format for Pediatric Use Supplements*". Esta guía brinda información sobre el contenido y formato de los suplementos de uso pediátrico presentados en respuesta a la reglamentación final de diciembre de 1994.

Encuesta sobre Fármacos de Uso Pediátrico - El CDER ha obtenido información sobre los fármacos ya aprobadas, que se emplean con mayor frecuencia en la población pediátrica ambulatoria y no tienen la etiqueta pediátrica adecuada. Ha enviado cartas a los solicitantes comerciales identificados

en la encuesta, solicitándoles establezcan contacto con la FDA para tratar lo referente a su intención de presentar un suplemento de uso pediátrico en la etiqueta.

Comunicación con la Industria - El CDER ha comenzado a enfocar la población pediátrica en todos los aspectos del desarrollo clínico de los fármacos , y ha identificado oportunidades claves para discutir con los patrocinantes comerciales los planes para el desarrollo pediátrico de un fármaco:

- Pre-IND y reuniones de presentación de Pre-IND
- Presentación inicial de IND
- Informe anual de IND
- Conclusión de la reunión de la Fase 2
- Presentación de IND a un comité asesor de fármacos de la FDA
- Reunión Pre-NDA
- Presentación de NDA y reunión a los 45 días de la presentación a la FDA
- Presentación de NDA a un comité asesor de fármacos de la FDA

Página de Pediatría - El CDER y el Centro para Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER) han revisado la página de pediatría y extenderán su aplicación a todos los suplementos de eficacia/NDAs/PLAs/PMAs aplicables a todas las cartas de respuesta para tomar una acción. La página de pediatría resume la situación de los estudios pediátricos en el momento en que se decide actuar sobre una solicitud. En el presente este recurso sólo se emplea en la aprobación de nuevas entidades moleculares. CDER está ahora en el proceso de implantar un sistema de seguimiento para la página de pediatría.

Guías Pediátricas Revisadas - El CDER revisará la guía de 1977 "*General Consideration for the Clinical Evaluation of Drugs in Infants and Children*" para reflejar los cambios ocurridos en el desarrollo de los fármacos , considerando los estudios previos de la población pediátrica durante la evaluación clínica de los medicamentos, y la extrapolación de los datos tomados en adultos.

Unidades de Investigación en Farmacología Pediátrica (PPRU) - El CDER colabora con las PPRU en lo referente al desarrollo y conducción de estudios clínicos y farmacocinéticos de fármacos en la población pediátrica. En este sentido, ha propuesto ensayos clínicos en fármacos o formulaciones pediátricas específicas sin auspicio comercial.

Guía Farmacocinética - El CDER y el CBER han redactado una guía de orientación para la industria, "*General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies*". El documento sirve de guía para los investigadores interesados en realizar estudios farmacocinéticos en la población pediátrica. Actualmente, el documento está sometido a la evaluación del Centro.

Grupo Pediátrico de Respuesta Rápida - Se ha creado un grupo de trabajo para ayudar a los evaluadores de temas pediátricos con el criterio de día-por-día. El grupo está formado por 4 ó 5 miembros rotativos del Subcomité de Pediatría; los miembros son voluntarios y rotan cada 3 meses. El grupo aporta su experiencia a la tarea de los evaluadores en temas referentes al desarrollo de fármacos pediátricos, y trata de responder a las consultas en un plazo razonable (entre 1 y 2 semanas).

Informe de Uso Pediátrico Periódico de una NDA - EL CDER está en proceso de modificar las normas para los informes periódicos de Postcomercialización sobre efectos adversos. Los informes deberán incluir la edad del paciente y el diagnóstico que motivó la prescripción del fármaco, haciendo hincapié en la población pediátrica (21 CFR 314.80) y en los informes anuales de la NDA. Esta propuesta se armonizará con la guía sobre eficacia de la Conferencia Internacional titulada "*Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs*" para evitar la superposición o repetición de requisitos.

"Conferencia Internacional sobre Armonización"

El CDER, juntamente con el Centro para Evaluación de Productos Biológicos e Investigación (CBER), es un activo participante de la "Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano" (ICH).

Este emprendimiento único es un esfuerzo cooperativo entre las autoridades que legislan los fármacos y las innovadoras organizaciones empresariales de productos farmacéuticos de la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos para evitar la duplicación de los estudios que se realizan durante la investigación y el desarrollo de los fármacos nuevos.

Mediante la armonización de las normas y especificaciones técnicas que rigen la aprobación de fármacos para uso humano dentro de los países participantes, los miembros de la ICH tratan de encontrar el mejor aprovechamiento de los recursos humanos, animales y materiales y de eliminar las demoras en disponibilidad de los fármacos nuevas, manteniendo mientras tanto la calidad, seguridad y eficacia de los fármacos reglamentados.

La información sobre esta iniciativa internacional se puede leer en la Página de [la ICH](#) en World Wide Webb [Aviso: Este enlace le sacará fuera del sitio electrónico del CDER]. La Secretaría de la ICH mantiene la información electrónica y se responsabiliza de su exactitud. Además, la Oficina de Capacitación y Comunicación del CDER, a través de su Departamento de Información de Medicamentos, ofrece una lista de los [documentos-guía vigentes de la ICH](#). Al abrir esta página, busque la sección titulada ***International Conference on Harmonization***. Asimismo en un futuro próximo aparecerá en Internet más información sobre muchas otras actividades internacionales de la FDA.

Personal del CDER

El Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos es una comunidad de científicos, profesionales y personal de apoyo, consagrada a la tarea de asegurar la calidad de los fármacos a que accede el público estadounidense. A continuación, la lista de enlaces electrónicos (en formato PDF) sobre la organización del CDER y los puntos clave de comunicación interna.

- ℄ Oficina del Director del Centro
- ℄ Oficina de Gestión de Revisiones
- ℄ Oficina de Ciencia Farmacéutica

También...

- ℄ Organigrama del CDER
- ℄ Índice Rápido a Temas de Interés General sobre la Reglamentación de Fármacos - Contactos para consultar temas específicos de IND/NDA.
- ℄ Lista del Personal Superior del CDER
- ℄ Lista del Personal del CDER (en orden alfabético)
- ℄ Lista del Personal de la DHHS (mantenido por la DHHS)
- ℄ Lista de Fascículos del CDER