

## Reporte de Evento Adverso para una Inmunoglobulina: Investigación y Acciones de la FDA

### DIAPOSITIVA 1

Esta presentación tratará sobre actividades en la Rama de Revisión Clínica (Clinical Review Branch) y la División de Hematología (Division of Hematology) de la Oficina de Investigación y Revisión Hematológica (Office of Blood Research and Review) en el Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (Center for Biologics Evaluation and Research).

La División de Hematología regula un amplio espectro de productos, incluyendo desde inmunoglobulinas hasta sustitutos sanguíneos. Esta presentación presentará un ejemplo de cómo la FDA le da seguimiento al reporte de un evento adverso, específicamente, un evento adverso grave o SAE, por sus siglas en inglés, todas las acciones e investigaciones que se llevan a cabo, y cuáles son los próximos pasos. El ejemplo específico es para un producto de inmunoglobulina.

### DIAPOSITIVA 2

¿Cómo se entera la FDA sobre un evento adverso grave que ha ocurrido después de que el producto es aprobado? Existen varias formas, donde la primera es un reporte MedWatch. Hay reportes MedWatch disponibles para todos los tipos de productos regulados por la FDA: productos biológicos, fármacos, dispositivos, productos celulares y de tejidos, y también productos nutricionales y cosméticos. La información sobre cómo hacer un reporte está disponible en la página de Internet que se muestra en la diapositiva.

Sin embargo, las vacunas tienen un sistema de reporte diferente llamado Sistema de Reporte de Eventos Adversos en Vacunas (Vaccines Adverse Event Reporting System, o “VAERS”). Vea el sitio de Internet para acceso al proceso de reporte de VAERS.

El reporte MedWatch lo puede presentar el fabricante del producto mismo directamente a la FDA. El fabricante se entera del evento adverso del campo – es decir, los médicos, investigadores, y fabricantes lo reportan a la FDA. O, los reportes pueden venir directamente de los médicos. También puede tratarse de una simple llamada telefónica a la oficina de información de la FDA, o puede darse por medio de reportes de la literatura médica. Muy frecuentemente, la FDA revisa los reportes de la literatura médica para encontrar eventos adversos cumulativos, y a partir de allí adopta las acciones necesarias.

### DIAPOSITIVA 3

Un evento adverso grave es un evento que ha sido asociado con la muerte, con amenaza de vida, una admisión hospitalaria o una prolongación de la hospitalización, una discapacidad, una anomalía congénita, y un evento que requiere de intervención, ya sea quirúrgica o médica, para evitar un impedimento o daño permanente. En la mayoría de los casos, estos se evalúan en relación con el producto.

### DIAPOSITIVA 4

Aquí hay algunos ejemplos de eventos adversos graves que han sido reportados al CBER relacionados con la inmunoglobulina intravenosa, o IGIV

Reacciones alérgicas graves. La mayoría relacionadas con uno o más lotes específicos. En esos casos, cuando se ha encontrado la relación, la FDA ha retirado, o ha pedido a la compañía que retire voluntariamente esos lotes

Otro evento que ha sido vinculado con la IGIV es la falla renal. A fin de minimizar el riesgo, la FDA ha introducido un recuadro negro de advertencia en todas las etiquetas de IGIV, alertando a los médicos del vínculo entre la sacarosa en la IGIV y la falla renal. Además, los riesgos de falla renal vinculados con la IGIV se publicaron en el MMWR, el artículo con reportes semanales de morbosidad y mortalidad publicado por los CDC.

Un reporte relativamente reciente relacionado con la IGIV e incluido en el recuadro negro de advertencia es la interferencia con el monitoreo de la glucosa en la sangre ocasionada por productos de IGIV, específicamente aquellos que contienen maltosa en su formulación. Esto ha conducido a correcciones en los prospectos del paquete, y a una publicación del evento por parte de la FDA en forma de una carta dirigida a los Proveedores de Atención de la Salud, alertando a los médicos sobre esta interferencia.

La hemólisis intravascular asociada con el producto Anti-D WinRho también ha conllevado a una corrección en la sección de advertencias y precauciones del prospecto del paquete, al igual que a una “Carta a Proveedores de Atención de la Salud” publicada en el sitio Web de la FDA.

#### DIAPOSITIVA 5

Hablemos de las acciones o investigaciones que siguen cuando la FDA recibe un reporte. Para decidir si se trata en realidad de un evento adverso grave o no, la FDA intenta reunir toda la información médica detallada lo más pronto posible. Luego se toman las decisiones sobre si es indicado tomar acción inmediata para la seguridad de los pacientes – en otras palabras, si la FDA tiene que emitir un retiro de ese producto del mercado.

