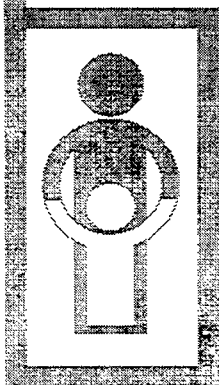


Revisión de documentos existentes sobre planificación, realización y evaluación de estudios clínicos sobre vacunas

Documento de información para la Reunión Consultiva Oficiosa de
Expertos en Reglamentación sobre Vacunas, sede de la OMS, Ginebra,
21 y 22 de enero de 1999



**DEPARTAMENTO DE VACUNAS Y
PRODUCTOS BIOLÓGICOS**



*Organización Mundial de la Salud
Ginebra 1999*

**El Departamento de Vacunas y Productos Biológicos da
las gracias a los donantes cuya ayuda financiera para
actividades no especificadas ha hecho posible
la producción de este documento.**

Este documento ha sido preparado por el
Equipo de Acceso a Tecnologías del
Departamento de Vacunas y Productos Biológicos
Código de pedido : WHO/V&B/99.09
Impreso en diciembre de 1999

Es posible consultar el documento en la siguiente dirección de Internet:
www.who.int/gpv-documents/

Se pueden solicitar ejemplares a:
Organización Mundial de la Salud
Vacunas y Productos Biológicos
CH-1211 Ginebra 27, Suiza
• Fax: +22 791 4193/4192 • c/e : vaccines@who.ch •

© Organización Mundial de la Salud 1999

El presente documento no es una publicación oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Aunque la Organización se reserva todos los derechos, el documento se podrá reseñar, resumir, reproducir o traducir libremente, en parte o en su totalidad, pero no para la venta u otro uso relacionado con fines comerciales.

Las opiniones expresadas en los documentos por autores cuyo nombre se menciona son de la responsabilidad exclusiva de éstos.

Índice

| | |
|--|-----------|
| <i>Nota de agradecimiento</i> | <i>iv</i> |
| <i>Glosario</i> | <i>v</i> |
| 1. Sinopsis | 1 |
| 2. Introducción | 4 |
| 3. Documentación disponible | 6 |
| 3.1 Directrices para el examen ético de las investigaciones clínicas | 6 |
| 3.2 Documentación general sobre ensayos clínicos..... | 6 |
| 3.3 Directrices específicas sobre vacunas | 8 |
| 3.4 Fuentes de documentación | 11 |
| 4. Directrices vigentes: aplicabilidad a los ensayos en vacunas | 12 |
| 4.1 Examen de los aspectos éticos | 12 |
| 4.2 Producción y garantía de la calidad..... | 12 |
| 4.3 Realización de estudios clínicos..... | 13 |
| 4.4 Diseño del estudio y protocolos..... | 13 |
| 4.5 Tratamiento de los datos | 15 |
| 4.6 Vigilancia | 15 |
| 4.7 Aplicabilidad del ensayo a las necesidades de salud pública | 15 |
| 5. Conclusiones | 16 |
| 6. Recomendaciones | 18 |
| 7. Referencias | 19 |
| Anexo 1: Documentos de la AEEM relacionados con la investigación clínica en sujetos humanos | 21 |
| Anexo 2: Documentos de la FDA relacionados con las investigaciones clínicas en sujetos humanos | 22 |
| Anexo 3: Publicaciones examinadas | 23 |
| Anexo 4: Matriz para determinar las lagunas en las directrices existentes sobre ensayos clínicos de vacunas | 28 |

Nota de agradecimiento

El Departamento de Vacunas y Productos Biológicos da las gracias a los donantes cuyo apoyo financiero para actividades no especificadas ha hecho posible la producción del presente documento, en particular El Banco Mundial, el Departamento para el Desarrollo Internacional (DPDI), Reino Unido y el Gobierno del Japón.

El Departamento desea manifestar su agradecimiento al Dr. Kari Lankinen de Finlandia, que redactó el presente documento, a los participantes en la “Reunión consultiva oficiosa de expertos en reglamentación nacional sobre vacunas, Ginebra, 21 y 22 de enero de 1999” y a los siguientes expertos que contribuyeron a su revisión:

Sr. Norman Ackland, Australia
Dr. R. Breiman, Estados Unidos de América
Dr. John Clemens, Estados Unidos de América
Dra. Felicity Cutts, Reino Unido
Dr. Emmanuel Ehizibolo, Nigeria
Dra. Susan Ellenberg, Estados Unidos de América
Dra. Karen Goldenthal, Estados Unidos de América
Dr. Jorge A. Gómez, Argentina
Dra. Juhana Idanpaan-Heikkila, OMS
Dra. Isabel Kantor, Argentina
Dr. Lei Dianliang, China
Dr. Abdullah Molokhia, Egipto
Dr. Febe Naguib, Egipto
Dr. Peter Ndumbe, Camerún
Dr. Bradley Perkins, Estados Unidos de América
Dra. Thea Sesardic, Reino Unido
Dr. Surinder Singh, India
Profesor Martin Smith, Sudáfrica
Sra. B. Voordouw, Países Bajos

Glosario

| | |
|-----------------|--|
| AEEM | Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos |
| AJFM | Asociación Japonesa de Fabricantes de Medicamentos |
| Aleatorización | Para garantizar que las poblaciones de sujetos son análogas en los grupos de prueba y los grupos testigo, una sola población de muestra se divide al azar en grupos a los que se administran los tratamientos de ensayo o de control. La aleatorización evita las diferencias sistemáticas entre grupos respecto de variables que podrían afectar al resultado. En los ensayos de vacunas, la unidad de aleatorización puede ser un individuo o un grupo mayor de personas (una familia, una escuela), siempre que los factores que inducen a error sean bien conocidos y puedan corregirse (1). |
| BPC | Buena práctica clínica en ensayos: pautas para los estudios clínicos que abarcan el diseño, la ejecución, la vigilancia, la terminación, la auditoría, los análisis, la presentación de informes y la documentación de los estudios y que garantiza que éstos tienen una sólida base científica y ética y que las propiedades clínicas del producto farmacéutico (de diagnóstico, terapéutico o profiláctico) que se investiga están debidamente documentadas (30). |
| CE | Comisión Europea |
| CIOMS | Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas |
| CMR | Comité de Medicamentos Registrados, Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, Unidad de Evaluación de Medicamentos Humanos. |
| Comité de ética | Órgano independiente (junta de revisión o comité institucional, regional o nacional) constituido por profesionales de la medicina y otros, que vela por que se proteja la seguridad, la integridad y los derechos humanos de las personas que participan en un ensayo clínico particular, examina la ética general de éste y da seguridades al público al respecto. Los comités de ética deben constituirse y gestionarse de modo que desempeñen sus tareas de forma objetiva y sin influencia alguna de los que llevan a cabo el ensayo (30). (= Junta de Revisión Interna). |

| | |
|-------------------------------|---|
| Control interno | Instrumento de control adicional, por lo general un placebo, que puede ser necesario cuando la eficacia del comparador activo no está debidamente determinada o se sabe que da resultados desiguales (1). |
| Control por placebo | Comparador en un ensayo de vacunas que no incluye el antígeno que se estudia. En los estudios de una sola vacuna puede tratarse de un placebo verdadero (por ejemplo, solución salina, vehículo de la vacuna), o una vacuna de composición antigénica distinta. En las vacunas combinadas, puede tratarse de un factor de control del que carezca la vacuna ensayada (1). |
| CRF | Código de Reglamentación Federal |
| Definición de caso | Un caso queda definido por tres componentes: los síntomas de la infección experimentada por el paciente, que le llevan a solicitar atención o consejo médico; el diagnóstico avanzado por el médico, y la confirmación por el laboratorio. Los tres componentes deben tenerse en cuenta en la formulación de la definición de caso (1). |
| ECA | Ensayo Controlado Aleatorizado |
| Efectividad | Utilidad terapéutica de un fármaco o un tratamiento cuando es utilizado por el público general en condiciones reales y no controladas (4). Véase también efectividad vacunal. |
| Efectividad vacunal | Tasa de protección debida a la vacunación en una población dada. La efectividad de la vacuna mide la protección directa e indirecta (es decir, la protección que obtienen las personas no vacunadas por conducto de la población vacunada). También viene determinada por la cobertura de la vacunación, la correlación de las cepas de vacuna con las cepas circulantes y la selección de cepas (1). Véase también efectividad. |
| Eficacia | Resultado terapéutico o farmacológico de un fármaco o un tratamiento en una situación clínica controlada; la evaluación de la eficacia necesita la especificación de los parámetros del efecto que van a utilizarse, una descripción de la forma en que se miden y registran los parámetros de eficacia, tiempos y periodos de registro de la eficacia, descripción de análisis o ensayos especiales que van a realizarse (farmacocinéticos, de laboratorio, radiológicos, etc.) (4). Véase también eficacia vacunal. |
| Ensayo previo a la exposición | Ensayo prospectivo en una población que se prevé estará expuesta a un agente patógeno en estudio dentro de un periodo previamente definido y relativamente breve (1) |

