

# ***Sistemas de seguridad y farmacovigilancia de vacunas en EE.UU.***

Yvonne A. Maldonado, MD

Professor, Departments of Pediatrics and Health Research and Policy

Chief, Division of Pediatric Infectious Diseases

Stanford University School of Medicine

Member, American Academy of Pediatrics

Committee on Infectious Diseases

American Academy  
of Pediatrics

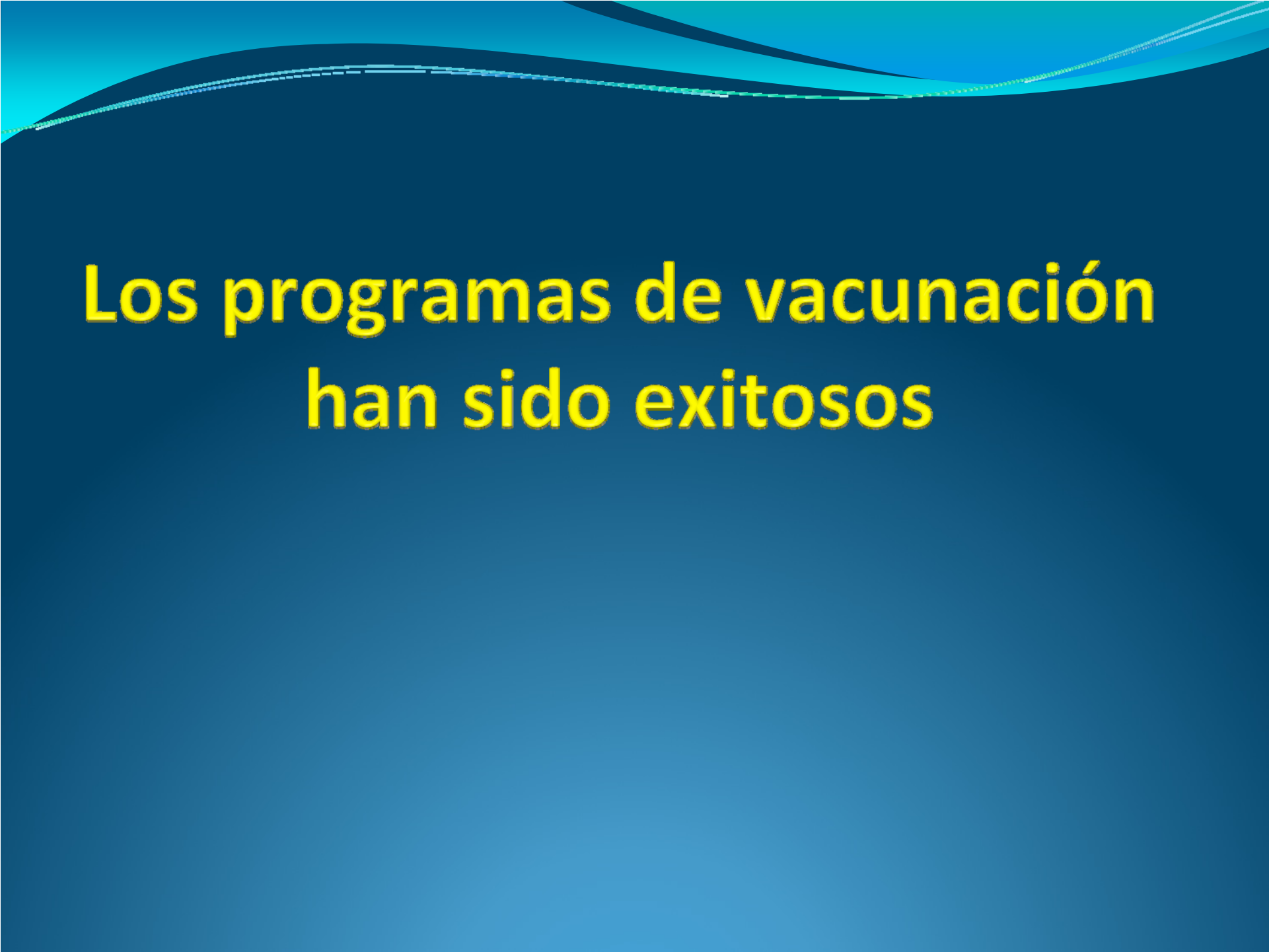


DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™



# Temas:

- Éxitos de programas de vacunación
- Sistemas de seguridad de vacunas (pre-licensure)
- Sistemas de farmacovigilancia de vacunas (post-licensure)
- Recursos e información sobre seguridad de las vacunas



**Los programas de vacunación  
han sido exitosos**



