

## Evaluación de la Seguridad de los Productos Biológicos a lo Largo del Ciclo de Vida en el Centro para la Evaluación e Investigación de los Productos Biológicos de la FDA

### DIAPOSITIVA 1

En esta presentación, se describirá la vigilancia de seguridad para los productos biológicos a lo largo de sus ciclos de vida. Este monitoreo de seguridad es completo y tiene que ver con los productos según se usan para indicaciones aprobadas así como también para otras enfermedades e incluso riesgos de sobredosis o abuso de sustancias.

### DIAPOSITIVA 2

Comencemos con un vistazo al ciclo de vida general de un producto, comenzando mucho antes de que el producto reciba la licencia. Este ciclo de vida consiste de etapas sucesivas de ensayos antes de la concesión de la licencia, seguidas de la aprobación, y finalmente la etapa de vigilancia de seguridad después de la concesión de la licencia. La FDA, junto con el patrocinador, monitorea la seguridad en todas estas etapas. Según se necesiten, se desarrollan estrategias de gestión de riesgos, o lo que ahora se llaman estrategias de evaluación y mitigación de riesgos, o "REMS" por sus siglas en inglés, desarrolladas para controlar ciertos riesgos identificados. La vigilancia de seguridad de un producto es un proceso exhaustivo a lo largo de este ciclo de vida.

### DIAPOSITIVA 3

Revisemos las metas y principios de la vigilancia de seguridad en el Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, conocido como CBER por sus siglas en inglés, los productos biológicos cubiertos, y los métodos y enfoques utilizados. Tal y como se presentó en otras porciones de este programa, los productos biológicos con licencia en el CBER incluyen vacunas, sangre, y productos sanguíneos.

El CBER también regula los productos celulares y de tejidos, muchos de los cuales no se encuentran sujetos al requisito de licencia o aun no han obtenido una licencia. Los tejidos, como clase de producto, son regulados bajo una legislación diferente. El CBER todavía monitorea su seguridad, pero con un enfoque especial en los riesgos infecciosos.

Se usa una variedad de recursos y mecanismos para monitorear la seguridad, pero uno de los principales es la vigilancia de seguridad pasiva: la FDA recibe reportes anecdóticos de casos de efectos secundarios sospechados de parte del público, doctores, pacientes y sus padres, farmaceutas, enfermeras, vecinos, abuelos, y cualquier otra persona que desee presentar un reporte. Además de este sistema de vigilancia pasiva, ahora se está usando con mayor frecuencia el análisis activo de bases de datos externas. A continuación se mostrarán algunos ejemplos de ambos enfoques.

### DIAPOSITIVA 4

El CBER asegura la seguridad y eficacia de estos productos indicados, licenciados, o regulados de cualquier otro modo, los cuales incluyen productos preventivos, diagnósticos y terapéuticos. Si en el futuro ocurre exitosamente el proceso de concesión de licencias, el CBER también manejará las terapias genéticas.

### DIAPOSITIVA 5

Hay diferencias y similitudes entre los productos biológicos y los fármacos, y para los fines de la vigilancia de seguridad, tanto las diferencias como las similitudes son importantes.

Tradicionalmente, los productos biológicos han sido profilácticos. Piensen, por ejemplo, en los productos de vacunas para prevenir enfermedades comunes. Estos productos biológicos se administran a personas sanas para prevenir la futura amenaza de una enfermedad específica. A menudo las vacunas se administran a una gran parte de la población. Por lo tanto, en contraste con muchos productos farmacéuticos terapéuticos, se requiere de un índice beneficio-riesgo muy alto. Típicamente los fármacos son terapéuticos, administrados frecuentemente a personas que ya están enfermas. Piensen, por ejemplo, en la quimioterapia para un tratamiento contra el cáncer. Con frecuencia, los efectos secundarios graves sustanciales del fármaco son clínicamente aceptables en el contexto de los beneficios terapéuticos anticipados.

Pero esta distinción entre productos biológicos y fármacos no es absoluta. Si bien la mayoría de las vacunas aun son preventivas y requieren de índices excepcionales de beneficio-riesgo, como contraejemplo tenemos la vacuna BCG que recibió licencia originalmente para prevenir la tuberculosis, pero que ahora también puede usarse terapéuticamente para el cáncer de vejiga. La morbosidad considerable derivada de los efectos secundarios de la BCG cuando se usa de esta manera como agente terapéutico se considera aceptable en el contexto de la enfermedad objetivo, el cáncer de la vejiga, en contra del cual la BCG puede estimular una respuesta inmunológica.

