

## Abordando la Preparación contra la Influenza Pandémica

### DIAPOSITIVA 1

Esta presentación abordará la preparación contra la influenza pandémica. Ella es ahora un resumen de eventos históricos que se fueron desarrollando a la fecha en que la presentación se hizo por primera vez en octubre de 2009.

### DIAPOSITIVA 2

La presentación abarcará brevemente información histórica sobre la gripe pandémica y hechos específicos con respecto a la pandemia del virus H1N1 de 2009; cómo la FDA respondió a esa pandemia de H1N1, incluyendo actividades específicas al Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, conocido por sus siglas en inglés como CBER.

La discusión cubrirá el proceso de concesión de licencias de vacunas contra el H1N1, así como también los caminos regulatorios para la obtención de licencias de vacunas pandémicas, y luego hablará muy brevemente sobre la autorización para uso de emergencia.

### DIAPOSITIVA 3

Históricamente ha habido tres pandemias importantes: la aparición del virus H1N1 en 1918, la aparición del virus H2N2 en 1957, y la aparición del virus H3N2 en 1968. La Organización Mundial de la Salud, conocida como OMS, ha definido tres criterios para clasificar a un brote como pandémico. Un virus pandémico tiene un nuevo subtipo de hemaglutinina de influenza contra el cual la población en general tiene muy poca o ninguna inmunidad. Un virus pandémico también debe ocasionar morbilidad y mortalidad significativas, y se debe transmitir eficientemente de humano a humano.

Desde el 21 de abril de 2009, cuando los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, o CDC por sus siglas en inglés, divulgaron su primer informe semanal de morbilidad y mortalidad, "*Dispatch*", sobre dos casos estadounidenses del recién surgido virus H1N1 2009, los números aumentaron a un ritmo constante con el transcurso del tiempo. Esto hizo que en el 11 de junio de 2009 la OMS declarara una pandemia en fase 6.

### DIAPOSITIVA 4

Algunos hechos sobre el recién surgido virus H1N1 2009: Los casos índice fueron un niño de 10 años en el Condado de San Diego, y una niña de 9 años en el Condado Imperial, ambos en California. Es importante destacar que no hubo ningún vínculo epidemiológico entre ambos casos, ya que ambos pacientes vivían a más de 200 millas de distancia uno del otro; que no hubo ninguna exposición conocida a factores de riesgo zoonóticos; que los aislados virales estaban genéticamente relacionados; que éstos eran virus triple reordenantes de genes humanos, porcinos y aviares; y que también eran antigénicamente similares. El panorama actual observado para este virus H1N1 2009 al 27 de septiembre de 2009, es que hubo 343,000 casos confirmados mundialmente, y más de 4,000 muertes con un índice de letalidad de aproximadamente 1.2.

En aquel entonces, era la cepa de circulación predominante en el Hemisferio Sur, y se anticipaba también que fuera la cepa predominante en el Hemisferio Norte en la siguiente temporada. La OMS sostuvo su Reunión de Selección de Cepas en el Hemisferio Sur en el otoño de 2009, y recomendó que el recién surgido virus H1N1 2009 fuera incorporado en la siguiente vacuna contra la gripe estacional para el Hemisferio Sur.

En el otoño de 2009, se anticipaba la amplia circulación de esta Cepa H1N1 en los Estados Unidos.

A partir de informes de vigilancia preliminares suministrados por los CDC, se descubrió que 26 de los 50 estados de Estados Unidos estaban reportando actividad de influenza generalizada. La proporción de visitas ambulatorias por enfermedades de gripe se encontraba por encima de la línea de referencia nacional, aunque el número de muertes atribuibles a neumonía e influenza a la fecha cayeron por debajo del umbral epidémico.

#### DIPOSITIVA 5

¿Qué se hizo para prepararnos para todo esto? El H1N1 puso a prueba en la vida real todos los esfuerzos de preparación contra pandemias. Se incluyó todo, desde el desarrollo de una estrategia nacional para la influenza pandémica, hasta los diversos planes de implementación y planes de continuidad de operaciones, hasta un ejercicio práctico y otros ejercicios funcionales que fueron completados.

#### DIPOSITIVA 6

¿Qué hizo específicamente la FDA para responder a este brote? El 24 de abril de 2009 se estableció un Equipo de Trabajo H1N1, compuesto de equipos con disciplinas específicas a distintos centros como equipos interdisciplinarios. Se activó un Centro de Operaciones de Emergencia de la FDA, y se implementó y coordinó desde los niveles más altos en la oficina del Comisionado un enfoque de gestión de incidentes. Hubo teleconferencias frecuentes, dos veces al día por aproximadamente las primeras dos semanas, con informes de situación diarios, y luego una vez a la semana con informes de situación semanales.