| | |
|----------------------------------|---|
| Estudio “puente” | Estudio realizado en una nueva población para obtener datos farmacodinámicos o clínicos sobre la eficacia, la inocuidad, la dosificación y el régimen de administración en la nueva región que permita extrapolar el conjunto de datos clínicos extranjeros (2). |
| Estudio de casos y testigos | Estudio de observación en el que se determina de forma retrospectiva la exposición a cierto factor de riesgo (la vacuna en el caso de los estudios sobre vacunas); esa exposición se compara entre individuos que han experimentado un suceso (la enfermedad, en los estudios sobre vacunas), es decir, los casos, y los individuos que no lo han experimentado, los testigos (1). |
| Estudios de observación | Estudios centrados en incidentes, exposiciones y enfermedades que se producen en la población en sus condiciones de vida habituales (1). |
| Estudios por cohortes | Estudios retrospectivos o prospectivos en los que se observa la evolución de la enfermedad o la infección en un grupo definido de sujetos a lo largo de cierto periodo (1). |
| FDA | Administración de Alimentos y Medicamentos (EE.UU.) |
| FEAIF | Federación Europea de Asociaciones de Industrias Farmacéuticas |
| IA | Incidente adverso: todo incidente médico inesperado en el sujeto de un ensayo clínico al que se ha administrado un producto farmacéutico; no guarda necesariamente relación causal con el tratamiento (30). |
| ICH | Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano. Fue establecida en 1990 como proyecto reglamentario y de la industria con el fin de mejorar, mediante la armonización, la eficiencia del proceso de elaboración y registro de nuevos medicamentos en Europa, el Japón y los Estados Unidos, para poner esos productos al alcance de los pacientes en el menor tiempo posible. Entre los participantes figuran la CE, la FEAIF, el Japón, la AJFM, la FDA y la PhRMA. El proceso de la Conferencia se ha basado en el consenso científico alcanzado entre la industria y los expertos en reglamentación, y con el compromiso de las instancias normativas de las tres regiones (países de la Unión Europea, el Japón y los Estados Unidos) de aplicar las directrices y recomendaciones tripartitas y armonizadas de la Conferencia. |
| Indicador serológico sustitutivo | Concentración de anticuerpos previamente definida que está correlacionada con la protección clínica (1). |

| | |
|------------------------------|--|
| Inmunogenicidad | Capacidad de una vacuna para inducir inmunidad humoral (anticuerpos específicos) o mediada por células (1). |
| Investigaciones comunitarias | Ensayos en grandes segmentos de la población previamente definidos con el fin de investigar la repercusión de un tratamiento en una enfermedad infecciosa prevenible. |
| JRI | Junta de Revisión Institucional (= comité de ética) |
| NFI | Nuevo fármaco en investigación (solicitud) |
| OIC | Organización de investigación por contrata |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PAF | Prácticas adecuadas de fabricación: parte de la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos que vela por que éstos se fabriquen de forma uniforme y se ajusten a las normas de calidad apropiadas para el uso a que se los destina y exigidas en la autorización de comercialización (30). |
| PhRMA | Investigadores y Fabricantes Farmacéuticos de América |
| PON | Procedimientos de operación normalizados: instrucciones uniformes, detalladas y escritas para la ejecución de ensayos clínicos. Ofrecen un marco general que permite una ejecución y realización eficientes de todas las funciones y actividades en un ensayo concreto (30). |
| Reactogenicidad | Incidentes que se considera han ocurrido en relación directa con la vacunación; pueden ser locales o sistémicos (1). |
| RMA | Reacción Medicamentosa Adversa: respuesta imprevista y nociva a un producto farmacéutico que se produce con dosis utilizadas o ensayadas normalmente en seres humanos con fines de profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas. En ensayos clínicos, los daños causados por hiperdosificación, uso indebido o dependencia y las interacciones con cualquier otro producto deben considerarse reacciones adversas (30). |
| Seroconversión | Aumento previamente definido de la concentración de anticuerpos que se considera correlacionado con la transición de seronegativo a seropositivo, lo que ofrece información sobre la inmunogenicidad de una vacuna (1). |
| TDR | Programa Especial PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (ahora depende del grupo orgánico de Enfermedades Transmisibles de la OMS) |

| | |
|----------------------|---|
| Testigo | Cualquier comparador apropiado para la validación del ensayo. El comparador puede ser activo o un placebo (1). |
| Título de protección | Título de anticuerpos que se supone corresponde a la protección clínica (1). |
| Vacuna de refuerzo | Vacuna administrada tras cierto intervalo de tiempo después de la vacunación primaria a fin de establecer una protección a más largo plazo (1). |
| Vacunación primaria | Primera vacunación o serie de vacunaciones destinadas a inducir protección clínica (1). |
| Vacunas | Clase heterogénea de productos medicinales antiinfectivos que contienen sustancias antigénicas capaces de inducir inmunidad específica y activa contra el agente infeccioso o la toxina u otras importantes sustancias antigénicas producidas por ese agente. Las vacunas destinadas al uso humano pueden contener: organismos inactivados por medios químicos o físicos que mantienen propiedades inmunogénicas adecuadas; organismos vivos que son naturalmente no virulentos o que han sido tratados para atenuar su virulencia aunque conservan propiedades inmunogénicas suficientes; antígenos extraídos de los organismos, segregados por ellos o producidos por tecnología de ADN recombinante. Los antígenos pueden ser utilizados en su estado nativo o pueden ser detoxificados por medios químicos o físicos y pueden ser agregados, polimerizados o conjugados con un portador para aumentar su inmunogenicidad (1). |
| Vacunas combinadas | Productos destinados a la protección contra: 1) un solo complejo de enfermedad infecciosa provocada por distintas cepas o serotipos de organismos; 2) varias enfermedades infecciosas a la vez; o 3) combinaciones de 1 y 2 (3). |

1. Sinopsis

Hay distintas situaciones en las que se necesitan conocimientos sobre los aspectos técnicos de los ensayos clínicos en vacunas. Los Organismos Nacionales de Reglamentación (ONR) necesitan examinar los datos clínicos, obtenidos dentro o fuera del país, antes de autorizar la comercialización de productos, sean producidos en el país o importados. Puede ser que el producto ya haya recibido autorización de comercialización en otro país, o que el ONR sea el primero en examinar los datos clínicos. Para los ONR recientemente establecidos o los que sean relativamente nuevos en esta esfera, será útil disponer de pautas concisas y amplias al mismo tiempo en las que se expongan los aspectos que hay que tener en cuenta en la evaluación de ensayos clínicos, incluidos los aspectos especiales de las vacunas destinadas al uso internacional.

En el campo de la producción de vacunas están apareciendo muchas tecnologías nuevas que se están elaborando en países tanto industrializados como en desarrollo. Especialmente en el caso de aquellas vacunas cuyo mercado en los países industrializados puede ser reducido, el proceso de investigación y desarrollo y los estudios clínicos se están realizando en países en desarrollo con la participación activa del sector público. Aunque éstas son medidas razonables y lógicas, ha habido ocasiones en las que el país escogido no contaba con una infraestructura suficiente para que el diseño y el protocolo del ensayo clínico fueran aceptables desde el punto de vista científico, cuando éste es uno de los requisitos para que el ensayo sea aceptable desde el punto de vista ético.

Por consiguiente, la publicación por la OMS de un documento orientativo sobre ensayos clínicos con vacunas cumple dos objetivos principales:

- 1) apoyar el fortalecimiento de los Organismos Nacionales de Reglamentación en la revisión de datos clínicos, así como servir de manual en los cursos de capacitación de la Red Global de Entrenimiento en evaluación de ensayos clínicos y la concesión de licencias para vacunas.
- 2) ofrecer orientación sobre ensayos clínicos de vacunas que permita en la medida de lo posible que las vacunas ensayadas con éxito de esa forma sean apropiadas para el uso internacional.

Varias instituciones y países han elaborado directrices sobre la planificación, el diseño y la evaluación de ensayos clínicos con sustancias farmacéuticas. No obstante, aunque la mayoría de los principios generales sobre ensayos clínicos con productos farmacéuticos pueden adaptarse sin dificultades a los estudios sobre vacunas, este grupo particular de sustancias tiene características singulares que es preciso tener en cuenta en la planificación, la ejecución y la evaluación de estudios clínicos. Reviste particular importancia el hecho de que las vacunas habitualmente se destinan a su

uso en individuos sanos, lo que exige prestar especial atención a los aspectos éticos y a las cuestiones de inocuidad. Muchas vacunas están destinadas a los niños; los estudios clínicos en niños exigen una planificación especialmente cuidadosa y una evaluación detallada de la relación entre el riesgo y el beneficio. La inmunogenicidad de las vacunas puede variar de unas poblaciones a otras, lo que pone de relieve la importancia de efectuar estudios locales antes de conceder la licencia correspondiente. Razones de orden práctico pueden hacer que un mismo plan de inmunización no sea viable en todos los lugares, de resultas de lo cual puede ser necesario realizar estudios adicionales. Además, las diferencias en la epidemiología de las enfermedades infecciosas tienen importantes repercusiones en la elaboración de vacunas.