#### DIAPOSITIVA 6

La vigilancia de seguridad después de la concesión de la licencia para los productos biológicos y para los fármacos comparte filosofías similares, pero típicamente existen más variables para los productos biológicos que para productos farmacéuticos de moléculas pequeñas químicamente bien definidos. Un motivo importante es que los productos biológicos se producen en formas que implican mayor vulnerabilidad a las variaciones entre lotes.

Después de la concesión de la licencia, los reglamentos específicos a los productos biológicos exigen que el patrocinador presente detalles sobre las pruebas de cada lote individual al CBER para su aprobación antes de que el fabricante pueda comenzar a distribuir ese lote. Este procedimiento o protocolo de liberación de lotes tiene excepciones: los fabricantes pueden obtener una exención de modo que sólo tengan que presentar los datos y no especímenes en sí para someter a análisis independientes por parte del CBER. Esta exención puede revocarse si surgen inquietudes.

#### DIAPOSITIVA 7

Ahora, ¿cuáles son las limitaciones de los datos de seguridad antes de la concesión de la licencia cuando todo lo que se sabe sobre el producto proviene de ensayos clínicos? El tamaño y diseño de los ensayos clínicos realizados antes de la concesión de la licencia son hechos para demostrar la eficacia del nuevo producto en contra de una enfermedad objetivo en particular. La eficacia es la hipótesis principal que determina los cálculos del tamaño de la muestra. Una gran cantidad de factores limitan la confianza en los hallazgos de seguridad obtenidos de estos ensayos. Entre otros, los tamaños de la muestra con frecuencia son muy pequeños y los periodos de observación típicamente son mucho más cortos para dar confianza de que todos los efectos secundarios importantes serán detectados.

Otros factores también limitan la confianza en los hallazgos de seguridad de estos ensayos clínicos antes de la concesión de la licencia. Las exclusiones de la inscripción a menudo son más estrictas que los controles de prescripción después de la concesión de la licencia. En consecuencia, uno no puede generalizar los resultados a una población más amplia. Por ejemplo, se puede excluir de un ensayo clínico a un paciente que ya está tomando cierto fármaco o que tiene simultáneamente otra enfermedad.

Así pues, una variedad de factores significa que una población mucho más grande y diversa va a recibir el producto después de la concesión de la licencia. Estas consideraciones se refieren tanto a los fármacos como a los productos biológicos.

Otra consideración es que el CBER realiza numerosas comparaciones de los datos de los ensayos clínicos para observaciones de seguridad durante su evaluación de una solicitud de licencia. Al hacer esto, el CBER no sólo mira la hipótesis de eficacia. En vez de eso, el CBER realmente examina si cualquiera de cientos o miles de eventos adversos posibles han ocurrido más frecuentemente en el grupo tratado que en el grupo placebo. No es inusual observar en estas comparaciones resultados aparentemente significativos solo por casualidad en un pequeño subconjunto. Y, por supuesto, todas estas comparaciones de los datos del ensayo clínico para observaciones de seguridad son “post hoc”. Estos factores limitan las deducciones que se pueden sacar y significan que los hallazgos de ensayos clínicos tienen que ser vistos como provisionales. Así pues, la ausencia de riesgos de un ensayo clínico no es definitiva, y la identificación de un riesgo aparentemente mayor en el grupo de prueba a menudo debe verse como tentativo hasta que sea corroborado con datos independientes.

#### DIPOSITIVA 8

Existen algunos ejemplos históricos notables que abogan por la vigilancia de seguridad de los productos. Estos episodios se remontan a hace más de un siglo.

En 1901, antitoxinas contaminadas con difteria mataron a 13 personas con tétano.

Medio siglo después, en lo que se conoce como “el incidente Cutter”, muchos pacientes contrajeron infecciones y desarrollaron polio parálisis a partir de un virus deficientemente inactivado durante la producción de la vacuna. Siete lotes diferentes estuvieron involucrados.