## Comparación de la morbilidad anual del siglo XX y la actual: enfermedades prevenibles con vacunas – EE.UU.

Enfermedad	Morbilidad anual del siglo XX <sup>†</sup>	Casos, 2011 <sup>††</sup>	Porcentaje de Disminución
Viruela	29,005	0	100%
Diftheria	21,053	0	100%
Sarampión	530,217	212	> 99%
Paperas	162,344	370	> 99%
Pertussis	200,752	15,216	92%
Polio (paralítico)	16,316	0	100%
Rubéola	47,745	4	> 99%
Síndrome de la rubéola congénita	152	0	100%
El tétanos	580	9	98%
<i>Haemophilus influenzae</i>	20,000	8*	> 99%

<sup>†</sup>Source: JAMA. 2007;298(18):2155-2163

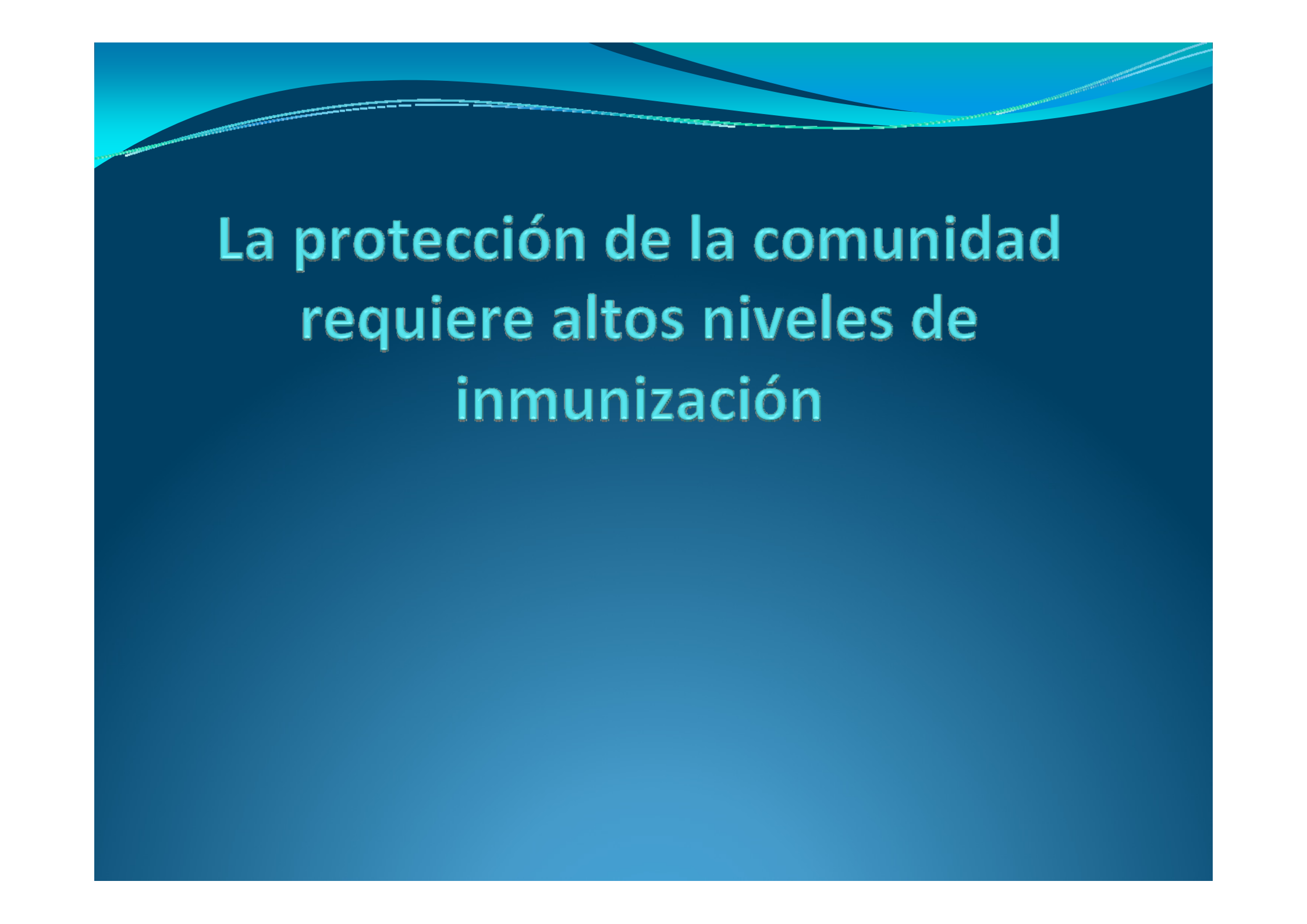
<sup>††</sup>Source: CDC. MMWR January 6, 2012;60(51);1762-1775. (provisional 2011 data)