Actualmente, la OMS tiene las siguientes pautas en relación con las vacunas:

- Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos
- Pautas para la buena práctica clínica (BPC) en ensayos con productos farmacéuticos
- Reglamentación y concesión de licencias para productos biológicos en países con organismos normativos de creación reciente
- Pautas para los servicios nacionales de control sobre garantía de la calidad de los productos biológicos

En cambio, por desgracia, no hay ningún documento de la OMS que contenga directrices en materia de planificación, ejecución y evaluación de estudios clínicos en vacunas en el que se preste suficiente atención a las características singulares de esas sustancias.

En el presente documento se examinan las principales pautas que existen actualmente en materia de ensayos clínicos en vacunas. Las principales fuentes han sido el CIOMS, el TDR, la EC, la FDA, la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano (ICH) y documentos de la OMS.

Tras un examen de los documentos existentes, puede llegarse a la siguiente conclusión:

- 1) Revisión ética: las pautas de la OMS sobre buena práctica clínica (BPC) son aplicables a los ensayos clínicos en vacunas. En las directrices del CIOMS y del TDR se recoge un análisis más detallado y profundo.
- 2) Producción y garantía de la calidad: todos los productos clínicos deben producirse siguiendo los principios de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). No obstante, se necesita más orientación acerca del nivel apropiado de PAF en cada fase, la demostración de la uniformidad y la normalización de los ensayos biológicos utilizados para la definición de casos.
- 3) Realización de estudios clínicos: las pautas de la OMS sobre BPC son aplicables a los ensayos clínicos en vacunas.
- 4) Diseño del estudio y protocolos: en los documentos revisados, los aspectos pertinentes se presentan en distinta profundidad, con distinta terminología y bajo distintos encabezamientos. Sería útil un documento el que se recogiesen todos ellos.

-
- 5) Tratamiento de los datos: el tratamiento de los datos debe disponerse siguiendo los principios de BPC y las pautas para el tratamiento de datos sobre inocuidad.
 - 6) Vigilancia: los estudios deben vigilarse siguiendo los principios de la BPC.
 - 7) Aplicabilidad del ensayo a las necesidades de salud pública: no se dispone de directrices. Se necesita más información sobre cuándo se necesitan estudios “puente” y qué aspectos deben tenerse en cuenta en el diseño.

2. Introducción

Hay distintas situaciones en las que se necesitan conocimientos sobre los aspectos técnicos de los ensayos clínicos en vacunas. Los Organismos Nacionales de Reglamentación (ONR) necesitan examinar los datos clínicos, obtenidos dentro o fuera del país, antes de autorizar la comercialización de productos, sean producidos en el país o importados. Puede ser que el producto ya haya recibido autorización de comercialización en otro país, o que el ONR sea el primero en examinar los datos clínicos. Para los ONR recientemente establecidos o los que sean relativamente nuevos en esta esfera, será útil disponer de pautas precisas y amplias al mismo tiempo en las que se expongan los aspectos que hay que tener en cuenta en la evaluación de ensayos clínicos, incluidos los aspectos especiales de las vacunas destinadas al uso internacional.

En el campo de la producción de vacunas están apareciendo muchas tecnologías nuevas que se están elaborando en países tanto industrializados como en desarrollo. Especialmente en el caso de aquellas vacunas cuyo mercado en los países industrializados puede ser reducido, el proceso de investigación y desarrollo y los estudios clínicos se están realizando en países en desarrollo con la participación activa del sector público. Aunque éstas son medidas razonables y lógicas, ha habido ocasiones en las que el país escogido no contaba con una infraestructura suficiente para que el diseño y el protocolo del ensayo clínico fueran aceptables desde el punto de vista científico, cuando éste es uno de los requisitos para que el ensayo sea aceptable desde el punto de vista ético.

Por consiguiente, la publicación por la OMS de un documento orientativo sobre ensayos clínicos de vacunas cumple dos objetivos principales:

- 1) apoyar el fortalecimiento de los ONR en la revisión de datos clínicos, así como servir como manual en los cursos de capacitación de la Red Global de Entrenamiento en evaluación de ensayos clínicos y la concesión de licencias para vacunas.
- 2) ofrecer orientación sobre ensayos clínicos de vacunas que permita en la medida de lo posible que las vacunas ensayadas con éxito de esa forma sean apropiadas para el uso internacional.

Varias instituciones y países han elaborado directrices sobre la planificación, el diseño y la evaluación de ensayos clínicos con sustancias farmacéuticas. No obstante, aunque la mayoría de los principios generales sobre ensayos clínicos en productos farmacéuticos pueden adaptarse sin dificultades a los estudios sobre vacunas, este grupo particular de sustancias tiene características singulares que influyen en la planificación, la ejecución y la evaluación de estudios clínicos. Reviste particular importancia el hecho de que las vacunas habitualmente se destinan a su uso en

individuos sanos, lo que exige prestar especial atención a los aspectos éticos y a las cuestiones de inocuidad. Muchas vacunas están destinadas a los niños; los estudios clínicos en niños exigen una planificación especialmente cuidadosa y una evaluación detallada de la relación entre el riesgo y el beneficio. La inmunogenicidad de las vacunas puede variar de unas poblaciones a otras, lo que pone de relieve la importancia de efectuar estudios locales antes de conceder la licencia correspondiente. Razones de orden práctico pueden hacer que un mismo plan de inmunización no sea viable en todos los lugares, de resultas de lo cual puede ser necesario realizar estudios adicionales. Además, las diferencias en la epidemiología de las enfermedades infecciosas tienen importantes repercusiones en la elaboración de vacunas.

Actualmente, la OMS tiene las siguientes pautas en relación con los ensayos clínicos en vacunas:

- Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos
- Pautas para la buena práctica clínica (BPC) en ensayos con productos farmacéuticos
- Reglamentación y concesión de licencias para productos biológicos en países con organismos normativos de creación reciente
- Pautas para los servicios nacionales de control sobre garantía de la calidad de los productos biológicos

En cambio, por desgracia, no hay ningún documento de la OMS que contenga directrices en materia de planificación, ejecución y evaluación de estudios clínicos en vacunas en el que se preste suficiente atención a las características singulares de esas sustancias y de la inmunización.

Se han revisado los documentos que existen actualmente en relación con los estudios clínicos en vacunas, con el fin de determinar las lagunas existentes en materia de conocimientos sobre planificación, realización y evaluación de estudios clínicos en vacunas. Esa revisión será la base de las pautas sobre estudios clínicos de vacunas que es preciso elaborar. Las principales fuentes han sido la Comisión Europea (EC), la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos aplicables al Registro de Sustancias Farmacéuticas para Uso Humano (ICH) y documentos de la OMS.

3. Documentación disponible

Actualmente, el cuerpo principal de reglamentos y directrices sobre productos farmacéuticos procede de cuatro fuentes: 1) la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (AEEM); 2) la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA); 3) la ICH y 4) la OMS.

3.1 Directrices para el examen ético de las investigaciones clínicas

Los documentos más importantes que se han adoptado en el plano internacional en relación con los aspectos éticos de la investigación biomédica en seres humanos son los siguientes:

- Código de Nuremberg, 1947: puede consultarse en <http://usafsg.satx.disa.mil>
- Declaración de Helsinki, Asociación Médica Mundial, 1964 (revisada en 1975 y 1989, nueva revisión en curso); puede consultarse en <http://www.fda.gov>
- Directrices éticas internacionales para las investigaciones biomédicas con seres humanos, CIOMS, 1993 (6)
- Directrices internacionales para el examen ético de estudios epidemiológicos, CIOMS, 1991
- Pautas para la buena práctica clínica en ensayos con productos farmacéuticos
- Convención para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano en relación con la aplicación de la biología y la medicina: Convención sobre derechos humanos y biomedicina, Consejo de Europa, 1996 (7)

Entre los documentos publicados por algunos países en relación con los aspectos éticos de las investigaciones biomédicas en seres humanos, en el momento de preparar el presente examen estaba disponible el siguiente:

- Capítulo 45, Código de Reglamentación Federal, Parte 46, 'Protection of Human Subjects'; <http://www.nih.gov/grants.oprr>

3.2 Documentación general sobre ensayos clínicos

Lamentablemente, no existen directrices de la OMS en las que se presenten los criterios y procedimientos para la aprobación de medicamentos de uso humano y veterinario ni otros importantes aspectos de la legislación farmacéutica.