Incluso recientemente en 1996, hubo un episodio en los EE.UU. que involucró albúmina sérica humana que ya había completado el proceso de manufactura y había satisfecho todos sus criterios de control de calidad. En lo que estaba siendo embarcado, el operador de un montacargas dejó caer paletas del producto empacado en ampollas de vidrio. Ninguno de los procedimientos operativos de nadie tenía una disposición para accidentes de operadores de montacargas. Esta fue una complicación imprevista. Muchas de las ampollas se rompieron, según se evidenció por una gran cantidad de vidrio roto, pero algunas de las ampollas se veían bien. Por lo que el personal en este departamento de transporte enjuagó el material con una manguera para salvar a las ampollas que estaban buenas.

Ellos no anticiparon lo que de hecho ocurrió, que algunas de las ampollas aparentemente intactas tenían grietas que no eran visibles. Enjuagarlas con agua de manguera no

esterilizada introdujo la bacteria *Enterobacter cloacae*, contaminado así a por lo menos un lote.

Esto llegó a la atención de la FDA porque un paciente desarrolló una septicemia bacteriana con escalofríos durante la infusión. Se trató de un reporte espontáneo que llamó nuestra atención a este asunto tan importante.

#### DIAPOSITIVA 9

Entonces, la vigilancia de la seguridad es esencial a pesar del hecho de que el CBER impone controles de calidad muy estrictos en la fabricación de productos biológicos. El CBER tiene que estar alerta a cualquier sorpresa en el área de seguridad después de la concesión de la licencia.

En este proceso, el CBER se esmera por monitorear la seguridad exhaustivamente. El CBER no limita sus tareas al uso de un producto para los fines descritos en su licencia.

Es decir, una vez que el producto ha recibido la licencia para una indicación, los médicos podrán usarlo para otras indicaciones, y esto se considera como una práctica legítima de la medicina. Este uso se conoce como “uso no indicado en la etiqueta” (“*off-label*”). Piensen en el cáncer. La aprobación de un producto para tratar el cáncer a menudo es para un cáncer específico, pero los oncólogos tienen una sólida trayectoria evaluando sistemáticamente la utilidad de los productos nuevos para otros cánceres relacionados. Los resultados de esta evaluación y usos clínicos no vienen a la FDA para ser aprobados. Así pues, cuando hallazgos de seguridad emergen a partir de usos no indicados en la etiqueta, la FDA, en su enfoque exhaustivo de vigilancia de la seguridad, les presta la misma atención con que lo haría para el uso de productos para las indicaciones aprobadas en la etiqueta.

Hagamos una pausa para clarificar algunos términos. Observen la palabra “no indicado en la etiqueta”. La palabra “etiqueta” se refiere al prospecto profesional del empaque, el folleto que acompaña a la mayoría de las ampollas de medicamentos, y no a la calcomanía en la ampolla. En fármaco-epidemiología, un evento adverso “indicado en la etiqueta” se refiere a un efecto secundario definitivo o posible que aparece en la etiqueta. Éste podría listarse en la sección de eventos adversos del prospecto del paquete, o quizás en una advertencia u otra sección relacionada con la seguridad. En contraste, un evento adverso “no indicado en la etiqueta” es un riesgo potencialmente nuevo, un posible efecto secundario que no está incluido en el prospecto del paquete.

#### DIAPOSITIVA 10

¿Cuáles son los papeles y las metas del CBER en este tipo de vigilancia de la seguridad?

El CBER trabaja con los fabricantes para evaluar la necesidad de tener planes de farmacovigilancia, en los estudios de Fase 4. El CBER a menudo ayuda con el diseño de los estudios, y luego revisa los resultados de estos estudios. Pero la mayoría de las adiciones a los datos de seguridad después de la concesión de la licencia provienen de informes espontáneos.

El CBER tiene varios objetivos específicos para la vigilancia de la seguridad. Detectar nuevos riesgos, es decir, algo que es completamente imprevisto, como un error de

medicamento con una confusión entre dos productos que nadie se dio cuenta podría resultar confuso para las personas.

Y descubrir información adicional o nueva sobre riesgos ya conocidos, como un mayor índice de incidencia o un mayor grado de gravedad o especificidad médica de lo que antes se creía. El CBER está alerta a la posible transmisión de infecciones, especialmente para productos de tejidos.