El recuadro negro de advertencia no ocurre de inmediato. Las negociaciones que afectan el cambio del prospecto del paquete toman tiempo.

#### DIAPOSITIVA 6

Las acciones posteriores se basan en los datos recibidos y generados. La primera acción es evitar o mejorar el SAE reportado. Esto puede abordarse de la siguiente manera:

Primero, con comunicaciones sobre el riesgo, en forma de una página de evento de la FDA, donde se publique una Carta a Proveedores de Atención de la Salud, destacando el riesgo o evento adverso;

Segundo, presentando los temas de inquietud relacionados con la seguridad en un foro público, como en presentaciones del Comité Asesor de Productos Sanguíneos; y

Tercero, publicando el tema de inquietud relacionado con la seguridad. En 2006, la FDA publicó en *Transfusion Medicine* un informe sobre datos cumulativos de seguridad sobre IGIVs. Estos se recolectaron a partir de informes de literatura. Esa publicación también conllevó a correcciones en el prospecto del paquete de todos las IGIVs.

Algunas veces la FDA también presenta esto a grupos interesados y organizaciones profesionales, como por ejemplo la Fundación de Deficiencia Inmunológica (Immune Deficiency Foundation, "IDF"). El retiro de un lote específico, especialmente cuando se reportó una reacción alérgica, [u] otros retiros previos, pudieron deberse a desviaciones de fabricación. Un ejemplo es con Albuminar y PlasmaPlex, que ocurrió cuando se detectó una sepsis debido a contaminación de las ampollas. En ese caso, todos los lotes fueron retirados porque hubo una desviación de fabricación.

#### DIAPOSITIVA 7

Para esta presentación, el caso de estudio ejemplo es de VIH vinculado con RhoD cuando se administró a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática o PTI. La Oficina de Bioestadística y Epidemiología (Office of Biostatistics and Epidemiology, o "OBE") del CBER recibió un reporte por correo electrónico sobre un caso de hemólisis en un paciente que recibió IGIV para una indicación de PTI. Este correo electrónico se reenvió al especialista en el producto.

#### DIAPOSITIVA 8

Tras recibir ese correo electrónico, se realizó una investigación. Una vez recibido el reporte, el CBER llamó al médico para obtener más información, ya que el primer reporte no contenía toda la información relevante.

El CBER obtuvo información sobre el número de lote de IGIV, detalles clínicos, y la dosis que el paciente recibió.

Luego el CBER llamó al fabricante para solicitar los resultados de las pruebas para el lote implicado – en otras palabras, si el lote había satisfecho o no las especificaciones para el suero Anti-A, Anti-B y Anti-D – y también solicitó otros informes de SAE del lote implicado. Tanto la OBE como la alta gerencia del CBER y el Equipo de Seguridad Hematológica fueron notificados.

#### DIAPOSITIVA 9

Basándose en la información ahora reunida, el CBER determinó que la hemólisis estuvo temporalmente vinculada con el tratamiento con IGIV, y todos los parámetros de laboratorio mostraron evidencia de hemólisis.

Las pruebas de liberación de lotes proporcionadas por el fabricante mostraron que todas las especificaciones para suero Anti-A, B y D estuvieron bien dentro de las especificaciones. La hemólisis se enumera como un evento adverso en el prospecto del paquete de IGIV. Por lo tanto, basándose en la evaluación preliminar, el CBER concluyó que no se indicaba un retiro del lote en ese momento.

### DIAPOSITIVA 10

Mientras tanto, el CBER estaba reuniendo información adicional de las bases de datos de la FDA sobre si casos adicionales de hemólisis habían sido presentados a la FDA, y si ellos estaban todos relacionados con el lote que este paciente había recibido. Se descubrió que no había un grupo de casos relacionados con el lote reportado al fabricante o a la FDA para este lote.

La FDA examinó el producto en laboratorios por suero Anti-A, Anti-B y Anti-D, y concordó con que satisfacía las especificaciones de lo que el fabricante había reportado.

Se obtuvo información adicional de los expedientes médicos del paciente. Este paciente había recibido un segundo producto experimental de anticuerpo, el cual podría haber contenido anticuerpos Anti-RBC. El paciente también había recibido dosis más altas de IGIV que las recomendadas en el prospecto del paquete.