La legislación farmacéutica europea abarca hoy en día todos los medicamentos fabricados industrialmente, incluidas las vacunas (8).

Las disposiciones aplicables a los productos medicinales para los que se solicita autorización de comercialización en la Unión Europea incluyen las siguientes:

- legislación obligatoria (reglamentos y directivas) (8);
- notificación a los solicitantes en la que se describen los procedimientos administrativos que han de seguir y el formato del expediente de solicitud (9,10);
- directrices sobre la realización de los estudios de calidad, inocuidad y eficacia que han de efectuarse en apoyo de una solicitud de autorización de comercialización (11-13);
- una guía detallada de prácticas apropiadas de fabricación (14); y
- una guía detallada sobre vigilancia farmacéutica (farmacovigilancia) (15).

Esos textos están reunidos en una serie de volúmenes titulados "The rules governing medicinal products in the European Union" [Normativa sobre medicamentos en la Unión Europea] (8-15). Los más relacionados con los ensayos clínicos en vacunas son los siguientes:

- nota de orientación sobre prácticas clínicas adecuadas (5);
- nota de orientación sobre principios estadísticos para los ensayos clínicos (16);
- nota de orientación sobre investigación clínica de medicamentos en niños (17);
- nota de orientación sobre tratamiento de datos de inocuidad clínica: definiciones y normas para una notificación rápida (18);
- nota de orientación sobre tratamiento de datos de inocuidad clínica: elementos de datos para la transmisión de informes de inocuidad de casos individuales (19).

En los Estados Unidos, existen tres niveles de rigidez en la aplicación de la normativa y las orientaciones pertinentes (20):

- 1) reglamentación promulgada en el Capítulo 21 del Código de Reglamentación Federal de los Estados Unidos (21 CFR)
- 2) directrices publicadas en el Registro Federal; y
- 3) documentos de la serie "Points to Consider", publicados en el Registro Federal.

La aplicación de la normativa que gobierna la buena práctica clínica y los ensayos clínicos incumbe a la FDA. La reglamentación relativa a las investigaciones clínicas se publica en el Capítulo 21 del Código de Reglamentación Federal (CFR):

- Parte 50 sobre el consentimiento informado;
- Parte 56 sobre juntas de revisión institucionales;
- Parte 312 sobre solicitudes en relación con nuevos fármacos para fines de investigación, que incluye las responsabilidades de patrocinadores, encargados de la vigilancia e investigadores;
- Parte 314 sobre aprobación acelerada, y
- Parte 601 sobre concesión de licencias.

La reglamentación de la Unión Europea y de la FDA contiene disposiciones en relación con las siguientes organizaciones y personas:

- investigadores clínicos;
- patrocinadores;
- encargados de la vigilancia;
- organizaciones de investigación por contrata, y
- juntas de revisión institucionales (es decir, los comités de ética).

3.3 Directrices específicas sobre vacunas

No existen directrices específicas de la OMS sobre vacunas en relación con los ensayos clínicos. Se revisaron ocho directrices específicas sobre vacunas, cuatro de ellas publicadas por la AEEM, una por la FDA y tres por el Programa Especial PNUD/ Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales (TDR).

3.3.1 Comité de Medicamentos Registrados: Nota de orientación sobre pruebas farmacológicas y toxicológicas preclínicas en vacunas (en adelante denominada pauta preclínica del CMR)

En este documento se examinan los estudios preclínicos convencionales de sustancias farmacéuticas que ofrecen orientación sobre la aplicación de esos principios en la elaboración de vacunas (21). Se necesita obtener datos sobre la toxicidad de dosis única en al menos una especie animal, con una dosis que ofrezca un margen de seguridad suficiente en relación con la dosis humana. Normalmente se solicitan pruebas repetidas de toxicidad de la dosis en el caso de las vacunas que han de ser administradas en dosis múltiples (también puede ser apropiado para vacunas que se administran en una sola dosis). Por lo general no se necesitan datos sobre la función reproductiva. Las pruebas de toxicidad para embriones/fetal y perinatal suelen recomendarse en las vacunas destinadas al uso en mujeres en edad fecunda. No suelen necesitarse estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad.

La farmacodinámica primaria de las vacunas se refiere a la inmunogenicidad y al nivel de protección. Los estudios de la farmacodinámica primaria en relación con la respuesta de protección del antígeno deben realizarse en una especie pertinente. Debe tenerse presente e investigarse en modelos animales el potencial de actividad farmacológica nociva, por ejemplo en los sistemas circulatorio y respiratorio. Normalmente no se necesitan estudios farmacocinéticos.

Por razones obvias, es preciso evaluar la tolerancia local. Las pruebas de toxicidad anormal forman parte del control de la calidad y no pertenecen al programa de desarrollo farmacológico-toxicológico de una vacuna. En el caso de varias vacunas, la Farmacopea Europea ya no exige pruebas de la toxicidad anormal del producto acabado.

Las vacunas pueden contener sustancias pirogénicas (por ejemplo, endotoxinas, lipoproteínas, lipopolisacáridos, ácido teicoico). Así pues, deben realizarse pruebas de la pirogenicidad o de detección de endotoxinas en cada producto lote por lote.

Se recomienda realizar pruebas amplias de la toxicidad y evaluar la inocuidad en los aditivos de las vacunas (adyuvantes, excipientes y conservantes).

Estas pautas entraron en vigor en junio de 1998.

3.3.2 Comité de Medicamentos Registrados: Nota de orientación sobre la evaluación clínica de nuevas vacunas (en adelante denominada pautas del CMR sobre nuevas vacunas)

Este documento ofrece orientación sobre los aspectos de importancia clínica en la evaluación de nuevas vacunas para uso humano (1). El documento se encuentra aún en fase preliminar y se ha invitado a las partes interesadas a que presenten sus observaciones antes de enero de 1999.

En el documento se destaca que, antes de iniciar las pruebas clínicas de una nueva vacuna, deben haberse estudiado las propiedades de inocuidad y eficacia preclínicas exigidas y haberse demostrado éstas de forma suficiente en los modelos animales apropiados (siempre que sea posible). En el programa de pruebas clínicas debe prestarse cuidadosa consideración a la obtención de datos suficientes en relación con la vía de administración apropiada, los regímenes de dosificación y las categorías de edad de los sujetos expuestos en relación con la eficacia de la vacuna en los grupos destinatarios. La inmunogenicidad, la respuesta humoral y mediada por células y la eficacia de la nueva vacuna deben estudiarse debidamente.

Toda extrapolación de los datos sobre la eficacia clínica de una vacuna autorizada a una vacuna de características antigénicas análogas debe justificarse desde el punto de vista científico. Lo mismo puede decirse del uso de adyuvantes y conservantes conocidos en esas nuevas preparaciones.

Las diferencias regionales, dentro de la Unión Europea y fuera de ella, provocadas por la variabilidad en la epidemiología de las infecciones, la estrategia de vacunación respecto de otras vacunas o las características demográficas, deben estudiarse antes de iniciar un ensayo y deben exponerse en el protocolo. Se señala que un solo estudio clínico puede no bastar para demostrar la eficacia en distintas poblaciones y zonas. Cuando proceda, podrá estudiarse la posibilidad de realizar estudios "puente" para permitir la extrapolación de datos de una población destinataria a otra. La extrapolación de esos datos a otras poblaciones o regímenes de dosis debe estar científicamente justificada, con resultados concluyentes obtenidos en ensayos adicionales.

Se exige además la presentación de un expediente bien organizado basado en ensayos clínicos escalonados de la fase I a la fase III (hasta la fase IV) y se describen las características básicas y los requisitos de cada fase. Puede estudiarse la posibilidad de realizar estudios de casos y testigos y estudios de observación de cohortes cuando los ensayos controlados aleatorizados no sean posibles o no estén justificados por razones éticas.

También es preciso aplicar durante el estudio una definición de caso que sea uniforme, fiable y que se haya determinado con anterioridad. Para validar una definición de caso clínico, es necesario efectuar la confirmación en el laboratorio de al menos algunos casos. Es importante velar por que todos los esfuerzos encaminados a detectar casos entre poblaciones vacunadas y no vacunadas sean iguales.

La eficacia de la vacuna puede evaluarse y estimarse sobre la base de criterios de evaluación clínicos (de protección) o indicadores serológicos sustitutivos validados siempre que sea posible. También se examinan las consideraciones especiales en el caso de las vacunas combinadas.

El protocolo debe incluir cálculos del tamaño de la muestra respecto de cada criterio de evaluación (inmunogenicidad, inocuidad y eficacia siempre que proceda). Se ofrece orientación tanto sobre el diseño del estudio como sobre la determinación del tamaño de la muestra y otros criterios estadísticos para los ensayos.