El CBER también busca la existencia de trastornos pre-existentes que pudieran representar factores de riesgo que podrían guiar una futura prescripción para un uso más seguro de estos productos. Y, por supuesto, el CBER monitorea los patrones de eventos adversos por lote de producción.

#### DIAPOSITIVA 11

El CBER tiene tres equipos de seguridad que son grupos de comunicación interdisciplinarios e inter-oficinas.

Ellos facilitan la coordinación entre las oficinas de:

- Bioestadística y Epidemiología (Biostatistics and Epidemiology)
- Cumplimiento y Calidad de los Productos Biológicos (Compliance and Biologics Quality)
- Alcance de la Comunicación y Desarrollo (Communication Outreach and Development), y
- La Dirección del Centro (Center Director's office);

Con la oficina de revisión pertinente de:

- La Oficina de Investigación y Revisión de la Sangre (Office of Blood Research and Review), o
- Investigación y Revisión de Vacunas (Vaccine Research and Review), o
- Terapias Celulares, de Tejidos, y Genéticas (Cellular, Tissue and Gene Therapies).

Todas estas oficinas tienen representantes en los equipos. Los representantes del equipo se reúnen regularmente para comparar notas. Los epidemiólogos de la OBE a menudo participan en estos esfuerzos del equipo de seguridad y otros grupos de trabajo ad hoc.

#### DIAPOSITIVA 12

Para el fármaco-epidemiólogo la vigilancia de seguridad pasiva es nuestro pan de cada día, pero tiene tanto fortalezas como limitaciones. Los casos reportados de eventos adversos que se presentan a uno de varios sistemas de la FDA pueden ser vistos como “abiertos”; es decir, ellos ofrecen el potencial para aprender sobre cualquier tipo de riesgo, y no solamente inquietudes o problemas antes sospechados. Ellos permiten descubrir efectos

secundarios nuevos o muy poco usuales. Pueden ser oportunos y tienen una gran diversidad geográfica.

Pero hay limitaciones. Es común ver datos faltantes o inexactos, reportes insuficientes, una ausencia de grupos de control o comparación y denominadores. El CBER a menudo no sabe cuánta gente estuvo expuesta a un lote de un producto en particular cuando mira por primera vez a un nuevo caso reportado. En general, no se puede inferir la causación a partir de estos reportes de efectos secundarios sospechados, aunque existen excepciones.

Y por supuesto, existe una probabilidad muy baja de que un evento adverso de latencia larga culmine en un reporte espontáneo. Por ejemplo, un cáncer tardío, años después de la exposición a un fármaco, probablemente no levantaría sospechas o preocupaciones para el paciente o el médico y conllevaría a la presentación de un reporte de evento adverso.

### DIAPOSITIVA 13

Veamos ahora la vigilancia de seguridad específica para los productos de vacunas.

### DIAPOSITIVA 14

El CBER tiene un enfoque integrado al monitoreo de seguridad de vacunas después de la concesión de la licencia. Esto incluye usar una variedad de herramientas, incluyendo planes de farmacovigilancia, el sistema de Reporte de Eventos Adversos de Vacunas (Vaccine Adverse Event Reporting), que es un sistema de vigilancia pasiva conocido como VAERS, y el *Vaccine Safety Datalink*, un esfuerzo colaborativo con los CDC, y otras herramientas de investigación.

### DIAPOSITIVA 15

Primero, el “plan de farmacovigilancia”, en su formato actual, es un producto del proceso ICH. La ICH es la Conferencia Internacional de Armonización, una iniciativa de larga data para armonizar las orientaciones reguladoras entre Japón, Europa y los Estados Unidos, así como también otras partes. Una vez armonizada, una directriz del ICH se convierte en una orientación de la FDA.

En abril de 2005, la FDA implementó la directriz ICH E2E: Planificación de la Farmacovigilancia.

El plan de farmacovigilancia discutido en esta orientación puede ser presentado con una solicitud de licencia para productos biológicos, o BLA por sus siglas en inglés. Si el patrocinador no lo hace, el Centro podrá elegir comunicar que un plan de farmacovigilancia sería útil, con una descripción de dónde el patrocinador puede leer sobre el formato para estos planes.