\* *Haemophilus influenzae* type b (Hib) < 5 years of age. An additional 14 cases of Hib are estimated to have occurred among the 237 reports of Hi (< 5 years of age) with unknown serotype.

National Center for Immunization & Respiratory Diseases

## Los padres obtienen información de las vacunas de:

● Médico	84%
● Enfermera	8%
● Clínica de salud	8%
● Amigos/Familia	7%
● Periódicos/Revistas	18%
● Internet	7%



**La protección de la comunidad  
requiere altos niveles de  
inmunización**



# Resultados de la evaluación de la cobertura de inmunización de niños de California de 2007\*

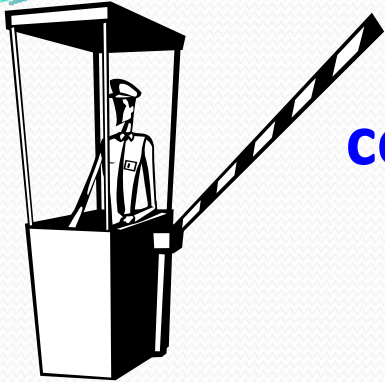
- Preescolares, 2 a 5 años (512.490 niños)
  - 1/3 de los niños en este grupo de edad atienden centros de cuidado infantil licenciados
  - 863 (0,17%) niños con exenciones médicas permanentes
  - 7.383 (1,44%) niños con exenciones de convicción personal (PBEs)
  - cobertura de inmunización era superior al 94% para cada vacuna
- Kinder (499,301 niños)
  - 889 (0,18%) estudiantes con exenciones médicas permanentes
  - 7,811 (1.56%) students with PBEs
  - cobertura de vacunación para Kinder fue superior al 95% para cada vacuna

\*CA Dept. of Health website, accessed 01/19/09

# ¿Cómo evaluamos la seguridad de las vacunas en EE.UU.?







## Food and Drug administración (FDA) sirve como el portero para asegurar la seguridad y la eficacia de las vacunas

Seguro: "libertad relativa de nocivo efecto... cuando se administra con prudencia, teniendo en cuenta el carácter del producto en lo referente a la condición del destinatario en el momento."

Puro: "libertad relativa de materia extraña en el producto acabado,..."