Un análisis apropiado de la relación entre los incidentes adversos observados y la vacuna utilizando categorías normalizadas para la asignación de la causalidad está justificado cuando sea posible. Además, la actual versión preliminar de la directriz recomienda que el análisis de efectos adversos (EA) se aplique también a las siguientes categorías:

- 1) reacciones adversas inducidas por la vacuna tras la inmunización: las debidas a características intrínsecas de la preparación de vacuna y la respuesta individual;
- 2) reacciones adversas precipitadas por la vacuna después de la inmunización: las desencadenadas por la administración de la vacuna pero que probablemente se habrían presentado más adelante;
- 3) errores de programación, inclusive errores de PAF, errores administrativos y de otro tipo;
- 4) coincidentales; solamente relacionadas en el tiempo y no debidas a la inmunización.

No se ha fijado una fecha de entrada en vigor de estas pautas.

3.3.3 Comité de Medicamentos Registrados: Nota de orientación sobre aspectos farmacéuticos y biológicos de las vacunas combinadas (en adelante denominada pautas del CMR sobre vacunas combinadas)

En este documento se examinan los aspectos especiales relacionados con la elaboración de vacunas combinadas (3). Cada combinación debe ser elaborada y estudiada por separado en relación con su calidad, estabilidad, inocuidad, tolerabilidad clínica y eficacia/inmunogenicidad. Inicialmente, ello incluye la elaboración farmacéutica para determinar la formulación correcta, la estabilidad de los distintos componentes y la compatibilidad entre ellos en la vacuna combinada, incluidos los conservantes, excipientes y adyuvantes. Se destaca que deben tenerse en cuenta la competencia antigénica, la supresión de epitopos específicos, los efectos debidos a los adyuvantes (ejercidos por componentes particulares de la vacuna combinadas) y las interacciones adversas del adyuvante.

Las pautas se refieren además a requisitos de fabricación y control, formas farmacéuticas, adyuvantes, uso de agentes antimicrobianos y otros ingredientes, cuestiones de estabilidad, potencia y pruebas de uniformidad y estudios de la inmunogenicidad de las vacunas combinadas.

La fecha de entrada en vigor de estas pautas es enero de 1999.

3.3.4 Administración de Alimentos y Medicamentos: Pautas para la industria en la evaluación de vacunas combinadas contra enfermedades prevenibles: producción, ensayo y estudios clínicos (en adelante denominada pautas de la FDA sobre vacunas combinadas)

La FDA también ha publicado pautas en materia de vacunas combinadas, que abarcan esencialmente las mismas cuestiones que las pautas europeas (22). En ellas se describen cuestiones relativas a la fabricación (forma farmacéutica, uniformidad de la producción, ensayos) y los estudios preclínicos y clínicos exigidos. Además, se sugiere que los datos sobre inmunogenicidad e inocuidad se obtengan en estudios previos a la concesión de la licencia para apoyar la administración de una nueva vacuna al mismo tiempo que vacunas ya autorizadas, que se darían a la misma población destinataria utilizando el mismo régimen o uno coincidente.

3.3.5 Comité de Medicamentos Registrados: Nota de orientación sobre la armonización de requisitos para las vacunas antigripales (en adelante denominada pautas del CMR sobre vacunas antigripales)

En estas pautas se describe la elección anual de cepas del virus de la gripe para las vacunas, el rotulado, la potencia y la autorización de lotes de vacuna antigripal por el organismo de control (23). Además, se exponen los requisitos para los ensayos clínicos y criterios para la evaluación de vacunas. Los ensayos clínicos se necesitan para verificar la tolerancia o la incidencia de reacciones adversas, así como la inmunogenicidad de la hemaglutinina de las cepas de vacuna, es decir, la titulación y frecuencia de las respuestas de anticuerpos antihemaglutinina. La fecha de entrada en vigor de estas pautas es enero de 1999.

3.3.6 Otras directrices

Además de las anteriores, el TDR ha publicado tres directrices específicamente para los estudios sobre vacunas antipalúdicas: directrices para la evaluación de vacunas de *Plasmodium falciparum* en la población expuesta a la infección natural (24), procedimiento de operación uniforme para investigadores clínicos (25), y procedimiento de operación uniforme para la vigilancia de estudios clínicos (26).

3.4 Fuentes de documentación

Los documentos del CMR/AEEM que se han citado pueden consultarse por Internet en la dirección <http://www.eudra.org/emea.html>.

La documentación de la FDA puede encontrarse en la dirección <http://www.fda.gov> y <http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>.

4. Directrices vigentes: aplicabilidad a los ensayos en vacunas

4.1 Examen de los aspectos éticos

El examen de los aspectos éticos de los ensayos clínicos en vacunas debe seguir los principios generales establecidos en los documentos adoptados por la comunidad internacional en relación con las investigaciones biomédicas en sujetos humanos que se han enumerado anteriormente. Esos documentos se refieren a los ensayos clínicos con productos farmacéuticos, incluidas las vacunas. Los grandes principios éticos para los ensayos clínicos son la participación voluntaria, el uso del consentimiento informado (por escrito) y una relación aceptable entre el riesgo y el beneficio. Puesto que los principios éticos tienen un amplio alcance, no hay necesidad directa de crear disposiciones reglamentarias o directrices específicas para el examen de los aspectos éticos de las investigaciones clínicas con vacunas.

El examen de los aspectos éticos de los ensayos clínicos en lo que se refiere a la ejecución se presenta en las directrices de la OMS sobre buena práctica clínica (BPC).

No obstante, puesto que la mayoría de las vacunas, si no todas, están destinadas al uso en individuos sanos, el examen de los aspectos éticos debe prestar particular atención a que los perfiles de inocuidad sean aceptables. Además, muchas vacunas se destinan principalmente a los niños, lo que exige una consideración especial por parte de los comités de revisión ética. La AEEM ha publicado una directriz que trata sobre los aspectos especiales de los ensayos clínicos en niños (17). En esa directriz se exponen consideraciones éticas y científicas y se destaca la necesidad de reducir al mínimo los riesgos y las molestias.

Mientras que la participación de los niños en ensayos clínicos depende del consentimiento informado de los padres o tutores, se recomienda que el niño sea informado al respecto en un lenguaje comprensible, y cuando sea posible, que firme también el formulario de consentimiento. La directriz afirma que el niño debe recibir algún beneficio directo del ensayo, salvo en circunstancias muy especiales.

4.2 Producción y garantía de la calidad

Los aspectos relativos a la producción y la garantía de la calidad de los productos farmacéuticos se tratan en las directrices de la OMS sobre prácticas adecuadas de fabricación (PAF) (28). La mayoría de los países cuentan con especificaciones para vacunas con rango de farmacopea. Las especificaciones internacionales publicadas por el Comité de Expertos en Patrones Biológicos han sido publicadas por la OMS en su Serie de Informes Técnicos. Es importante velar por que las vacunas utilizadas en ensayos clínicos sean preparadas de conformidad con esos principios.

No obstante, las directrices sobre PAF exponen solamente las normas de fabricación de un producto final respecto del que se va a solicitar una licencia. El nivel de PAF que se necesita en cada fase del estudio clínico es decidido caso por caso por el organismo de reglamentación nacional que revisa la solicitud de NFI. Los requisitos sobre PAF correspondientes a cada fase de los estudios clínicos no se mencionan en ninguno de los documentos examinados.

Debe garantizarse la uniformidad de la producción de los productos que van a usarse en el ensayo, con el fin de que los datos sobre ensayos anteriores y posteriores sean comparables. La demostración de la uniformidad de la producción, especialmente los aspectos que han de tenerse en cuenta en el caso de las vacunas combinadas, se analiza en las pautas de la FDA sobre vacunas combinadas. No obstante, la información sobre cómo garantizar la comparabilidad de productos preparados en distintos niveles de producción no se analiza en los documentos examinados.

Si van a utilizarse ensayos biológicos para la definición de casos o la evaluación de puntos finales, es importante que los ensayos estén normalizados. Esto reviste particular importancia en los ensayos clínicos en vacunas efectuados en varias instituciones de más de un país. La cuestión de la normalización de los ensayos no se trata en ninguno de los documentos examinados.

4.3 Realización de estudios clínicos

Ciertos aspectos de la realización de ensayos clínicos, como el consentimiento informado en formularios por escrito, el mantenimiento de registros o los criterios de inclusión y exclusión están contenidos en las directrices de la OMS sobre BPC. Éstas son aplicables a los estudios clínicos en vacunas.

4.4 Diseño del estudio y protocolos

Las cuestiones que deben demostrarse antes de emprender los estudios clínicos están recogidas con distinto detalle en diferentes documentos. Por ejemplo, las pautas del CMR sobre nuevas vacunas mencionan que deben estudiarse y determinarse las propiedades de inocuidad preclínica de la vacuna en modelos animales apropiados. La pauta preclínica del CMR analiza esa cuestión en profundidad, inclusive las consideraciones necesarias en caso de toxicidad en dosis repetidas en relación con el uso clínico pretendido de la vacuna. La pauta del CMR sobre vacunas combinadas recomienda estudios de protección en animales.