El plan de farmacovigilancia es ahora comúnmente la base para los estudios de Fase 4. El mismo intenta incluir riesgos identificados importantes, riesgos potenciales, e información clave faltante. Supuestamente, los fabricantes deben considerar acciones diseñadas para abordar cualquiera de estas inquietudes. Este formato le da a la OBE una base para iniciar discusiones constructivas con los revisores en las oficinas de revisión de productos, así como también con los patrocinadores de solicitudes para nuevos productos.

### DIAPOSITIVA 16

El CBER también monitorea la seguridad de las vacunas por medio del Sistema de Reporte de Eventos Adversos de Vacunas. VAERS fue creado por la Ley Nacional de Lesiones Infantiles por Vacunas (National Childhood Vaccine Injury Act, o “NCVIA”) de 1986.

En esos días, algunos fabricantes de vacunas se estaban saliendo de la producción de vacunas debido a demandas legales asociadas con eventos adversos asociados con las vacunas. Ya no era financieramente viable para ellos continuar produciendo vacunas. La NCVIA estableció una forma de sistema de seguro sin culpa para reducir la vulnerabilidad de los fabricantes.

VAERS centraliza la vigilancia para la seguridad aceptando los reportes de eventos adversos o efectos secundarios sospechados de cualquier parte para cualquier evento adverso después de cualquier vacuna. VAERS hacer esto aun si sólo un subconjunto de las vacunas requiere de reportes de eventos adversos, e incluso entonces sólo bajo ciertas circunstancias

La Administración de Recursos y Servicios de Salud (Health Resources and Services Administration, o “HRSA”), es una de las agencias hermanas de Servicios de la Salud Pública de la FDA en los EE.UU. La HRSA administra la mayor parte del programa NCVIA, particularmente su División de Compensación para Lesiones por Vacunas (Division of Vaccine Injury Compensation). Si una persona presenta un efecto secundario a una vacuna, el concepto es que la persona merece compensación, porque aceptó la vacuna no solo en su propio nombre, sino también en nombre de la sociedad en general. Existe un conjunto de vacunas y posibles eventos adversos reconocidos asociados a esas vacunas que se encuentran contenidos en lo que se conoce como la Tabla de Eventos Reportables. Esta tabla se publica y se actualiza periódicamente. Si un médico observa a un paciente con uno de estos eventos adversos especificados, en principio, el médico debe reportar ese evento adverso a VAERS. En la práctica, no existe un mecanismo de ejecución. Por lo tanto, generalmente interpretamos los informes hechos a VAERS como eventos adversos fundamentalmente espontáneos, aunque en principio existe un subconjunto de ellos que están estimulados por esta obligación legal. Piensen en la poliomielitis parálitica asociada con la vacuna. La vacuna oral contra la polio es un producto de virus vivo que en muy raras ocasiones provoca la enfermedad del polio en el receptor o en contactos inmunosuprimidos de ese receptor. Ese es un buen ejemplo donde la causalidad está bien establecida. Es posible clarificar que un paciente con polio dado en realidad tiene la cepa de vacuna del virus que causa la enfermedad, y por lo tanto es probable que tenga éxito al presentar un reclamo para una compensación por lesión.

#### DIPOSITIVA 17

Y se llevan a cabo investigaciones. Una fuente importante para tales investigaciones es el *vaccine safety datalink* o VSD. El VSD fue desarrollado basándose en un acuerdo contractual entre los CDC y varias organizaciones de mantenimiento de la salud para proporcionar acceso a sus sistemas de inscripción, farmacia, de alta hospitalaria, diagnósticos, y otros sistemas de datos

El objetivo principal es permitir estudios de prueba de hipótesis de la seguridad de las vacunas, incluyendo, en años recientes, adaptaciones metodológicas para los “análisis de ciclo rápido” proactivos. En los análisis de ciclo rápido uno observa proactivamente a un número pequeño de riesgos potenciales predefinidos, como el síndrome de Guillain Barré

con las vacunas contra la influenza. A menudo los CDC realizan tales análisis de ciclo rápido en colaboración con el CBER.

Además de estos estudios colaborativos con los CDC, el CBER también refina y prueba las hipótesis que emergen de los reportes espontáneos, y desarrolla sistemas de datos externos para refinar las señales y probar selectivamente las hipótesis.