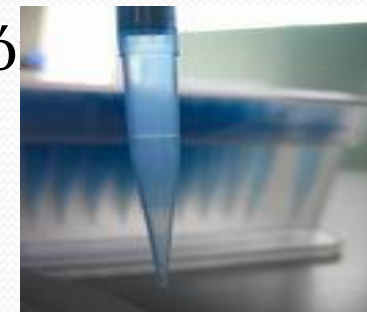
Potente: "específica capacidad del producto... para efectuar un determinado resultado."

*Las vacunas deben ser fabricados constantemente según las buenas prácticas de manufactura (GMP).*

# Desarrollo de Vacunas



- Desarrollar un análisis razonado para la vacuna basada en cómo el agente infeccioso causa enfermedad
- Identificar qué ingredientes son necesarios, por ejemplo, antígenos, adyuvante, conservantes, etc.
- Desarrollar proceso de manufactura
- Probar el medicamento en animales para la seguridad y eficacia, es decir, los estudios preclínicos
- Evaluar la vacuna de investigación en estudios clínicos en humanos





# Garantizar la seguridad de las vacunas experimentales

- FDA: evalúa los datos del laboratorio para determinar si es razonablemente seguro administrar vacunas en fase de investigación a las personas.
  - La vacuna de prueba no puede ser administrada sin aprobación de FDA.
  - Las vacunas para los niños generalmente se prueban primero en adultos, con una segunda fase para niños.
- Las vacunas candidatas pasan por varias fases de las pruebas en personas que se ofrecen voluntariamente para participar en ensayos clínicos:
  - FDA puede detener los ensayos clínicos en cualquier momento si surgen incidencias.
  - FDA establece las directrices para las fases, para garantizar la seguridad de los voluntarios, y que las buenas prácticas se siguen y se cumplen las normas rigurosas de la FDA.





# Fases de la IND (Investigational New Drug) en ensayos clínicos de vacunas



## Fase 1 incluye a 20-100 voluntarios sanos para las pruebas de seguridad inicial

- evaluación de la ocurrencia de reacciones adversas
- facilite la evaluación de efectividad de la vacuna

## ● Fase 2 involucra varios cientos de voluntarios

- ensayos clínicos controlados que proporcionan información adicional sobre seguridad, inmunogenicidad y dosis que se pueden usar

## ● Fase 3 consiste en miles de voluntarios

- ensayo fundamental de estudios controlados aleatorios para determinar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad



## Solicitud de licencia de productos biológicos (BLA)

- En la terminación de las distintas fases de ensayos clínicos las empresas podrán presentar una solicitud de comercialización (BLA) ante la FDA
- El BLA contiene todos los datos recogidos durante los estudios preclínicos (animales) y ensayos clínicos en humanos.
  - la información en la aplicación describe toda la historia de la vacuna
    - caracterización y fabricación de productos
    - donde se fabrican la vacuna
    - datos y resultados de los ensayos clínicos
    - datos y resultados de los estudios preclínicos
    - la composición de la vacuna
    - propuesta de información para el profesional de la salud y el recipiente
- FDA revisa todos estos datos para determinar si los datos apoyan la licencia de la vacuna para la autorización de comercialización





## Aprobación de las vacunas

- FDA determina si la vacuna es segura, pura y potente (es decir, vacuna inmunogénica o eficaz)
  - Evaluación del producto pre-clínico, clínico y plan de datos de fabricación y farmacovigilancia presentado en BLA
  - También revisado por la Comisión Consultiva de Vacunas y Productos Biológicos relacionados
- Pre-aprobación inspección
- Actividades después de la aprobación: inspecciones anual/semianuales de lotes de vacuna, vigilancia de eventos adversos, estudios de la fase 4
- Equipo de evaluación científica de la FDA: clínica, CMC, análisis, estadísticas, monitoreo biomédica, Farmacología/Toxicología, farmacovigilancia, inspección GMP, etiquetado y promoción, comunicación, otros





