

Programa de Monitoreo de Investigaciones Biológicas del CBER: Inspecciones Clínicas y No Clínicas

DIAPPOSITIVA 1

Esta presentación abarcará el Monitoreo de Investigaciones Biológicas, abreviado como BIMO, por sus siglas en ingles, en el Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, o CBER, por sus siglas en inglés.

El término “clínico(a)” se refiere a estudios en sujetos humanos. Los requisitos para llevar a cabo investigaciones clínicas también se conocen como Buenas Prácticas Clínicas, o BPC. El término “no clínico(a)” se refiere a estudios en animales o en cultivos de tejidos que se usan para evaluar la seguridad antes de probar los productos en seres humanos. Los reglamentos para laboratorios no clínicos se conocen como Buenas Prácticas de Laboratorio, o BPL.

DIAPPOSITIVA 2

El BIMO es un programa de la agencia. Por lo tanto, todos los centros de productos de la sede de la FDA tienen personal de BIMO que trabajan con el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y/o Buenas Prácticas de Laboratorio.

El programa BIMO tiene tres objetivos: asegurar que se protejan los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos de investigación humanos; determinar la exactitud y confiabilidad de los datos de ensayos clínicos; y determinar el cumplimiento con los reglamentos de la FDA durante las inspecciones.

La FDA tiene grupos coordinadores para asegurar que todas las partes de la FDA estén ejecutando el cumplimiento con las BPC y las BPL de la misma manera. Además, la FDA cuenta con comités transversales que desarrollan políticas de BPC y BPL para la agencia.

DIAPPOSITIVA 3

Las inspecciones BIMO de la FDA incluyen lo siguiente: primero, los investigadores clínicos que llevan a cabo los ensayos clínicos. La mayoría de las inspecciones de BPC en la FDA son de investigadores clínicos. Segundo, la FDA también realiza inspecciones de patrocinadores, monitores, y los contratistas que ellos contratan. La mayoría de estas inspecciones se basan en quejas o inquietudes de parte de revisores de la FDA, quejas externas a la FDA, o de problemas encontrados durante otras inspecciones. Tercero, la FDA también realiza inspecciones de las Juntas Institucionales de Revisión, que son similares a los Comités Independientes de Ética que se ven en otros países. Y finalmente, cuarto, la FDA inspecciona los laboratorios no clínicos que llevan a cabo análisis en animales o en los sistemas de cultivo de tejidos.

Estos estudios se realizan para evaluar la seguridad, antes de que la FDA permita que se usen productos experimentales en seres humanos.

Los investigadores de la FDA siguen un Programa de Cumplimiento para cada una de estas categorías de inspecciones. Un programa de cumplimiento es una lista de instrucciones paso por paso a seguir por los investigadores de campo de la FDA durante una inspección.

Hay un programa de cumplimiento por cada una de las cuatro áreas indicadas en esta diapositiva. Si desea leerlos, el enlace del sitio de Internet se encuentra al final de esta presentación.

DIAPOSITIVA 4

Las próximas diapositivas explicarán los tipos de trabajo que la División de Monitoreo de Investigaciones Biológicas desempeña para el CBER.

Una función muy importante es que la división coordina las inspecciones para verificar los datos que los patrocinadores han presentado en una solicitud de comercialización. Para algunas quejas, el CBER podría hacer que un revisor de producto o un revisor médico participen en una inspección para darle un vistazo a datos técnicos específicos.

DIAPOSITIVA 5

El personal de BIMO del CBER escribe las solicitudes de asignación de inspecciones. Las inspecciones son realizadas por las Oficinas locales de Distrito de la FDA. El personal de BIMO del Centro escribe las asignaciones de inspección y llevan a cabo las actividades de seguimiento. Las inspecciones son realizadas por investigadores de la Oficina local de Asuntos Reguladores de la FDA.

