

Programa de Control de la Investigación Biológica de CBER: inspecciones clínicas y no clínicas

DIAPOSITIVA 1

Esta presentación cubrirá el Control de la Investigación Biológica (BIMO) en el Centro de Evaluación e Investigación Biológica (CBER).

El término “clínico” se refiere a los estudios en sujetos humanos. Los requisitos para la realización de investigación clínica también se conocen como Buenas Prácticas Clínicas (GCP). El término “no clínico” se refiere a los estudios en animales o cultivos de tejidos que se utilizan para evaluar la seguridad antes de probar los productos en humanos. Las reglamentaciones para laboratorios no clínicos se conocen como Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP).

DIAPOSITIVA 2

El BIMO es un programa de la agencia. Todos los centros de productos de las oficinas centrales de la FDA cuentan con personal del BIMO que trabaja para el cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas o las Buenas Prácticas de Laboratorio.

El cumplimiento de las GCP y las GLP se exige de la misma forma en toda la Agencia. Asimismo, la FDA cuenta con comités transversales para el desarrollo de políticas de GCP y GLP para la agencia.

DIAPOSITIVA 3

El Programa BIMO cuenta con tres propósitos: garantizar la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de investigación en humanos; determinar la precisión y confiabilidad de los datos de los ensayos clínicos; y evaluar el cumplimiento de las reglamentaciones de la FDA en todo el estudio.

DIAPOSITIVA 4

Las inspecciones del BIMO de la FDA incluyen lo siguiente: en primer lugar, los investigadores clínicos que realizan los ensayos clínicos. La mayoría de las inspecciones de GCP en la FDA se enfocan en los investigadores clínicos. En segundo lugar, la FDA también realiza inspecciones de los patrocinadores, monitores y contratistas contratados por los patrocinadores para asumir algunas o todas sus tareas de investigación. Algunas de estas inspecciones se basan en reclamos o inquietudes de revisores de la FDA, reclamos externos a la FDA o de problemas detectados durante otras inspecciones. En tercer lugar, la FDA realiza inspecciones de las Juntas de Revisión Institucional, que son similares a los Comités de Ética Independientes que se encuentran en otros países. Y, finalmente, en cuarto lugar, la FDA inspecciona los laboratorios no clínicos que realizan pruebas en animales o sistemas de cultivo de tejidos.

Como mencioné anteriormente, los laboratorios no clínicos realizan estudios para evaluar la seguridad antes de que la FDA permita que los productos en investigación se utilicen en humanos.

DIPOSITIVA 5

Los investigadores de la FDA siguen un Programa de Cumplimiento para cada una de las categorías de inspección señaladas. Un programa de cumplimiento es una lista de instrucciones paso a paso para que sigan los investigadores de campo de la FDA durante una inspección.

Puede encontrar un enlace web al final de esta presentación, si desea leer estos documentos.

DIPOSITIVA 6

Las diapositivas siguientes explicarán los tipos de trabajo que la División de Control de Investigación Biológica realiza para CBER.

DIPOSITIVA 7

Una función muy importante es que la división coordina las inspecciones previas a la aprobación para verificar los datos presentados por los patrocinadores en la solicitud de comercialización.

Las solicitudes de asignación de inspección son desarrolladas por el personal del BIMO del CBER. Las inspecciones son realizadas por investigadores en la Oficina de Asuntos Regulatorios de la FDA, conocida como ORA.

El personal del BIMO del Centro también realiza actividades de seguimiento de la inspección.

DIPOSITIVA 8

Para las solicitudes de comercialización, el CBER habitualmente inspecciona de tres a cinco sitios del investigador clínico para evaluar si los sitios siguieron el protocolo del estudio. Durante la inspección, la FDA verifica los datos de seguridad crítica y criterios de valoración de eficiencia presentados por el patrocinador en la solicitud de mercadeo. Sin embargo, en ocasiones, estas primeras inspecciones pueden generar preguntas sobre la conducción de todo el estudio, por lo que la FDA puede agregar inspecciones adicionales. Se han realizado numerosas inspecciones para una única solicitud, incluidas las inspecciones del patrocinador y los contratistas, para intentar comprender el alcance de los problemas en un estudio.

DIPOSITIVA 9

Las asignaciones de inspección incluyen una descripción del producto, y explican los objetivos del protocolo del estudio. La división incluye esta información para que los investigadores de la FDA tengan una buena comprensión del estudio. Las asignaciones también incluyen preguntas específicas redactadas en base a información del comité de revisión de la solicitud.