# ¿Qué significa “Efectividad y Eficaz”?

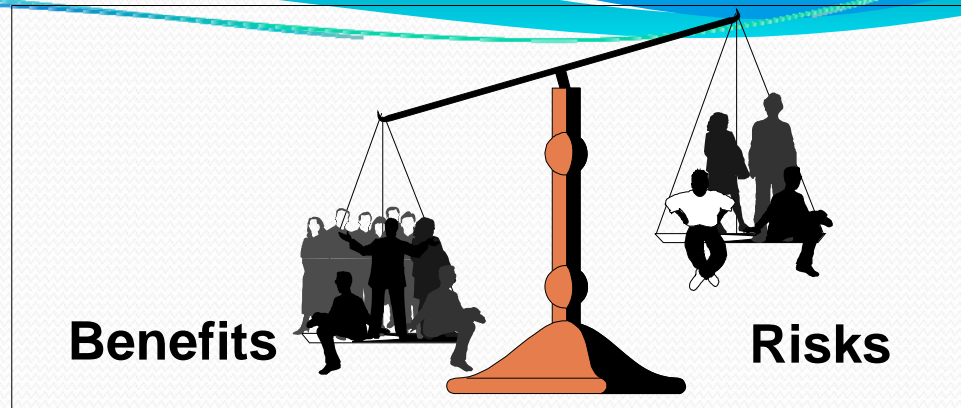
- Efectividad de la vacuna es la valoración de si una vacuna previene la enfermedad en la población general.
- Desarrollo de una vacuna procede de un estudio de inmunogenicidad hasta un ensayo controlado aleatorio que determina la eficacia de la vacuna en condiciones ideales.
  - eficacia de la vacuna se define como la reducción en la incidencia de una enfermedad entre las personas que han recibido una vacuna, en comparación con la incidencia en personas no vacunadas.
  - eficacia de una nueva vacuna se mide en fase 2 o ensayos clínicos de fase 3 dando a un grupo una vacuna y comparando la incidencia de la enfermedad en ese grupo a otro grupo que no reciben la vacuna.
  - efectividad de la vacuna depende de la eficacia de la vacuna.

# Beneficios y Riesgos

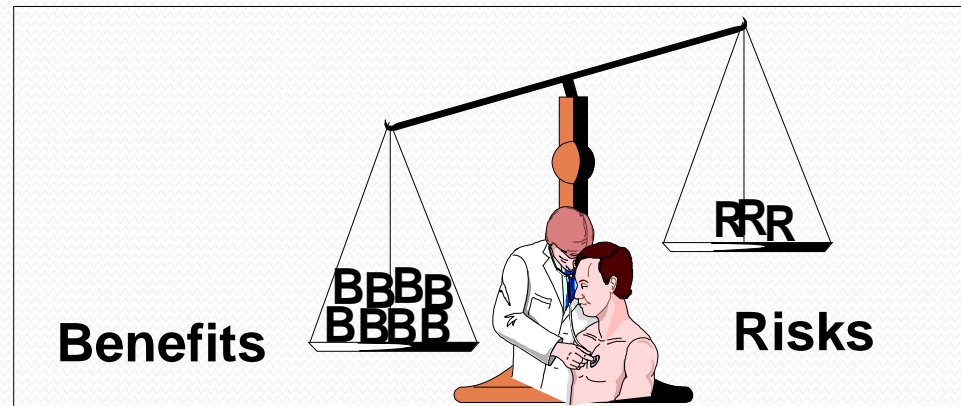
- La ciencia ofrece la información, pero la ciencia no proporciona todas las respuestas.
- La experiencia de la FDA se utiliza para tomar decisiones basadas en los beneficios y riesgos para una población.