Por lo general no se necesitan estudios farmacocinéticos (pautas del CMR sobre nuevas vacunas).

La información que deben proporcionar los estudios farmacodinámicos, incluida la base para el régimen de dosis en relación con la cantidad de antígeno por dosis, se examina en la pauta del CMR sobre nuevas vacunas.

El diseño del estudio (aleatorizado, controlado, de casos y testigos), el tamaño de la muestra, el análisis de los datos y el cálculo de la potencia se estudian con distinto detalle y bajo distintos encabezamientos en los ensayos sobre el terreno de intervenciones sanitarias en países en desarrollo del TDR, la pauta del CMR sobre vacunas nuevas y la Orientación de la FDA sobre vacunas combinadas.

En los ensayos sobre el terreno del TDR en países en desarrollo, se ofrecen conocimientos básicos y consideraciones generales para la definición de casos. La importancia de la validez de los métodos de diagnóstico se menciona en las pautas del CMR sobre nuevas vacunas, que también afirma que en los casos en los que no se disponga o no sea viable utilizar métodos de diagnóstico muy específicos, habrá de justificarse la validación de los criterios clínicos utilizados en el estudio.

La importancia de la detección de casos en un estudio satisfactorio se menciona en los ensayos sobre el terreno de intervenciones sanitarias en países en desarrollo del TDR, y la detección de casos se analiza desde una perspectiva más relacionada con las vacunas en la pauta del CMR sobre nuevas vacunas.

El concepto general de criterio de evaluación es analizado en ensayos sobre el terreno del TDR de intervenciones sanitarias en países en desarrollo. Este punto se trata de forma más específica en relación con las vacunas en las pautas del CMR sobre nuevas vacunas, como criterios de evaluación clínicos (protección) e indicadores serológicos sustitutivos validados, y en la orientación de la FDA sobre vacunas combinadas, como incidencia de enfermedades y una correlación bien establecida con la protección.

La selección de la dosis óptima también se estudia con distinto grado de detalle en varios documentos. Los ensayos sobre el terreno de intervenciones sanitarias en países en desarrollo del TDR mencionan solamente que la dosis debe ser óptima. La directriz del CMR sobre nuevas vacunas afirma que debe decidirse sobre la base de los datos farmacodinámicos como se ha mencionado anteriormente, y las pautas del CMR sobre vacunas combinadas recomienda que la selección de la dosis atienda las recomendaciones de la OMS siempre que sea posible.

La duración del seguimiento de los estudios se trata tanto en la orientación de la FDA sobre vacunas combinadas como en las pautas del CMR sobre nuevas vacunas. No obstante, mientras que la FDA afirma que el seguimiento debe proseguir durante al menos 30 días con fines de seguridad, y no se menciona nada acerca de estudios de la eficacia, el CMR afirma que aunque depende de los puntos finales escogidos, el seguimiento debe ser de al menos seis meses. Esos criterios distintos pueden reflejar las posiciones de la FDA y del CMR, o las situaciones que se presentan.

Así pues, el diseño del estudio y el protocolo se tratan principalmente en tres documentos: la orientación de la FDA sobre vacunas combinadas, la pauta del CMR sobre nuevas vacunas y los ensayos sobre el terreno de intervenciones sanitarias en países en desarrollo del TDR. Los dos primeros son directrices específicas sobre vacunas para la industria y la tercera es un libro de texto para investigadores sobre el terreno. No tienen la misma profundidad ni utilizan la misma terminología. Así pues, los que sean relativamente nuevos en este campo quizá necesiten consultar todos los documentos y tal vez les resulte confusa la distinta terminología utilizada en ellos. No obstante, no se han encontrado declaraciones claramente contradictorias entre los documentos examinados en materia de vacunas.

4.5 Tratamiento de los datos

No existen normas ni directrices específicas que se refieran al tratamiento de los datos en los ensayos clínicos en general. No obstante, las directrices de la OMS sobre BPC exponen requisitos para el tratamiento de los datos, y existen directrices específicas sobre el tratamiento de datos de inocuidad (18, 19). La directriz sobre estructura y contenido de los informes sobre estudios clínicos tiene repercusiones para la organización del tratamiento de los datos durante el ensayo y en la fase de análisis (29). Las directrices (preliminares) de la FDA sobre presentación electrónica de los datos también guardan relación con el tratamiento de los datos.

4.6 Vigilancia

La vigilancia de los ensayos clínicos en vacunas debe realizarse de conformidad con los principios de la BPC y no tendría que ser necesario crear protocolos de vigilancia de ensayos específicos para vacunas (5).

4.7 Aplicabilidad del ensayo a las necesidades de salud pública

Como se describe en los estudios farmacodinámicos en la sección 4.4, pautas del CMR sobre nuevas vacunas, el régimen de dosificación debe decidirse sobre la base de datos científicos, aunque al mismo tiempo debe ser práctico en relación con el calendario de vacunación. Así pues, se alienta el examen de la cuestión no sólo con el organismo nacional de reglamentación sino también con el programa nacional de inmunización desde una fase temprana.

Las pautas del CMR sobre nuevas vacunas reconocen la necesidad de prestar atención a las diferencias regionales en la eficacia de la vacuna, que pueden ser de origen étnico, socioeconómico o epidemiológico (5). Así pues, puede ser necesario realizar estudios "puente", pero actualmente no existen directrices ni normas que ayuden en la planificación de esos estudios.

Sería conveniente disponer de directrices para determinar si se precisa un estudio clínico de gran escala, si basta con un estudio "puente" o si los datos externos son aceptables para autorizar la comercialización de una vacuna importada que ya ha sido autorizada en otro país. Esos datos pueden depender tanto de la vacuna como de la enfermedad contra la que ésta ha de proteger a los vacunados, por lo que pueden tener que ser específicos de la enfermedad o de la vacuna. No obstante, puede ser útil un esbozo o una lista de puntos que deben tenerse en cuenta cuando aparece una nueva vacuna en el mercado. Esa información también sería útil para las instituciones que elaboran vacunas destinadas al uso internacional, pues la realización de ensayos clínicos simultáneos en muchos países podría acelerar el aspecto reglamentario de la introducción de nuevas vacunas.

5. Conclusiones

Tras el examen de ocho documentos específicamente dedicados a las vacunas, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- 1) Examen de los aspectos éticos: las directrices de la OMS sobre buena práctica clínica (BPC) son aplicables a los ensayos clínicos en vacunas. En las directrices del CIOMS y en la publicación TDR Tool Box se ofrece un análisis más detallado y profundo.
- 2) Producción y garantía de la calidad: todos los suministros clínicos deben producirse siguiendo prácticas adecuadas de fabricación (PAF). No obstante, se necesita más orientación sobre el nivel apropiado de PAF en cada fase, demostración de la uniformidad y normalización de los ensayos biológicos utilizados para la definición de casos.
- 3) Realización de estudios clínicos: las directrices de la OMS sobre BPC son aplicables a los ensayos clínicos en vacunas.
- 4) Diseño del estudio y protocolos: en su mayoría, los aspectos pertinentes se presentan en los documentos revisados con distinto grado de detalle, distinta terminología y bajo distintos encabezamientos. Sería útil un documento en el que se recogieran todos los aspectos.
- 5) Tratamiento de los datos: el tratamiento de los datos debe disponerse siguiendo los principios de la BPC y las directrices para el tratamiento de los datos sobre inocuidad.
- 6) Vigilancia: los estudios deben vigilarse siguiendo los principios de la BPC.
- 7) Aplicabilidad del ensayo a las necesidades de la salud pública: no se dispone de directrices. Se necesita más información para decidir cuándo hay que realizar estudios “puente” y consideraciones sobre el diseño del estudio.

Se dispone de directrices específicas para vacunas (punto 3), aunque proceden de distintas fuentes y su contenido no es uniforme. En cuanto al punto 6, existe un gran vacío, pues se carece por completo de directrices. Se necesita una directriz amplia que contribuya a la revisión reglamentaria de los ensayos clínicos en vacunas, y que ofrezca lo siguiente:

- 1) Apoyo para fortalecer a los organismos nacionales de reglamentación en la revisión de datos clínicos, y que pueda usarse como manual en los cursos de capacitación de la Red Global de Entrenamiento sobre la evaluación de ensayos clínicos y la concesión de licencias para vacunas.

-
- 2) Orientación sobre ensayos clínicos en vacunas, que haría óptima la posibilidad de que las vacunas ensayadas con éxito en esas pruebas fueran adecuadas para el uso internacional.