En mayo de 2009, una persona contacto de la FDA fue desplegada a la sede de los CDC para facilitar la coordinación entre la FDA y los CDC.

#### DIPOSITIVA 7

Se establecieron varios equipos específicos a centros los cuales se enumeran en la diapositiva. Como pueden ver, había muchos equipos dispersos entre los centros de productos médicos de la FDA, incluyendo el Centro para la Evaluación e Investigación de Fármacos y el Centros para Dispositivos y Salud Radiológica. Ustedes observarán que los equipos de CBER consistieron de un equipo de Vacunas y Sangre.

La FDA también contó con Equipos de la Oficina de Asuntos Reguladores, el componente inspector de la FDA. El Centro para la Seguridad Alimentaria y la Nutrición y el Centro para Medicina Veterinaria también formaron parte del equipo.

### DIAPOSITIVA 8

La FDA también contó con un nutrido grupo de equipos interdisciplinarios liderados por la oficina del Comisionado con la participación de varios centros de productos médicos. Estos equipos interdisciplinarios lidiaron principalmente con asuntos transversales de la agencia. Un equipo notable fue el equipo legal, que trabajó estrechamente con los Centros en la emisión de autorizaciones para usos de emergencia, sobre lo cual hablaremos más adelante. Algunas autorizaciones para usos de emergencia fueron, en especial, dos para los fármacos Tamiflu y Relenza aprobados por la FDA, para usos no aprobados, así como también kits diagnósticos RT-PCR para H1N1 y respiradores desechables N95.

### DIAPOSITIVA 9

Los Equipos de Sangre y Vacunas del CBER fueron responsables por informar al liderazgo de la FDA sobre diversos temas que van desde el estatus de la seguridad y abastecimiento de sangre de cepas de referencia y reactivos; estatus de la fabricación de vacunas; el desarrollo y la realización de ensayos clínicos que ayudarían a guiar el uso de la vacuna contra el H1N1 2009; y esfuerzos por desarrollar, calificar y validar, de ser posible, los ensayos serológicos apropiados con el fin de evaluar los especímenes de ensayos clínicos de manera significativa para informar la toma de decisiones.

### DIAPOSITIVA 10

Enfoquémonos un poco más en lo que el CBER hizo específicamente con respecto al desarrollo de la vacuna.

En primer lugar, independientemente de que se trate o no del virus H1N1, el CBER siempre ha jugado un papel central en el desarrollo de la vacuna contra la influenza cada año, porque el CBER es un Laboratorio Regulador Esencial de la OMS, o ERL, por sus siglas en inglés. Eso significa que el CBER participa en la selección anual de la cepa, recibe el aislado de los CDC y de diferentes países, y lleva a cabo los ensayos serológicos para observar la caracterización antigénica de estos virus y determinar si son variantes antigénicas. Luego, los datos se presentan a la OMS, aportando información a la toma de decisiones de la OMS sobre si estas variantes son lo suficientemente diferentes como para requerir un cambio en la cepa de la vacuna en la próxima vacuna contra la gripe estacional.

El CBER trabaja en estrecha colaboración con los CDC. El CBER trabaja para generar reordenantes de alto crecimiento adecuados para la producción de vacunas. El CBER produce, calibra, intercalibra y proporciona reactivos de potencia para las pruebas de ensayo de inmunodifusión radial simple (SRID, por sus siglas en inglés).

El CBER trabaja con los fabricantes para realizar una confirmación antigénica de los virus semilla a usarse en la producción de vacunas. Y, asociado con esto, el CBER realiza la liberación de lotes y una serie de pruebas confirmadoras.

### DIAPOSITIVA 11

Además de todas estas actividades, las cuales se llevan a cabo anualmente, el CBER también estuvo sumamente inmerso en actividades específicas al virus H1N1. Esta diapositiva detalla parte de lo que ocurrió. El CBER celebró reuniones semanales con los fabricantes de vacunas acreditadas contra la influenza estacional en los Estados Unidos. Estas reuniones fueron facilitadas por la Autoridad para la Investigación y el Desarrollo Biomédicos Avanzados, o BARDA, por sus siglas en inglés, en el Departamento de Salud y

Servicios Humanos. Por lo general, en estas reuniones se discutió el estatus de desarrollo, producción, y vías regulatorias para la obtención de licencias de la vacuna contra el H1N1.

El CBER celebró reuniones semanales con los Institutos Nacionales de la Salud y BARDA sobre el diseño, la implementación y la realización de ensayos clínicos. Estas reuniones estaban diseñadas para ayudar a guiar las eventuales recomendaciones de uso de estas vacunas contra el H1N1 una vez estuvieran disponibles.