**FDA**  
evaluates  
benefits/risks  
for the population



**Provider**  
evaluates  
benefits/risks  
for a patient



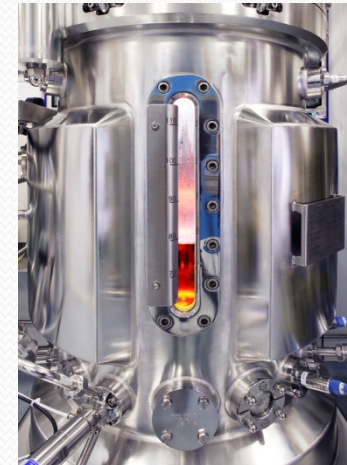
**Patient**  
evaluates  
benefits/risks  
in terms of  
personal values





# Fabricante de vacunas

- Una vez que una vacuna es Licenciada, las instalaciones de fabricación utilizadas son inspeccionadas por la FDA por lo menos cada dos años.
- FDA-investigadores experimentados cuidadosamente examinan y evaluación el funcionamiento para el cumplimiento de las regulaciones de la FDA.
- Los procesos de fabricación de vacunas son complejos
  - Cada lote de producto es probada por el fabricante para la pureza, potencia, identidad y esterilidad.
  - La FDA requiere que los fabricantes de vacunas presentar protocolos de todos los procesos, procedimientos y normas con los resultados de las pruebas aplicables, junto con las muestras a la FDA para el lanzamiento de los lotes.
  - Los fabricantes no están autorizados a distribuir un lote de vacuna con licencia hasta que la FDA lo lanza.



# Monitorización de las vacunas

**El trabajo de la FDA continúa después de la aprobación:**

- Continúa intensa supervisión de la producción de las vacunas después de obtener la licencia para garantizar la seguridad continua
- Sistema de Informes de Eventos Adversos Vacunales (VAERS), monitoreo de la FDA y los CDC
- Colaboración con los CDC en el Vaccine Safety Datalink (VSD), un sistema de vigilancia de las poblaciones médicas en los Estados Unidos
- Colaboración con otras agencias del gobierno de Estados Unidos:
  - Centers for Medicare and Medicaid Services (Centros Nacionales de Cuidado Médico)
  - Departamento of Defensa
  - Administración de Veteranos Militares
  - Servicio de Salud Indígena



## Monitorización de las vacunas

- Colaboración Internacional
  - Intercambio de información acuerdos con otros países y la Organización Mundial de la salud (OMS)
- FDA Iniciativa Centinela
  - Ley de enmiendas de FDA (FDAAA) 2007
  - Desarrolla de vigilancia activa, un sistema electrónico de datos nacionales
  - Fortalece la capacidad de la FDA para supervisar la seguridad de los productos médicos
  - Forma de vigilancia rápida de vacunas e inmunización (PRISM)
    - Establecido durante la H1N1 y utilizado para la vigilancia activa de inmunización
    - evolucionado en proyectos piloto de Mini-Centinela - ampliando capacidades de monitoreo y evaluación de vacunas