#### DIAPOSITIVA 18

Estos son algunos ejemplos de problemas de seguridad de vacunas recientes investigados por el CBER con enlaces de sitios de Internet donde uno puede conseguir información más específica sobre ellos.

Es importante destacar el hecho de que el CBER proporciona tal información abiertamente. El CBER está comprometido con la transparencia en sus comunicaciones con el público y proveedores de atención de la salud sobre la seguridad de las vacunas, porque es de suma importancia mantener su confianza en la seguridad de las vacunas.

#### DIAPOSITIVA 19

Ahondando un poco más sobre nuestras comunicaciones de seguridad de las vacunas. La FDA emplea una variedad de modalidades y configuraciones para tales comunicaciones además del tipo de información mencionado en la última diapositiva. Éstas incluyen formatos impresos, especialmente modificaciones al etiquetado, cambios en el prospecto profesional del paquete, cartas a los proveedores de atención de la salud, artículos en el Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (Morbidity and Mortality Weekly Report, o "MMWR"), publicado por los CDC, y otra literatura médica. La FDA también puede usar la Internet, como cuando publica una Notificación de Salud Pública en su sitio Web. Y la FDA le habla al público con presentaciones en varias conferencias, reuniones de comités asesores, y reuniones o conferencias telefónicas con los fabricantes de vacunas.

#### DIAPOSITIVA 20

Enfoquémonos en la clase de sangre y productos sanguíneos. La sangre es complicada en los Estados Unidos. Podrán apreciar en un momento que tenemos una matriz de sistemas para asegurarnos de que la recolección de sangre sea segura para el donante y que los productos transfundidos o derivados resultantes sean seguros para los receptores.

De cierto modo, la situación es mucho más compleja que la fabricación y monitoreo de vacunas.

#### DIAPOSITIVA 21

¿Cómo aseguramos la seguridad de la sangre y los productos sanguíneos? La regulación de la sangre y de productos relacionados con la sangre se encuentra cubierta en detalle en una presentación aparte, por lo que el enfoque aquí será en la vigilancia en general y la asociada con los sistemas de generación de reportes. Como ya se indicó, la garantía de la seguridad para la sangre, los productos sanguíneos, los donantes y los receptores involucra múltiples dominios y sistemas interconectados y coincidentes. Existe un sistema de generación de reportes para los decesos que se discutirá en un momento, otro sistema de generación de reportes para "desviaciones de productos biológicos" – anteriormente conocido como "errores y accidentes" –, un sistema de generación de reportes para



eventos adversos en receptores de productos, y un sistema de generación de reportes para errores médicos.

Existe otro sistema para fallas de dispositivos. El CBER regula los dispositivos relacionados con la sangre, incluyendo kits de prueba para evaluar a los donantes y analizar los productos para detectar enfermedades infecciosas, equipos y software para plasmaferesis y recolección de sangre entera, y bolsas y tubos anticoagulantes para el almacenamiento de los componentes hematológicos. Así pues, pueden ver que no es una situación simple.

#### DIAPOSITIVA 22

Los reportes de seguridad de la sangre tienen elementos obligatorios y voluntarios. Los reportes obligatorios son por parte de los fabricantes de sangre. Los fabricantes tienen que reportar inmediatamente al CBER cuando se confirma que una complicación de una donación o transfusión de sangre es fatal. Y luego tienen que presentar un informe de seguimiento dentro de siete días. El reporte obligatorio para las fallas de productos incluye reportes de desviación de productos biológicos al CBER y reportes de problemas con dispositivos que vienen a un sistema similar en el Centro para Dispositivos y Salud Radiológica (Center for Devices and Radiological Health, o CDRH) de la FDA. A la fecha de esta presentación en 2011, los fabricantes de sangre y componentes sanguíneos o hematológicos no tienen que reportar eventos adversos no fatales.