Por ejemplo, pueden existir inquietudes específicas sobre los datos de un sitio en particular, o preguntas sobre un aspecto técnico en particular del estudio. Las asignaciones incluyen copias de los datos de los sitios seleccionados del estudio, y la FDA compara esos datos con los registros del estudio propios del sitio. Los datos verificados son listas de los datos de cada sujeto, datos no combinados o calculados.

En la asignación también se incluyen preguntas sobre la contabilidad del fármaco del estudio, la disposición y seguimiento de sujetos, y el monitoreo y supervisión del estudio.

DIPOSITIVA 10

Con frecuencia, se consulta a la FDA cómo selecciona los sitios que inspecciona. Se basa en diferentes factores. La distribución de los sujetos es importante. La FDA típicamente visitará los sitios de mayor tamaño, pero también busca determinar si algún aspecto de un sitio en particular se destaca o es inusual.

En ciertas áreas de productos específicos o para algunas enfermedades poco comunes, pueden inspeccionarse unos pocos investigadores clínicos varias veces. Si la FDA tiene un historial de inspecciones recientes que muestre que un investigador recientemente se mantuvo en el cumplimiento, entonces seleccionará a investigadores que no han sido inspeccionados, incluso si tienen un menor número de sujetos inscritos en ese sitio. La revisión de la solicitud podría indicar que un sitio inscribió a sujetos no elegibles, o que hubo una alta tasa de violaciones al protocolo. La FDA también puede elegir inspeccionar algunos sitios.

DIPOSITIVA 11

El personal del BIMO del CBER analiza la lista de violaciones al protocolo para determinar los investigadores que tuvieron problemas en la conducción del estudio. Cuando la información está disponible, el CBER intenta reconstruir el plan de aleatorización para determinar si los sitios siguieron el plan. Esto es más difícil ahora que los patrocinadores usan software centralizado de aleatorización automatizada, pero aún es posible para algunos de los estudios de fase inicial.

Una de las áreas donde se encuentran problemas es cuando un patrocinador permite que el investigador clínico supervise muchos otros sitios satélite. El CBER ha observado a investigadores clínicos que supervisan más de 20 clínicas satélite que inscriben a sujetos bajo el nombre de un único investigador. La inquietud de la FDA es que el investigador tal vez no pueda supervisar adecuadamente el estudio.

CBER realiza más inspecciones internacionales.

DIPOSITIVA 12

Durante una inspección de una solicitud de comercialización, como una Solicitud de licencia biológica o una Solicitud de aprobación de precomercialización para un

dispositivo médico, la FDA analiza los datos presentados en la solicitud y los compara con los registros médicos y otros registros en el sitio.

Afortunadamente, la mayoría de las veces, estos datos coinciden. Pero si no coinciden, entonces la FDA debe determinar el motivo. ¿Hubo un problema con el sistema informático o con la forma en que el personal ingresó los datos en el sistema informático? Es importante determinar por qué pueden encontrarse discrepancias, ya que la FDA desea verificar el funcionamiento del sistema para la captura de datos.

Por ejemplo, la FDA encontró una situación donde un contratista debía administrar los datos que realmente corrompieron todo el estudio. Al verificar los datos durante una inspección, la FDA busca signos que podrían indicar problemas con el desempeño del sistema de ensayos clínicos en lugar de eventos locales aislados.

DIAPPOSITIVA 13

El diagrama muestra el cronograma del Centro para la revisión de una solicitud estándar de licencia biológica, o BLA. Los hitos mencionados sobre la línea en blanco son los hitos del Centro. El Centro tiene 10 meses para revisar la solicitud estándar, o 6 meses para una solicitud de prioridad. Las solicitudes de aprobación de precomercialización de un dispositivo tienen un plazo de revisión de 6 meses.

Las actividades de Control de Investigación Biológica se indican debajo de la línea. El revisor del BIMO es miembro del comité de revisión de solicitudes, y participa en las reuniones con el patrocinador antes de la presentación de la solicitud. El BIMO del CBER emite asignaciones de inspección poco después de que el comité presenta la solicitud. La ORA programa y conduce las inspecciones de verificación de datos clínicos, y luego presenta los informes de inspección al Centro lo antes posible.

Si una inspección encuentra un hecho alarmante, el BIMO del CBER informa al resto del comité de revisión, y evalúa si los problemas son específicos del sitio, o si los problemas podrían afectar a otros sitios o todo el estudio. Esto podría resultar en llamadas telefónicas al patrocinador para obtener más información.

DIAPPOSITIVA 14

Cuando finaliza la inspección, se evalúan los problemas encontrados. La mayor parte del tiempo, los problemas son menores. Sin embargo, cuando se encuentran numerosos problemas, o problemas potencialmente graves, el CBER evalúa la importancia y posible alcance e impacto de los problemas.