Para las solicitudes de comercialización, el CBER normalmente inspecciona de tres a cinco sitios de investigación clínica para evaluar si los sitios siguieron el protocolo del estudio. Durante la inspección, la FDA verifica los datos finales de seguridad crítica y eficacia que el patrocinador presentó en la solicitud de comercialización. Sin embargo, a veces esas primeras inspecciones pueden dar pie a preguntas sobre cómo se realizó el estudio completo, por lo que la FDA podría agregar inspecciones adicionales. Ha habido hasta 15 ó más inspecciones para una sola solicitud, incluyendo inspecciones del patrocinador y los contratistas, para tratar de entender el alcance de los problemas en un estudio.

DIAPOSITIVA 6

Las asignaciones de inspección incluyen una descripción del producto, y explica las metas del protocolo del estudio. La división incluye esta información a fin de que los investigadores de la FDA tengan un buen entendimiento del estudio. Las asignaciones también incluyen preguntas específicas escritas con contribuciones del comité de revisión para la solicitud.

Por ejemplo, podría haber inquietudes específicas sobre los datos de un sitio en particular, o preguntas sobre un aspecto técnico en particular del estudio. Las asignaciones tienen copias de los datos de los sitios de estudio seleccionados, y la FDA compara esos datos con los registros de estudio del propio sitio. Los datos verificados son listados de los datos para cada tema, no datos combinados o calculados.

DIAPOSITIVA 7

A la FDA frecuentemente le preguntan cómo selecciona los sitios a inspeccionar. Ello se basa en una serie de factores. La distribución de los sujetos es importante. La FDA típicamente irá a los sitios más grandes, pero también observará para ver si hay algo sobre un sitio en particular que sobresale o es poco usual.

En ciertas áreas de producto específicas o para algunas enfermedades raras, podrá haber unos pocos investigadores clínicos inspeccionados varias veces. Si la FDA tiene un historial reciente de inspección que muestra que un investigador se encontraba recientemente en cumplimiento, entonces se seleccionarán investigadores que no han sido investigados, aun si hay números menores de sujetos inscritos en ese sitio. La revisión de la solicitud podría mostrar que un sitio inscribió a sujetos no elegibles, o que hubo un índice alto de violaciones al protocolo. Estos son también sitios que la FDA podría elegir inspeccionar.

Hay planes para trabajar con los estadísticos para identificar sitios que o bien puedan tener un mayor índice de eficacia, o que reportaron menos eventos adversos que otros sitios. El Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos de la FDA está piloteando esta herramienta estadística basada en el riesgo.

DIAPOSITIVA 8

El personal de BIMO del CBER mira la lista de violaciones al protocolo para investigadores que han tenido problemas realizando el estudio. Cuando la información está disponible, el CBER trata de reconstruir el plan de aleatorización para ver si los sitios siguieron el plan. Eso se está volviendo más difícil ahora que los patrocinadores están usando software centralizados de aleatorización automatizada, pero aun es posible para algunos de los estudios en fases tempranas.

Una de las áreas donde se pueden encontrar problemas es cuando un patrocinador permite que el investigador clínico supervise muchos otros sitios satélites. El CBER ha visto a investigadores clínicos que supervisan 20 ó 30, y hasta 50 clínicas satélite que inscriben a individuos bajo el nombre de ese investigador. La preocupación de la FDA es que el investigador podría no estar en capacidad de supervisar adecuadamente el estudio.

En algunas circunstancias, se sabe que una Oficina de Distrito local de la FDA está trabajando con un asunto de la más alta prioridad, por lo que el CBER toma eso en cuenta cuando decide qué sitios clínicos inspeccionar.

El CBER está realizando más inspecciones internacionales.

DIAPOSITIVA 9

Durante una inspección de una solicitud de comercialización, como una Solicitud de Licencia para Productos Biológicos o una Solicitud de Aprobación Previa al Lanzamiento al Mercado para un dispositivo médico, la FDA revisa los datos que fueron presentados con la solicitud y los compara con los registros médicos y otros registros en el sitio.

Afortunadamente, la mayoría de las veces esos datos coinciden. Pero si no lo hacen, entonces la FDA debe averiguar por qué no. ¿Hubo algún problema con el sistema de computación o con la forma en que el personal ingresó los datos al sistema de computación? Es importante explicar por qué puede haber discrepancias, porque la FDA desea saber que el sistema usado para capturar los datos era adecuado.