Los reportes voluntarios de eventos adversos vienen a los sistemas AERS y VAERS. El Sistema de Reporte de Eventos Adversos (Adverse Event Reporting System, o "AERS") de la FDA es la contraparte del Sistema de Reporte de Eventos Adversos de Vacunas. Ambos sistemas aceptan reportes de cualquier fuente. Los errores médicos son reportados principalmente a través del sistema hospitalario en vez de a la FDA. Los CDC operan un sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias (National Nosocomial Infections Surveillance, o "NNIS"), el cual se ha vuelto parte de una Red Nacional de Seguridad en la Atención de la Salud (National Healthcare Safety Network, o "NHSN"), la cual en años recientes agregó un componente de hemovigilancia para los reportes hospitalarios a los CDC sobre varios incidentes y eventos adversos relacionados con la sangre.

#### DIAPOSITIVA 23

Veamos ahora los productos derivados de células y tejidos humanos.

#### DIAPOSITIVA 24

Una vez más, otras presentaciones en este programa abordan en detalle el marco regulador para los productos derivados de tejidos y células humanas, pero esta discusión de la vigilancia de la seguridad notará que sus marcos reguladores difieren. Es un enfoque de riesgo escalonado que comienza con la fundación de la autoridad de la FDA para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas. Los productos de aloinjertos de tejidos no tienen licencia. El enfoque principal en las infecciones atribuibles a los aloinjertos es en el riesgo de un donante cadáver contaminado o un donante vivo de células. La contaminación también puede ocurrir a través de los pasos de procesamiento que realizan los procesadores de tejidos. En un esfuerzo por monitorear y dar seguimiento a reportes de casos individuales, la FDA colabora muy de cerca con los CDC ya que son responsables por la vigilancia de una variedad de enfermedades infecciosas.

#### DIAPOSITIVA 25

Prosigamos ahora a los cambios legislativos e iniciativas que han movido y continúan moviendo a la FDA más allá de la vigilancia pasiva de seguridad – notablemente, la Ley de Enmiendas de la FDA (FDA Amendments Act) de 2007, la Iniciativa Centinela de la FDA, y la Rama Analítica de Epidemiología del CBER (Analytic Epidemiology Branch, conocida como AEB).

#### DIAPOSITIVA 26

La Ley de Enmienda de la Administración de Alimentos y Fármacos (Food and Drug Administration Amendments Act) de septiembre de 2007 le dio a la FDA ciertas responsabilidades y autoridades nuevas. Según la ley, conocida como FDAAA, la FDA podrá exigir que los fabricantes realicen estudios de seguridad o ensayos clínicos al momento de solicitar la licencia para el producto. Otra disposición establece que la FDA debe desarrollar un sistema de identificación y análisis de riesgos posterior al lanzamiento al mercado para enlazar y analizar datos de seguridad de múltiples fuentes con por lo menos 25 millones de personas incluidas o disponibles para estudios antes del 2010, y 100 millones antes del 2012. El Sistema Centinela que se describe a continuación es, en parte, una respuesta a ese requisito de la FDAAA.

#### DIAPOSITIVA 27

La Iniciativa Centinela incorpora el esfuerzo de la FDA por desarrollar un sistema electrónico activo de monitoreo de la seguridad para fortalecer nuestra capacidad de monitorear el desempeño posterior a la comercialización de productos médicos, no sólo la seguridad, sino también la eficacia. Está diseñado para aumentar, no reemplazar, los sistemas de monitoreo de seguridad existentes. Ella permitirá a la FDA acceder a recursos automatizados existentes de datos de atención de la salud, por medio de la formación de alianzas con los titulares o dueños de los datos, tales como las compañías de seguro que tienen grandes bases de dato de reclamos, los dueños de registros electrónicos de salud, las Organizaciones de Mantenimiento de la Salud, u otros. Se planea que los datos permanezcan fuera del alcance de la FDA. Los dueños continuarán reteniendo sus datos, manteniendo sus datos detrás de cortafuegos existentes o mejores cortafuegos en el futuro. Pero los dueños de los datos realizarán las búsquedas que la FDA solicite. La FDA podría solicitar, por ejemplo, ¿tienen algún reporte de intususcepción con esta nueva vacuna? Entonces, los resultados de esas búsquedas vienen de regreso a la FDA. La FDA recibirá solamente los resultados de las búsquedas, y se preservarán salvaguardas estrictas de privacidad y seguridad.