En primer lugar, el CBER evalúa si los datos son confiables y precisos y si, en consecuencia, afectan directamente los datos revisados por la FDA.

En segundo lugar, el CBER evalúa si los problemas son aislados de un sitio, o si hubo una falla en la administración de todo el estudio.

Asimismo, el CBER verifica si el patrocinador informó estos problemas en la solicitud. Si el patrocinador no informó estos problemas, el Centro solicitará una explicación al patrocinador. Esto podría resultar en inquietudes sobre la integridad de los datos presentados en la solicitud.

Si se observan problemas importantes en el sitio clínico, es importante saber qué otros estudios se realizan o realizaron allí. Podría observarse un patrón de problemas que afectan todos los estudios en el sitio.

Por ejemplo, si el CBER descubre que un contratista en particular contribuyó a las violaciones del protocolo en un sitio, es razonable que la FDA llegue a la conclusión de que esos problemas o prácticas pueden causar problemas similares en otros sitios. En un caso de este tipo, la FDA realizaría un seguimiento con una inspección del contratista y sitios adicionales, y el patrocinador.

DIAPPOSITIVA 15

La División de Control de Investigaciones Biológicas del CBER también solicita inspecciones de ensayos clínicos en curso, habitualmente en la Fase 1 o la Fase 2.

Se conocen como inspecciones de “vigilancia”.

DIAPPOSITIVA 16

El CBER comenzó este tipo de inspecciones hace más de quince años, después de la muerte de un sujeto en un estudio de terapia génica. Desde ese momento, el programa de vigilancia se ha expandido para cubrir todas las categorías de productos en investigación del CBER. Estas inspecciones habitualmente se enfocan en un tipo de producto o población de estudio específica.

Por ejemplo, el CBER en los años recientes seleccionó estudios que inscribían a sujetos pediátricos, de tipos específicos de la vacuna para la influenza como un área de enfoque. Asimismo, en los años recientes, el CBER inspeccionó a varios patrocinadores-investigadores que realizan estudios en sitios múltiples, porque en el pasado se determinó que algunos de estos patrocinadores no realizaban el monitoreo obligatorio de los demás sitios.

Las inspecciones de vigilancia suelen ser breves, dos o tres días. El enfoque se basa en los registros de dos o tres sujetos, para asegurarse de que hayan sido elegibles para el estudio, y si el investigador clínico sigue el protocolo. No se realiza una auditoría de datos en estas inspecciones, porque los estudios están en curso, no se han presentado datos a la FDA y el estudio habitualmente aún tiene datos ciegos.

DIAPPOSITIVA 17

La división del BIMO también investiga los reclamos relacionados con los productos en investigación y las juntas de revisión institucional, o IRB.

DIAPPOSITIVA 18

El personal del BIMO del CBER recibe reclamos de cualquier persona relacionada con la conducción, administración o participación en un ensayo clínico. Estos reclamos primero pueden presentarse en las oficinas centrales de la FDA, o en otras oficinas de la FDA. El BIMO los recibe por correo electrónico, por teléfono y por carta. Algunos son anónimos.

Las IRB de los EE. UU. tienen la obligación legal de informar cuando suspenden o cancelan un estudio, y los patrocinadores también deben informar cuando suspenden la participación de un investigador clínico. El BIMO del CBER administra estas notificaciones, al igual que otros reclamos.

En ocasiones, los reclamos son muy generales o vagos, y pueden carecer de información suficiente para permitir a CBER conducir una inspección. En ocasiones, CBER ni siquiera sabe a qué tipo de producto se refieren, por lo que no se puede determinar cuál Centro de la FDA debe participar. Algunos reclamos son muy específicos, y muestran que la persona posee conocimientos de las operaciones de la institución. En ocasiones, se trata de empleados actuales, o ex empleados que renuncian o son despedidos.

Si el CBER tiene la oportunidad de hablar con la persona, se recopila la mayor cantidad posible de información. Cuando el CBER puede hablar con la persona que presenta el reclamo, el personal le agradece por informar los problemas a la FDA y lo alienta a brindar más información o incluso enviar copias de los documentos, de ser posible, para ayudar a dirigir la inspección.

DIAPPOSITIVA 19

El BIMO del CBER también realiza inspecciones de acuerdo con la información recibida del personal de la FDA. Estos son ejemplos de derivaciones recibidas de otros empleados del CBER.

Por ejemplo, varias veces al año, se reciben informes de farmacéuticos del CBER de que un estudio ha tenido problemas o que el informe de un estudio tiene defectos. Se preguntan cómo un laboratorio en particular podría cumplir con las Reglamentaciones de Buenas Prácticas de Laboratorio para laboratorios no clínicos. Estas reglamentaciones se pueden encontrar en el Título 21 del Código de Reglamentaciones Federales, Parte 58.