Una vez, la FDA halló una situación donde un contratista que se suponía debía gestionar los datos en realidad corrompió el estudio por completo. Durante la verificación de los datos durante una inspección, la FDA busca señales que pudieran mostrar problemas con el desempeño del sistema de ensayo clínico en vez de simplemente eventos locales aislados.

DIPOSITIVA 10

Este diagrama les muestra el cronograma del Centro para revisar una solicitud de licencia biológica estándar, o BLA, por sus siglas en inglés. Los hitos enumerados por encima de la línea blanca son los hitos del Centro. El Centro tiene 10 meses para revisar una solicitud estándar, ó 6 meses para una solicitud prioritaria. Las solicitudes de aprobación previas al lanzamiento al mercado para dispositivos tienen un plazo límite de revisión de 6 meses.

Las actividades de Monitoreo de Investigaciones Biológicas se muestran debajo de la línea. El revisor de BIMO es un miembro del comité de revisión de la solicitud, por lo que el revisor participa en reuniones con el patrocinador antes de presentar la solicitud.

El BIMO del CBER emite asignaciones de inspección poco después de que el comité presenta la solicitud. La Oficina local de Distrito de la FDA programa y lleva a cabo las inspecciones de verificación de datos clínicos, y luego envía los informes de inspección de regreso al Centro en la brevedad posible.

Si una inspección descubre algo que es causa de alarma, el BIMO del CBER notifica al resto del comité de revisión y evalúa si los problemas son específicos del sitio, o si los problemas podrían impactar a otros sitios o al estudio completo. Esto podría resultar en llamadas telefónicas al patrocinador para obtener más información.

DIPOSITIVA 11

Una vez culminada la inspección se evalúan los problemas encontrados. La mayor parte de las veces, los problemas son pequeños. Sin embargo, cuando hay muchos problemas, o problemas potencialmente graves, el CBER evalúa el significado y la posible extensión e impacto de los problemas.

Primero, el CBER evalúa si los datos son confiables y fidedignos, y por lo tanto, impactan directamente los datos que la FDA está revisando.

Segundo, el CBER evalúa si los problemas eran problemas aislados a un solo sitio, o si hubo un defecto en la gestión en todo el estudio.

Además, el CBER verifica si el patrocinador reportó estos problemas en la solicitud. Si el patrocinador no reportó estos problemas, el Centro pedirá que el patrocinador dé una explicación. Esto podría resultar en inquietudes sobre la integridad de los datos que fueron presentados para esa solicitud.

Si se observan problemas significativos en el sitio clínico, es importante saber qué otros estudios están siendo realizados o fueron realizados allí. Es posible que haya un patrón de problemas que impactan cada estudio en el sitio.

Por ejemplo, si el CBER se entera de que un contratista en particular contribuyó a las violaciones del protocolo en un sitio, es razonable que la FDA concluya que esos problemas o prácticas podrán ocasionar problemas similares en otros sitios. En un caso como estos, la FDA daría seguimiento con una inspección del contratista en sitios adicionales, y del patrocinador.

DIAPOSITIVA 12

La división de Monitoreo de Investigaciones Biológicas del CBER también solicita inspecciones de ensayos clínicos en curso, normalmente en las Fases 1 y 2. Éstas se conocen como inspecciones de “vigilancia”.

DIAPOSITIVA 13

El CBER comenzó este tipo de inspecciones hace más de 10 años, luego de la muerte de un sujeto en un estudio de terapia genética. Desde entonces, el programa de vigilancia se ha expandido para cubrir todas las categorías de productos experimentales del CBER. Estas inspecciones por lo general se enfocan en un tipo específico de producto o población de estudio.

Por ejemplo, en años recientes el CBER seleccionó estudios que inscribían a sujetos pediátricos, o a tipos específicos de vacunas contra la influenza como área de enfoque. Igualmente, en años recientes el CBER inspeccionó a varios investigadores patrocinadores que realizan estudios en múltiples sitios, porque se ha hallado en el pasado que algunos de estos patrocinadores no realizan el monitoreo requerido de los otros sitios.