#### DIAPOSITIVA 28

La Rama de Epidemiología Analítica (Analytic Epidemiology Branch, o “AEB”) del CBER, se creó en 2008 y es de cierta forma similar a la Iniciativa Centinela. Es una unidad dentro de la División de Epidemiología, dedicada a la expansión de las capacidades para la vigilancia de seguridad de los productos biológicos, fortalecimiento o refinación de la señal, y análisis de las hipótesis dentro de bases de datos de poblaciones definidas, tales como los datos de reclamos de las Organizaciones e Mantenimiento de la Salud y los registros médicos electrónicos. La AEB y la Iniciativa Centinela se basan en dos décadas de experiencia colaborativa con el VSD de los CDC.

La experiencia temprana de la AEB empleó principalmente archivos de datos de reclamos de los Centros para Servicios de Medicaid y Medicare (Centers for Medicaid and Medicare Services, “CMS”). Un proyecto que usa estos datos está evaluando los archivos de datos

para observar la seguridad y utilización de los aloinjertos de tejidos. La Rama de Epidemiología Analítica colabora con el Departamento de Defensa, la Administración de Salud de Veteranos, el Servicio de Salud Indígena, y un sistema británico, la Base de Datos de Investigaciones de Práctica General.

Estos tipos de enfoques ciertamente presentan desafíos. Al emplear datos independientes, es decir, al no depender de los reportes espontáneos en AERS y VAERS, se pueden formular preguntas y probar legítimamente las hipótesis de seguridad de los productos.

Las hipótesis a menudo se originan en AERS o en VAERS con una serie de reportes de casos sobre pacientes con el mismo tipo de evento adverso todos los cuales habían recibido la misma vacuna u otro producto biológico.

#### DIAPOSITIVA 29

Como se observó, la AEB también usa parte de los datos del CMS, normalmente datos del sistema Medicare, la parte del CMS que sirve a las personas mayores de 65 años. Fracciones más pequeñas de los beneficiarios de Medicare son menores de 65 años de edad, quienes califican en base a enfermedad renal de etapa final u otras discapacidades crónicas. Hay aproximadamente 45 millones de personas, un número enorme, actualmente inscritas en el sistema del CMS. Ellas incluyen a aproximadamente 38 millones de ancianos y cerca de 7 millones de otras personas con discapacidades o enfermedad renal de etapa final. Existen disponibles datos individuales de utilización de la salud para el 85 o 90 por ciento de estos pacientes quienes están inscritos en la parte de pago por servicio del sistema de Medicare. Un componente de beneficio de fármaco recetado comenzó hace algunos años, y estamos trabajando para obtener datos de ese sistema también. Gran parte del trabajo de la AEB con los datos del CMS se coordinan con la Iniciativa Centinela en la Oficina del Comisionado de la FDA en un programa conocido como programa *SafeRx*.

#### DIAPOSITIVA 30

En 2008, la AEB emitió una serie de solicitudes de propuestas con una serie de metas de seguridad:

Desarrollar una capacidad para responder a inquietudes de seguridad relacionadas con productos de vacuna, sangre y tejidos.

Llevar a cabo investigaciones fármaco epidemiológicas colaborativas orientadas a las misiones a fin de refinar y probar las hipótesis sobre los asuntos de seguridad y efectividad de los productos de vacunas, sangre o tejidos, incluyendo aquellos que surgen de eventos adversos reportados a la FDA.

Y desarrollar métodos mejorados para la detección rápida de eventos adversos producidos por productos biológicos en fuentes de datos grandes basadas en la población americana. Actualmente se está desarrollando trabajo en estas áreas.

#### DIAPOSITIVA 31

Para resumir, la diversidad de los productos biológicos regulados por el CBER requiere de múltiples estrategias de vigilancia y aseguramiento de la seguridad. La vigilancia de

seguridad abierta es esencial para el descubrimiento más temprano posible de riesgos imprevistos a la salud pública. Nuevas autoridades y tecnologías ofrecen promesas importantes para capacidades más robustas para reconocer las señales más temprano y para evaluarlas sistemáticamente más eficiente y rápidamente.

#### DIAPOSITIVA 32

Esto concluye la presentación, “Evaluación de la Seguridad de los Productos Biológicos a lo Largo del Ciclo de Vida en el Centro para la Evaluación e Investigación de los Productos Biológicos de la FDA”.

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