### DIAPOSITIVA 11

Otros análisis mostraron que el paciente con hemólisis había recibido dos productos de anticuerpos, pero ambos se encontraban dentro de las especificaciones. En ambos casos, el prospecto del paquete incluía a la hemólisis como un posible efecto secundario, pero ninguno de los productos presentó ningún otro caso de hemólisis reportado para el lote usado en este paciente.

La FDA concluyó que es posible que la combinación de los tratamientos predispusiera a este paciente a la hemólisis, o que el paciente tenía una causa o riesgo subyacentes que pudo haber precipitado la hemólisis.

### DIAPOSITIVA 12

Se asoció la hemólisis debido al uso de los dos productos en este paciente, el Producto 1 y el Producto 2.

Recuerden, el Producto 2 era un producto experimental o de investigación. Por lo tanto, no se indicaba un retiro del lote. La FDA y los fabricantes acordaron continuar monitoreando muy de cerca estos lotes específicos para detectar cualquier evento hemolítico adicional. Se mejoró la sección de advertencias y precauciones en el prospecto del paquete, resaltando los factores de riesgo que pueden conllevar a la hemólisis en pacientes que reciben IGIV para una indicación de PTI.

### DIAPOSITIVA 13

Mientras se investiga un SAE obtenido después de que el producto ha sido lanzado al mercado, los puntos de evaluación más importantes son los siguientes:

Uno, obtener los números de lotes del producto,

Dos, obtener eventos de ese lote, reportados ya sea a los reguladores o a la industria, ya que es posible que no siempre sean idénticos.

Tres, obtener información de parte de los fabricantes sobre los últimos resultados de pruebas, o sobre si han ocurrido desviaciones de fabricación.

Cuatro, verificar la información del paciente. Recuerden que cualquier verificación verbal, por teléfono, podría estar incompleta o no haber sido bien comunicada, los informes escritos podrían estar incompletos, y los expedientes médicos son probablemente los más completos, aunque obtener expedientes médicos podría tomar tiempo.

Cinco, de ser posible, verificar los resultados de la prueba del producto.

#### DIPOSITIVA 14

A fin de decidir qué acción tomar, se forma un equipo consistente de un grupo de reguladores especializados. Se necesita de una acción temprana para identificar el lote y obtener la información del paciente. La FDA obtiene la mayor cantidad de información del paciente posible. Esta decisión podrá revisarse con base en cualquier información nueva que se vuelva disponible durante la investigación.

La FDA analiza la causa raíz del SAE siempre que sea posible.

#### DIPOSITIVA 15

El equipo que evalúa los reportes de eventos adversos consiste de revisores médicos, revisores de producto, los epidemiólogos y evaluadores de seguridad de la OBE, y los revisores de la Oficina de Cumplimiento y Calidad de los Productos Biológicos (Office of Compliance and Biologics Quality).

#### DIPOSITIVA 16

Una iniciativa del CBER para obtener esta información rápidamente, evaluarla y, de ser necesario, alertar rápidamente a la comunidad médica sobre cualquier SAE, fue el establecimiento de un Equipo de Seguridad Hematológica en 2006.

La meta de este equipo es formalizar los procedimientos operativos centrales, establecer roles y responsabilidades en el manejo de los asuntos de seguridad hematológica, y mejorar las comunicaciones internas y externas tan pronto y tan eficientemente como sea posible.

#### DIPOSITIVA 17

Los objetivos de este equipo son:

Mejorar las respuestas del CBER a los problemas de seguridad hematológica por medio de colaboraciones definidas entre oficinas, lo cual crea una mayor sensibilidad a las señales de seguridad.

Mejorar el valor de la información de seguridad y ampliar el acceso del público y la industria regulada a la información.

Y finalmente, aunque no menos significativamente, mejorar la evaluación de alcance externo y comunicación de riesgos.

#### DIAPPOSITIVA 18

El Equipo de Seguridad Hematológica coordina una investigación y las respuestas para los problemas de seguridad identificados; coordina una investigación de las posibles escaseces de sangre y productos sanguíneos que pudieran ocurrir debido a ciertos cambios de manufactura, a reportes de eventos adversos, o a reportes de estabilidad reducida; y luego busca las vías regulatorias para evitar las escaseces.

#### DIAPPOSITIVA 19

Esta diapositiva revisa algunos de los acrónimos usados en esta presentación.

#### Diapositiva 20

Esto concluye la presentación,

"Un Estudio de Caso - Reporte de Evento Adverso para una Inmunoglobulina: Investigación y Acciones de la FDA".

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