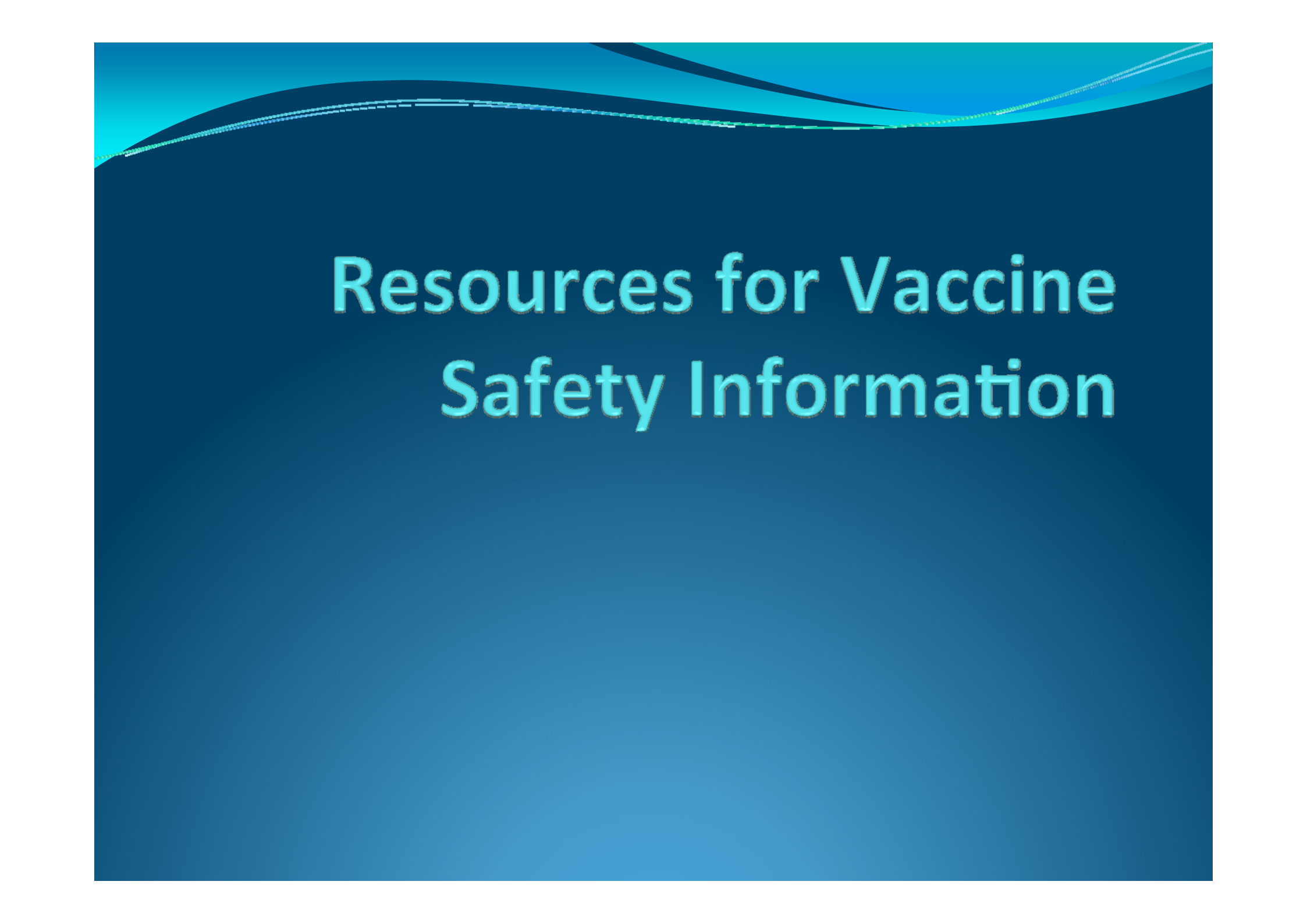


## Investigaciones de la FDA

- Actividades únicas perspectiva-investigación en conjunto con actividades reglamentarias
- La FDA investigación contribuye a la política, las evaluaciones de riesgo, nuevos métodos y estándares y cambios en el etiquetado de productos
- Mejorar o desarrollar nuevos métodos que mejoran la seguridad y la eficacia de vacunas y productos relacionados







# Resources for Vaccine Safety Information

# Good Vaccine Safety Websites

- AAP Childhood Immunization Support Program  
<http://www.cispimmunize.org/>
- National Network for Immunization Information (NNii)  
<http://www.immunizationinfo.org/>
- CHOP Vaccine Education Center  
<http://www.chop.edu/consumer/jsp/microsite/microsite.jsp?id=75918>
- CDC Vaccines and Immunizations  
<http://www.cdc.gov/vaccines/>
- WHO Immunizations, Vaccines and Biologicals  
<http://www.who.int/immunization/en/>



## Resumen

- Las vacunas tienen consideraciones únicas para el producto & desarrollo clínico.
- FDA, CDC y otros ofrecen evaluación y regulación para ayudar a facilitar el desarrollo de vacunas que son seguros, puros y potente, fabricados constantemente según las buenas prácticas de manufactura.
- Apoyo de personal de investigación-reglamentación de la FDA, CDC y otros basada en la ciencia y la regulación de vacunas y productos relacionados.
- Foco de prioridades de investigación de la FDA sobre el mandato para asegurar la seguridad, pureza, potencia y eficacia de las vacunas y productos relacionados.