Aunque esa directriz podría destinarse primordialmente al examen reglamentario de la documentación clínica, también resultaría útil para los patrocinadores e investigadores que trabajan en la elaboración de vacunas.

6. Recomendaciones

Algunas directrices existentes, como las PAF y la BPC pueden aplicarse a los ensayos clínicos en vacunas. Sin embargo, hoy por hoy no existe ninguna directriz para evaluar la aplicabilidad de los ensayos a las necesidades de salud pública, y hará falta hacer grandes esfuerzos para acopiar documentos a fin de recopilar toda la información necesaria para el diseño de estudios clínicos.

Para colmar esa laguna, proponemos que se desarrolle una directriz amplia aunque concisa respecto de los puntos que hay que tener en cuenta en los ensayos clínicos en vacunas, incluidos los puntos especiales para las vacunas destinadas al uso internacional. Como herramienta para los que participan en ensayos clínicos en vacunas, el documento complementará las pautas de PAF y BPC.

Ese proceso comenzará por la recopilación en un solo documento de toda la información disponible a partir de los documentos existentes, posiblemente tomando uno de los documentos existentes como punto de partida. Las pautas del CMR sobre nuevas vacunas podría ser un buen punto de partida, ya que presenta la mayoría de los temas debatidos en la sección 4.4 (Diseño del estudio y protocolo). Los anexos deben incluir una lista de comprobación de los puntos que hay que tener en cuenta y una lista de materiales de referencia.

Proponemos que se designe a un grupo de expertos encargado de revisar el proyecto, definir las lagunas y ofrecer aportaciones técnicas, especialmente en los puntos que falten. El grupo debería estar formado por expertos tanto en aspectos reglamentarios como en lucha contra las enfermedades infecciosas, e incluir a representantes de países que necesiten orientación en esta esfera.

Se propone que el documento se presente, tras su revisión por un grupo de expertos, al Comité de Expertos en Patrones Biológicos, para que lo revisen y formulen recomendaciones.

7. Referencias

1. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on clinical evaluation of new vaccines. London: EMEA, 1998:
2. Note for guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data. London: EMEA/CPMP, 1998:
3. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines. London: EMEA, 1998:
4. Nahler G. Dictionary of pharmaceutical medicine. Vienna: Springer-Verlag, 1994.
5. Note for guidance on good clinical practice. London: EMEA/CPMP, 1996:
6. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Ginebra: CIOMS, 1993.
7. Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Biomedicina. Estrasburgo, Consejo de Europa, 1996:
8. Volume 1: Pharmaceutical legislation: medical products for human use. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, DG III, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 1).
9. Volume 2A: Notice to applicants: medicinal products for human use: procedures for marketing authorisation. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 2A).
10. Volume 2B: Notice to applicants: medicinal products for human use: presentation and content of the dossier. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 2B).
11. Volume 3A: Guidelines: medicinal products for human use: quality and biotechnology. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 3A).
12. Volume 3B: Guidelines: medicinal products for human use: safety, environment and information. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 3B).
13. Volume 3C: Guidelines: medicinal products for human use: efficacy. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 3C).

-
14. Volume 4: Pharmaceutical legislation: medicinal products for human and veterinary use: good manufacturing practices. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 4).
 15. Volume 9: Pharmacovigilance: medicinal products for human and veterinary use. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 9).
 16. Note for guidance on statistical principles for clinical trials. London: EMEA/CPMP, 1998:
 17. Note for guidance on clinical investigations on medicinal products in children. London: EMEA/CPMP, 1997:
 18. Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. London: EMEA, 1994:
 19. Note for guidance on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports. London: EMEA, 1997:
 20. Brown KR, Douglas RG. New challenges in quality control and licensure. *Intl J Technology Assessment in Health Care* 1994;10(1):55-64.
 21. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. London: EMEA, 1997:
 22. Guidance for industry for the evaluation of combination vaccines for preventable diseases: production, testing and clinical studies. Washington, D.C.: FDA/CBER, 1997:
 23. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. London: EMEA, 1997:
 24. Guidelines for the evaluation of *Plasmodium falciparum* vaccines in the population exposed to natural infection. Ginebra: WHO/TDR, 1997:
 25. Fuccella LM, Olliaro P. Standard operating procedure for clinical investigators. Ginebra: WHO/TDR, 1995:
 26. Fuccella LM, Teruzzi E, F. M, Olliarò P. Standard operating procedure for monitoring of clinical studies. Ginebra: WHO/TDR, 1997:
 27. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Parte 1: Procedimientos de operación normalizados y fórmulas maestras. Ginebra. WHO/VSQ, 1997:
 28. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Parte 2: Validación. Ginebra. WHO/VSQ, 1997:
 29. Note for guidance on structure and content of clinical study reports. London: EMEA/CPMP, 1995:
 30. Pautas para la buena práctica clínica (BPC) en ensayos con productos farmacéuticos. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 850, 1995.
 31. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 822, 1992.
 32. Reglamentación y concesión de licencias de productos biológicos en países con organismos normativos de creación reciente. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 858, 1995.

Anexo 1:

Documentos de la AEEM relacionados con la investigación clínica en sujetos humanos

Los documentos pueden consultarse en las siguientes direcciones de la web:

<http://www.eudra.org/document.htm>

<http://www.eudra.org/humandocs/humans/bwp.htm>

<http://www.eudra.org/humandocs/humans/ewp.htm>

<http://www.eudra.org/humandocs/humans/ICH.htm>

<http://www.eudra.org/humandocs/humans/bwp.htm>

<http://www.eudra.org/humandocs/humans/PhV.htm>

<http://www.eudra.org/humandocs/humans/regulate.htm>

<http://www.eudra.org/humandocs/humans/SOP.htm>

<http://www.eudra.org/humandocs/humans/Tempintro.htm>

Anexo 2:

Documentos de la FDA relacionados con las investigaciones clínicas en sujetos humanos

Los documentos pueden consultarse en la siguiente dirección en la web:

<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>

Anexo 3:

Publicaciones examinadas

1. Medical Research Council. MRC guidelines for good clinical practice in clinical trials. MRC, MRC Clinical Trials Series;
2. Ethics and research on human subjects: international guidelines. In: Bankowski Z, Levine RJ, eds. XXVIth CIOMS Conference. Ginebra: CIOMS, 1992:ix + 228.
3. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Ginebra: CIOMS, 1993.
4. Effect of vaccine formulation and other factors on the immunogenicity of oral poliovirus vaccine: results of a randomised trial in Brazil and the Gambia. Ginebra: WHO/EPI, 1993:
5. Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. London: EMEA, 1994:
6. Pautas para la buena práctica clínica (BPC) en ensayos con productos farmacéuticos. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 850. Ginebra. OMS, 1995:
7. Note for guidance on structure and content of clinical study reports. London: EMEA/CPMP, 1995:
8. Organización Mundial de la Salud, Programa Mundial sobre Vacunas. Vaccine trial registry directory. Ginebra: WHO, 1996:
9. Progress of vaccine research and development and plan of activities - 1996. Including report of the meeting of the Research and Development Technical Group (TRG), 10-11 June 1996. Ginebra: WHO/GPV, 1996:
10. Code of conduct for research involving humans. Ottawa: Medical Research Council of Canada, 1996:
11. Note for guidance on general considerations for clinical trials. London: EMEA/CPMP, 1996:
12. Note for guidance on good clinical practice. London: EMEA/CPMP, 1996:
13. Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Biomedicina. Estrasburgo, Consejo de Europa, 1996:
14. Points to consider on plasmid DNA vaccines for preventive infectious disease indications. Washington, D.C.: FDA/CBER, 1996:
15. Guidelines for the evaluation of Plasmodium falciparum vaccines in the population exposed to natural infection. Ginebra: WHO/TDR, 1997.

-
16. Tropical disease research: progress 1995-96: thirteenth programme report of the UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research & Training in Tropical Diseases. Ginebra: WHO/TDR, 1997:
 17. Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products. International Conference on Harmonization, 1997:
 18. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Parte 1: Procedimientos de operación normalizados y fórmulas maestras. Ginebra. WHO/VSQ, 1997:
 19. Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF). Parte 2: Validación. Ginebra. WHO/VSQ, 1997
 20. Proceedings of the fourth international conference on harmonisation. In: D'Arcy PF, Harron DWG, eds. Fourth international conference on harmonisation. Brussels: IFPMA, 1997.
 21. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. London: EMEA, 1997:
 22. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. London: EMEA, 1997:
 23. Guidance for industry for the evaluation of combination vaccines for preventable diseases: production, testing and clinical studies. Washington, D.C.: FDA/CBER, 1997:
 24. Note for guidance on clinical investigations on medicinal products in children. London: EMEA/CPMP, 1997:
 25. Note for guidance on clinical safety data management: data elements for transmission of individual case safety reports. London: EMEA, 1997:
 26. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on clinical evaluation of new vaccines. London: EMEA, 1998:
 27. Committee for Proprietary Medicinal Products: Note for guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines. London: EMEA, 1998:
 28. Note for guidance on statistical principles for clinical trials. London: EMEA/CPMP, 1998:
 29. Guidelines for ethical review committees. Ginebra: CIOMS, 1998:
 30. Volume 1: Pharmaceutical legislation: medical products for human use. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, DG III, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 1).
 31. Volume 2A: Notice to applicants: medicinal products for human use: procedures for marketing authorisation. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 2A).
 32. Volume 2B: Notice to applicants: medicinal products for human use: presentation and content of the dossier. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 2B).