El CBER celebró reuniones semanales con los CDC y con los departamentos estatales de salud sobre los planes de vacunación para el otoño. Los participantes en estas reuniones eran todos a nivel estatal, y representaban a las personas que administraban los planes de distribución estatal para hacer llegar la vacuna al usuario final.

#### DIPOSITIVA 12

La FDA tuvo numerosas colaboraciones con entidades internacionales, colaboraciones con la Agencia Europea de Medicina, o EMA por sus siglas en inglés, con Health Canada, y con la Administración de Bienes Terapéuticos, o TGA por sus siglas en inglés, sobre el intercambio de diseños y datos de ensayos clínicos del virus H1N1.

Estas interacciones se llevaron a cabo bajo los arreglos de confidencialidad de nuestra Agencia con estos organismos reguladores individuales. Existió una intensa colaboración con la OMS y otras autoridades internacionales de salud sobre actividades de farmacovigilancia, incluyendo el intercambio de definiciones de caso e índices de fondo para eventos adversos de interés especial.

#### DIPOSITIVA 13

El gobierno de Estados Unidos, a través de BARDA, trabajó con fabricantes de Estados Unidos certificados para la producción de vacunas contra la influenza estacional, con la intención de comprar vacunas contra el H1N1 para la población de Estados Unidos según se detalla en la Estrategia Nacional para la Influenza Pandémica de Estados Unidos. El 15 de septiembre de 2009, las vacunas monovalentes de influenza A-H1N1 2009 recibieron licencia de Sanofi Pasteur, Novartis, CSL, y de MedImmune. Éstas recibieron licencia a través de un apéndice de cambio de cepa a sus licencias existentes para vacunas contra la influenza estacional.

¿Qué quiere decir un apéndice de cambio de cepa? Los fabricantes certificados han tenido muchos años de experiencia con apéndices de cambio de cepa, porque lo hacen todos los años con la vacuna estacional. El caso es el mismo para la vacuna contra el H1N1. Primero, se identificó el virus H1N1 2009 y se proporcionó a los fabricantes como virus de referencia. La cepa de referencia luego pasó por el mismo proceso de desarrollo de vacunas rutinariamente seguido para las vacunas contra la influenza estacional. La única diferencia era que la vacuna no era una vacuna trivalente anual típica, sino más bien una vacuna monovalente. Las vacunas contra el H1N1 2009 no eran nuevas. Fueron producidas y liberadas de acuerdo con los mismos procesos de obtención de licencia que sus contrapartes estacionales. También es importante destacar que antes de cualquier acción de licencia adoptada por la FDA, la FDA discutió públicamente su enfoque con varios comités asesores, incluyendo el propio Comité Asesor sobre Vacunas y Productos Biológicos Relacionados del CBER (Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, o “ver-pac”). La FDA también discutió los candidatos a vacunas con el Comité

Asesor Nacional sobre Vacunas (National Vaccines Advisory Committee, o “en-vac”), y muchos otros comités asesores. El enfoque de la FDA al proceso de licenciamiento de la vacuna contra el H1N1, usando la vía de la vacuna contra la influenza estacional, se discutió nuevamente con muchos reguladores internacionales. La FDA buscó ser lo más transparente posible a fin de que el resto del mundo supiera lo que la FDA planeaba hacer con esta vacuna contra el H1N1.

Estas vacunas no son nuevas. Ellas fueron producidas y liberadas por medio de los mismos procesos de concesión de licencias. Después de la concesión de la licencia, BARDA instruyó a los fabricantes a que enviaran las vacunas directamente a los sitios de distribución administrados por los CDC. Las vacunas fueron distribuidas a nivel federal por los CDC con base en una asignación prorrateada a los estados. La disponibilidad de vacunas para el usuario final se basó en planes administrados estatalmente. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los CDC (Advisory Committee on Immunization Practices, o “ACIP”), emitió recomendaciones para el uso durante la disponibilidad de la vacuna, desde cantidades limitadas hasta escalas mucho más grandes. Inicialmente, se hicieron recomendaciones para grupos prioritarios objetivo hasta que se incrementó la disponibilidad de la vacuna.

#### DIAPOSITIVA 14

Sólo un poco sobre las opciones reguladoras para las vacunas contra la influenza pandémica. Para los datos para el apoyo de la concesión de licencias de vacunas contra la influenza pandémica, remítanse a la orientación titulada “Datos Clínicos Necesarios para Apoyar la Concesión de Licencias de Vacunas contra la Influenza Pandémica”. Sin embargo, para entender en pleno esta orientación uno debe estar consciente de la distinción entre las vacunas pandémicas y las vacunas pre-pandémicas, ya que estos términos se han usado muy ampliamente y de maneras muy diferentes alrededor del mundo.