En un caso, un revisor de productos de la FDA que asistió a una conferencia vio un afiche de presentación de un producto que requería, pero no tenía, una solicitud de nuevo producto en investigación, o IND. La FDA realizó una inspección y emitió una carta de advertencia al investigador por no tener una IND para la investigación.

DIAPPOSITIVA 20

El BIMO del CBER también redacta las asignaciones de inspección y revisa los informes de inspección para las inspecciones del sistema de calidad de los laboratorios no clínicos que realizan estudios de GLP.

DIPOSITIVA 21

El CBER emite asignaciones de GLP de acuerdo con las derivaciones de la FDA o los reclamos, y varias han resultado en acciones de cumplimiento, incluidas cartas de advertencia.

DIPOSITIVA 22

Existen varias opciones para tomar medidas y lograr el cumplimiento de las reglamentaciones de Buenas Prácticas Clínicas y Buenas Prácticas de Laboratorio. Parte de esta información repetirá los temas cubiertos en otras presentaciones.

DIPOSITIVA 23

El investigador de la FDA o el equipo de inspección prepara el informe de inspección y lo presenta al personal de Control de Investigación Biológica del Centro. El personal del BIMO revisa el informe, decide las acciones correctivas necesarias y clasifica la inspección de acuerdo con estas tres categorías: uno, "no se indica acción" o NAI; dos, "se indica acción voluntaria" o VAI; o tres, "se indica acción oficial" o OAI.

Estas tres clasificaciones se aplican a todas las inspecciones de la FDA en todas las áreas de productos.

En las siguientes dos diapositivas, verá las acciones posibles para inspecciones clasificadas como OAI.

DIPOSITIVA 24

Esta diapositiva contiene las posibles acciones para la parte inspeccionada. Esto podría referirse al investigador clínico, un contratista del patrocinador, una junta de revisión institucional.

La acción más común es una carta de advertencia. Las cartas de advertencia enumeran las violaciones a las reglamentaciones de la FDA, no son una orientación, y solicitan una respuesta dentro de 15 días. Estas cartas se publican en la página web de la FDA.

Con menos frecuencia, la FDA puede iniciar un proceso para descalificar a un investigador clínico. Esto significa que la FDA tiene la intención de prohibir a un investigador participar en los ensayos clínicos de productos en investigación. La carta que inicia el proceso está disponible en la página web de la FDA. Si bien el proceso es continuo, el investigador aún puede conducir estudios. La FDA no iniciará la descalificación de un investigador clínico fuera de los EE. UU.

Las reglamentaciones también permiten a la FDA descalificar a las juntas de revisión institucional. La FDA recientemente realizó la primera descalificación de una IRB. La mayoría de las IRB fuera del cumplimiento se ajustan rápidamente al cumplimiento o desmantelan sus operaciones después de una inspección que encuentra una violación. Las medidas cautelares y confiscaciones son órdenes del tribunal para detener una acción prohibida o tomar el control de un producto. El CBER puede derivar los casos a

la Oficina de Investigaciones Penales de la FDA, que tiene una autoridad diferente para recopilar evidencia, y podría terminar en un procesamiento. Si una persona es condenada por un delito, la FDA puede cancelar la licencia de esa persona para trabajar en cuestiones relacionadas con la FDA.

DIPOSITIVA 25

La FDA también posee otras acciones alternativas para las solicitudes presentadas para su revisión. Una inspección podría demostrar que hay problemas con un fármaco biológico en investigación, o que el estudio no se está conduciendo correctamente, y existe la opción de aplicar una retención clínica al fármaco y a los estudios biológicos. Se puede imponer una acción similar, denominada desaprobación, a un dispositivo en investigación. También existe la opción de rechazar los datos, ya sea de todo el estudio o de sitios clínicos en particular. Como resultado, el patrocinador debería realizar otro estudio.

Las demás acciones que figuran en esta diapositiva prácticamente no se aplican.

DIPOSITIVA 26

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

DIPOSITIVA 27

El primer sitio web contiene información sobre inspecciones, cumplimiento, aplicación e investigaciones penales.

El segundo sitio web contiene información sobre los ensayos clínicos y la protección de sujetos humanos. El enlace del Programa de Control de Investigación Biológica lo conduce a los programas de cumplimiento que contienen instrucciones para las inspecciones que realiza la FDA de los investigadores clínicos, los patrocinadores y sus contratistas, las IRB y los laboratorios no clínicos.

DIPOSITIVA 28

Esto concluye la presentación "Programa de Control de la Investigación Biológica del CBER": inspecciones clínicas y no clínicas". Deseamos agradecer a quienes participaron en su desarrollo. Gracias.