Las inspecciones de vigilancia son normalmente cortas – de dos a tres días. El enfoque es en los registros de dos o tres sujetos, para asegurar que eran elegibles para el estudio, y para ver si el investigador clínico está siguiendo el protocolo. No hay auditoría de datos en estas inspecciones, porque los estudios aún están en curso, no se han presentado datos a la FDA, y el estudio por lo general aún es ciego.

DIAPOSITIVA 14

El grupo de BIMO también investiga quejas relacionadas con productos experimentales o de investigación y juntas institucionales de revisión, o IRBs por sus siglas en inglés.

DIAPOSITIVA 15

El personal de BIMO del CBER recibe quejas de cualquier persona que pudiera estar involucrada en la realización, gestión, o participación en ensayos clínicos. Estas quejas pueden venir primero a la sede de la FDA, o una de las Oficinas locales de Distrito de la FDA. El BIMO las recibe por correo electrónico, teléfono, y cartas. Algunas son anónimas.

Las juntas institucionales de revisión de los EE.UU. están legalmente obligadas a reportar cuando suspenden o concluyen un estudio, y los patrocinadores también están en la obligación de reportar cuando dan por finalizada la participación de un investigador clínico. El BIMO del CBER maneja estas notificaciones de la misma forma que otras quejas.

A veces las quejas son muy generales o vagas, por lo que podría no haber suficiente información para permitir que el CBER lleve a cabo una inspección. A veces el CBER ni siquiera sabrá qué tipo de producto está involucrado en la queja, por lo que se desconoce cuál Centro de la FDA debería involucrarse. Algunas quejas son muy específicas, y muestran que las personas tienen conocimiento de las operaciones de la institución. A veces hay empleados actuales o ex empleados que renuncian o cuyos empleos fueron rescindidos.

Si el CBER tiene la oportunidad de hablar con la persona, se reúne tanta información como sea posible. Cuando el CBER puede hablar con la persona que presenta la queja, el personal les agradece por informar a la FDA sobre los problemas, y los anima a decir más o incluso a enviar copias de documentos, si es posible, para ayudar a enfocar la inspección.

DIAPOSITIVA 16

El BIMO del CBER también realiza inspecciones basadas en información recibida del personal de la FDA. Éstos son ejemplos de remisiones recibidas de otros empleados del CBER.

Por ejemplo, varias veces al año, se reciben reportes de farmacólogos del CBER de que un estudio tenía un problema o que el informe del estudio es deficiente. Ellos se preguntan cómo un laboratorio en particular puede encontrarse conforme con los Reglamentos de Buenas Prácticas de Laboratorio para laboratorios no clínicos. Estos reglamentos se encuentran en el Título 21 del Código de Reglamentos Federales, Parte 58.

En un caso, un revisor de productos de la FDA que se encontraba asistiendo a una conferencia, vio una presentación de un afiche para un producto que requeriría, pero que no tenía, una Solicitud de Nuevo Fármaco Experimental, o IND, por sus siglas en inglés. La FDA realizó una inspección y envió una carta de advertencia al investigador por no contar con una IND para la investigación.

DIAPOSITIVA 17

El BIMO del CBER realiza inspecciones de sistemas de calidad para Laboratorios No Clínicos que llevan a cabo estudios de BPL.

DIAPOSITIVA 18

La mayoría de las inspecciones más recientes de BPL realizadas por el CBER se han basado en remisiones o quejas de la FDA, y varias han dado como resultado acciones relacionadas con la conformidad o el cumplimiento, incluyendo cartas de advertencia

DIAPOSITIVA 19

Existen varias opciones para tomar acciones para lograr la conformidad con los reglamentos de Buenas Prácticas Clínicas y Buenas Prácticas de Laboratorio. Parte de esta información repetirá lo que puede haber escuchado en otras presentaciones.