-
33. Volume 3A: Guidelines: medicinal products for human use: quality and biotechnology. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 3A).
 34. Volume 3B: Guidelines: medicinal products for human use: safety, environment and information. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 3B).
 35. Volume 3C: Guidelines: medicinal products for human use: efficacy. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 3C).
 36. Volume 4: Pharmaceutical legislation: medicinal products for human and veterinary use: good manufacturing practices. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 4).
 37. Volume 9: Pharmacovigilance: medicinal products for human and veterinary use. (1998 ed.) Luxembourg: European Commission, 1998. The rules governing medicinal products in the European Union; vol 9).
 38. Note for guidance on ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data. London: EMEA/CPMP, 1998:
 39. Anderson RM, Donnelly CA, Gupta S. Vaccine design, evaluation, and community-based use for antigenically variable infectious agents. *Lancet* 1997;350:1466-70.
 40. Brown F, Dougan G, Hoey EM, Martin SJ, Rima BK, Trudgett A. Vaccine design. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1993. (James K, Morris A, eds. Molecular Medical Science Series;
 41. Brown KR, Douglas RG. New challenges in quality control and licensure. *Intl J Technology Assessment in Health Care* 1994;10(1):55-64.
 42. Brown F, Greco D, Mastrantonio P, Salmaso S, Wassilak S, eds. Pertussis vaccine trials. Basel: Karger, 1997. (Brown F, ed. *Developments in Biological Standardization*; vol 89).
 43. Chen RT. Special methodological issues in pharmacoepidemiology studies of vaccine safety. In: Strom BL, ed. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1995:xix + 741.
 44. Chow S, Liu J. Design and analysis of clinical trials: concepts and methodologies. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1998. (Barnett V, Bradley RA, Fisher NI, eds. *Wiley Series in Probability and Statistics*;
 45. Cutts FT, Smith PG, eds. *Vaccination and world health*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1994.
 46. Davenport L. Regulatory considerations in vaccine design. In: Powell MF, Newman MJ, eds. *Vaccine design: the subunit and adjuvant approach*. New York: Plenum Press, 1995:81-96.
 47. Davis GC, Riggin RM. Characterization and establishment of specifications for biopharmaceuticals. In: Brown F, Fernandez J, eds. *Development of specifications for biotechnology pharmaceutical products*. Basel: Karger, 1997:49-54. (Brown F, ed. *Dev Biol Stand.*)

-
48. Dent NJ, ed. Good research practices: a practical guide to the implementation of GxPs. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997.
 49. Elwood M. Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials. (Second edition ed.) Oxford: Oxford University Press, 1998.
 50. Evans D, Evans M. A decent proposal: ethical review of clinical research. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1996.
 51. Fuccella LM, Olliaro P. Standard operating procedure for clinical investigators. Ginebra: WHO/TDR, 1995:
 52. Fuccella LM, Teruzzi E, F. M, Olliaro P. Standard operating procedure for monitoring of clinical studies. Ginebra: WHO/TDR, 1997:
 53. Geigert J. Appropriate specifications at the IND stage. In: Brown F, Fernandez J, eds. Development of specifications for biotechnology pharmaceutical products. Basel: Karger, 1997:39-43. Dev Biol Stand; vol 91).
 54. Gillon R, ed. Principles of health care ethics. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1994.
 55. Griffin JP, O'Grady J, D'Arcy PF, eds. The textbook of pharmaceutical medicine. Belfast, United Kingdom: The Queen's University of Belfast, 1998.
 56. Griffiths E. Assuring the quality of vaccines: regulatory requirements for licensing and barch release. In: Robinson A, Farrar G, Wiblin C, eds. Vaccine protocols. Totowa, NJ: Humana Press, 1996:x + 317. (Walker JM, ed. Methods in Molecular Medicine).
 57. Last JM, ed. A dictionary of epidemiology. Third Edition ed. Oxford: Oxford Univeristy Press, 1995.
 58. Laurence D, Carpenter J. A dictionary of pharmacology and clinical drug evaluation. London: UCL Press Ltd., 1994.
 59. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK. Adequacy of sample size in health studies. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1990.
 60. Mann RD, Rawlins MD, Auty RM, eds. Textbook of pharmaceutical medicine. Carnforth: The Parthenon Publishing Group Ltd, 1993.
 61. McFadden E. Management of data in clinical trials. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1998. (Barnett V, Bradley RA, Fisher NI, eds. Wiley Series in Probability and Statistics;
 62. Meinert CL. Clinical trials: design, conduct, and analysis. New York: Oxford University Press, 1986. (Lilienfeld AM, ed. Monographs in Epidemiology and Biostatistics; vol 8).
 63. Nahler G. Dictionary of pharmaceutical medicine. Vienna: Springer-Verlag, 1994.
 64. Nossal GJV. Host immunobiology and vaccine develoment. Lancet 1997;350:1316-19.
 65. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Lancet 1997;350:1569-77.

-
66. Ott MB, Yingling GL, eds. Guide to good clinical practice. Washington, D.C.: Thompson Publishing Group, 1997.
 67. Patterson S, Lin L, Elchico J, et al. Global regulatory considerations for unified assay specifications. In: Brown F, Fernandez J, eds. Development of specifications for biotechnology pharmaceutical products. Basel: Karger, 1997:45-8. (Brown F, ed. Dev Biol Stand;
 68. Piantadosi S. Clinical trials: a methodologic perspective. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997. (Barnett V, Bradley RA, Fisher NI, eds. Wiley series in probability and statistics;
 69. Plotkin S, Brown F, Horaud F, eds. Preclinical and clinical development of vaccines. Basel: Karger, 1998. (Brown F, ed. Developments in Biological Standardizations; vol 95).
 70. Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1995.
 71. Powell MF, Newman MJ, Burdmann JR, eds. Vaccine design: the subunit and adjuvant approach. New York: Plenum Press, 1995. (Borchardt RT, ed. Pharmaceutical Biotechnology; vol 6).
 72. Rondel RK, Varley SA, Webb CF, eds. Clinical data management. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1995.
 73. Schwartz JA. Leitfaden klinische Prüfungen: plannug, prganisation, durchführung. Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 1995. Der Pharmazeutische Betrieb; vol 43).
 74. Senn S. Statistical issues in drug development. Chichester: John Wiley & Sons, 1997. (Barnett V, ed. Statistics in practice;
 75. Smith PG, Morrow RH, eds. Field trials of health interventions in developing countries: a toolbox. Second edition ed. London: Macmillan Education Ltd., 1996.
 76. Strom BL, ed. Pharmacoepidemiology. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 1995.
 77. Trouvin JH. Development of specifications for biotechnology products - perspectives from Europe. In: Brown F, Fernandez J, eds. Development of specifications for biotechnology pharmaceutical products. Basel: Karger, 1997:25-30. Dev Biol Stand; vol 91).
 78. Vaughan JP, Morrow RH, eds. Manual of epidemiology for district health management. Ginebra: WHO, 1993.
 79. Witte PU, Schenk J, Schwartz JA, Kori-Lindner C, eds. Ordnungsgemässe klinische Prüfung: good clinical practice. Berlin: E. Habrich Verlag, 1995.

Anexo 4:

Matriz para determinar las lagunas en las directrices existentes sobre ensayos clínicos de vacunas

| Tema | Preclínicas | I | II | III | IV |
|--|-------------|---|----|-----|-------------------------------|
| Aspectos éticos | | • BPC, CIOMS, otros | | | • BPC, CIOMS, otros |
| Producción y garantía de la calidad | GLP | <ul style="list-style-type: none"> • PAF apropiadas • Uniformidad de lotes • Normalización de bioensayos | | | • PAF definidas |
| Realización de los ensayos | | • BPC | | | • BPC |
| Diseño y protocolo | | <ul style="list-style-type: none"> • UE, FDA, pautas del TDR • Distinto grado de detalle • Distinta terminología | | | • UE, FDA, pautas del TDR |
| Tratamiento de los datos | | • BPC | | | • BPC |
| Vigilancia | | • BPC | | | • BPC |
| Aplicabilidad a las necesidades de específicas salud pública | | No se encontraron directrices específicas | | | No se encontraron directrices |

Cuestión debidamente tratada

Cuestión tratada pero incompleta

Cuestión no tratada