Según una definición, una vacuna “pandémica” es aquella que no se fabrica sino hasta cuando se declare una pandemia. La vacuna se fabrica contra una cepa pandémica circulante real. Una vacuna pre-pandémica es cualquier vacuna que se produce en contra de un virus con potencial pandémico, durante una época donde no existe una pandemia declarada. Sin embargo, en la orientación de la FDA, los términos pandémico y pre-pandémico se aplican a una vacuna dada de acuerdo con sus indicaciones de uso. Es decir, una vacuna pandémica es aquella que busca una indicación de uso para la inmunización activa de personas con un alto riesgo de contraer influenza por el subtipo contenido en la vacuna. El subtipo podría ser cambiado en cualquier año dado por medio del apéndice de cambio de cepa antes descrito. Tal vacuna se puede usar durante una pandemia, en ondas iniciales antes de que haya una correspondencia exacta de la cepa, o en un escenario pre-pandémico para individuos con mayor riesgo de exposición, tales como miembros de las fuerzas armadas o personal de los CDC desplegados a áreas de alto riesgo.

#### DIAPOSITIVA 15

La orientación de referencia de la FDA no trata sobre las vacunas que buscan una indicación pre-pandémica. Esta indicación aun está por definirse, pero algunas consideraciones pueden incluir el uso de la vacuna durante épocas con bajos niveles de amenaza pandémica y podrán considerar estrategias de preparación de la población. Esta

orientación en particular está dirigida a las vacunas contra la influenza pandémica, o sea, vacunas que buscan una indicación pandémica. Si un fabricante es titular de una licencia estadounidense para una vacuna contra la influenza estacional, ya sea inactivada o atenuada, y pretende usar el mismo proceso de fabricación acreditado para producir la vacuna contra la influenza pandémica, la orientación de la FDA establece que el seguimiento de seguridad para una vacuna pandémica se realizará por lo menos 6 meses después de la vacunación y que el tamaño de la base de datos de seguridad debe ser acordado por el CBER.

También es importante destacar que se necesita de una cuidadosa evaluación de la inmunogenicidad, más comúnmente en forma de un estudio de variación de dosis para determinar la dosis apropiada sobre la cual basar las decisiones de formulación. Para los fabricantes que no tienen una vacuna estacional con licencia de los Estados Unidos, la aprobación de una vacuna pandémica puede solicitarse a través de una vía de aprobación acelerada. Para ello se exigiría una base de datos adecuada de seguridad e inmunogenicidad previa a la concesión de la licencia. Estos requisitos específicos tendrían que determinarse con anticipación entre el patrocinador y la FDA, durante el proceso de desarrollo del producto. Después de la concesión de la licencia, habría un requisito regulador para la demostración del beneficio clínico.

#### DIAPPOSITIVA 16

Con respecto a la autorización para usos de emergencia, la Secretaría de Salud y Servicios Humanos ha delegado al Comisionado de la FDA la autoridad y capacidad de autorizar el uso de un producto médico no aprobado, o el uso de un producto médico aprobado para una indicación no aprobada durante una emergencia declarada, justificando su uso si se satisfacen todos los criterios legales. El mecanismo que la FDA usa para adoptar esta medida se conoce como Autorización para Usos de Emergencia, o EUA por sus siglas en inglés. La emisión de una EUA se basa en las circunstancias de la emergencia y en la totalidad de la información científica. El Comisionado podrá autorizar tal uso de emergencia a solicitud de un patrocinador, si existe información proveniente de ensayos clínicos adecuados y bien controlados de que existen motivos para creer que el producto médico pudiera ser efectivo; que los beneficios conocidos y potenciales son significativamente mayores que los riesgos conocidos y potenciales; y que no existe una alternativa adecuada, aprobada y disponible al producto que se está considerando para el uso de emergencia. La EUA es específica por producto, y permanece en efecto por 1 año, a menos que se revoque, cancele o renueve.

La Autorización para Usos de Emergencia no es una vía para la obtención de la licencia, y no se pueden usar los datos generados bajo una EUA como base para obtener una licencia. Esto se debe a que los reglamentos exigen que la obtención de la licencia deba basarse en ensayos adecuados y bien controlados, lo cual presuntamente no sería el caso en una emergencia con un producto usado bajo una EUA.

#### DIAPPOSITIVA 17

La última diapositiva muestra referencias para encontrar algunas de las orientaciones relevantes para las actividades y políticas de preparación del CBER, según se discutieron en esta presentación.

DIAPOSITIVA 18

Esto concluye la presentación, "Abordando la Preparación contra la Influenza Pandémica".

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