DIAPOSITIVA 20

El investigador de la FDA o el equipo de inspección redacta el informe y lo presenta al personal de Monitoreo de Investigaciones Biológicas del Centro. El personal de BIMO revisa el informe, decide qué acciones correctivas son necesarias, y clasifica la inspección de acuerdo con estas tres categorías: uno, “no se indica ninguna acción”, o NAI, por sus siglas en inglés; dos, “se indica acción voluntaria”, o VAI, por sus siglas en inglés; o tres, “se indica acción oficial”, o OAI, por sus siglas en inglés.

Estas tres clasificaciones aplican a todas las inspecciones de la FDA en todas las áreas de productos. En las próximas dos diapositivas, veremos las posibles acciones para aquellas inspecciones clasificadas como OAI.

DIAPOSITIVA 21

Esta diapositiva enumera las posibles acciones para la parte inspeccionada. Esto podría significar el investigador clínico, un patrocinador o contratista, una junta institucional de revisión, o un laboratorio no clínico.

La acción más común es una carta de advertencia. Las cartas de advertencia indican las violaciones a los reglamentos de la FDA, no orientaciones, y solicita una respuesta dentro de 15 días. Estas cartas se publican en la página de Internet de la FDA.

Un caso mucho menos común es que la FDA puede iniciar un proceso para descalificar a un investigador clínico. Esto quiere decir que la FDA tiene la intención de prohibir que el investigador participe en ensayos clínicos de productos experimentales o de investigación. La carta que inicia el proceso se encuentra disponible en el sitio de Internet de la FDA. Mientras el procedimiento aun está en progreso, el investigador todavía puede realizar estudios. La FDA no iniciará la descalificación de un investigador clínico fuera de los Estados Unidos.

Los reglamentos también permiten a la FDA descalificar a juntas institucionales de revisión. Sin embargo, la agencia aun no ha hecho eso, ya que la mayoría de estas IRB entran en conformidad rápidamente o deshacen sus operaciones. Las medidas cautelares y los embargos son ordenes emitidas por tribunales para detener una acción prohibida o para tomar control de un producto. El CBER podrá remitir los asuntos a la Oficina de Investigaciones Criminales de la FDA, la cual tiene una autoridad distinta para reunir evidencia, y esto podría conllevar a un

procesamiento legal. Si alguien es condenado de un crimen, entonces la FDA puede prohibir a la persona trabajar con asuntos de la FDA.

DIAPOSITIVA 22

La FDA también cuenta con una variedad de acciones que puede adoptar para solicitudes que han sido presentadas para revisión. Una inspección podría mostrar que hay problemas con un fármaco biológico experimental, o que el estudio no está siendo conducido debidamente, por lo que existe la opción de suspender clínicamente a fármacos y estudios biológicos. Una acción parecida llamada desaprobación puede imponerse para dispositivos experimentales. También existe la opción de rechazar datos, ya sea para un estudio completo o de sitios clínicos particulares. Como consecuencia, el patrocinador podría tener que realizar otro estudio.

Las otras acciones aquí enumeradas muy raramente se usan.

DIAPOSITIVA 23

El personal de Monitoreo de Investigaciones Biológicas del CBER responde preguntas sobre buenas prácticas clínicas e integridad de datos. El BIMO responde preguntas de la industria, con el fin de prevenir problemas en ensayos clínicos. El BIMO también es un recurso para el personal del CBER que encuentra problemas en las solicitudes de productos experimentales.

DIAPOSITIVA 24

Este es un sitio de Internet donde pueden conseguir información sobre cumplimiento o conformidad de la FDA. El último punto puede ser útil, ya que se trata de las instrucciones sobre cómo la FDA realiza inspecciones de los investigadores clínicos, patrocinadores y sus contratistas, las IRBs, y los laboratorios no clínicos.

DIAPOSITIVA 25

Este sitio Web lo enlaza con recursos de la Oficina de Buenas Prácticas Clínicas de la FDA. Este es un sitio muy conveniente para localizar documentos de orientación sobre BPC y personas contacto para el personal de BIMO en cada uno de los centros de productos de la FDA.

DIAPOSITIVA 26

Esto concluye la presentación, “Programa de Monitoreo de Investigaciones Biológicas del CBER: Inspecciones Clínicas y No Clínicas”.

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