

## **Minuta de la Reunión de Red Regional de Laboratorios Nacionales de Control de Calidad de Vacunas (RRLNCCV)**

Panamá  
17 al 19 de marzo de 2009

### **Participantes:**

#### **Miembros de la RRLNCCV:**

Marina Rossi	(Argentina)	Wlamir Moura	(Brasil)
Patricia León	(Colombia)	Patricia M. González	(Chile)
Ana Lara	(Cuba)	Leonor Suárez	(Ecuador)
Pamela Suárez	(México)	Angélica Martínez	(Venezuela)

#### **Secretariado:**

Dra. María de los Angeles Cortes (OPS, Washington DC)

#### **Coordinación de la RRLNCCV:**

María Luz Pombo (Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, Caracas, Venezuela)

#### **Otros invitados:**

Dr. Michael Corbel (NIBSC, Londres, Reino Unido)

### **INTRODUCCION**

La reunión se inició con las palabras de bienvenida por parte la Dra. María de los Angeles Cortés, Asesor Regional de Vacunas y Biológicos, representando a la Organización Panamericana de la Salud, Washington DC, quien hizo un resumen sobre los puntos a tratar en la reunión en base a la agenda de trabajo, así mismo, en su presentación fueron descritos los objetivos generales y específicos de la reunión resaltando la importancia de las preparaciones de referencia, su uso en investigaciones clínicas, ventajas del empleo del software SPC Explorer RT suministrado a los países miembros de la RRLNCCV en 2008, y la importancia que los Laboratorios Nacionales de Control tienen dentro de las Autoridades Nacionales de Reguladoras (ANR).

María Luz Pombo, en calidad de miembro del país coordinador de la RRLNCCV hizo una presentación que describe los antecedentes de creación de esta Red, la cual incluyó los objetivos de su creación, las actividades más resaltantes llevadas a cabo entre 1994 y 2008, los alcances y acuerdos de cada reunión, y las conclusiones de la última reunión llevada a cabo en Brasil durante 2006. Así mismo, se mostro a los participantes como acceder a toda la información generada por la RRLNCCV a través de las páginas creadas por la Organización Panamericana de la Salud ([www.paho-vb.org](http://www.paho-vb.org), y [www.new.paho.org](http://www.new.paho.org)), a fin de mejorar la comunicación y participación activa de los

países miembros (Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Cuba, Ecuador, México y Venezuela)

El Dr. Mike Corbel, Jefe de la División de Bacteriología del NIBSC, Reino Unido, hizo un total de 3 presentaciones, la primera de ellas, orientada a preparaciones biológicas de referencia, en donde se incluyó su definición, uso, tipos de preparaciones de referencia (Internacionales, Regionales, Nacionales, y de Trabajo), y fuentes de distribución. Así mismo, describió los pasos a seguir en la producción y control de estándares internacionales y secundarios, la importancia de la selección de envases apropiados para su almacenamiento, los desafíos en el desarrollo de nuevos estándares de referencia, y futuras alternativas en el desarrollo de los mismos.

La segunda presentación del Dr. Corbel estuvo orientada al Desarrollo del cuarto estándar internacional de vacuna pertussis y la evaluación de potencia de un candidato a tercer estándar regional (OPS) de vacuna pertussis de células completas para ser empleado en ensayos de potencia, incluido en el mismo estudio colaborativo.

En la actualidad el patrón regional de vacuna pertussis identificado como Lote PER-02, corresponde al tercer estándar internacional de vacuna pertussis.

La última presentación del Dr. Corbel se trató sobre el establecimiento de estándares secundarios, haciendo la diferenciación entre estos y los estándares internacionales, así como también, los principios generales a considerar durante su establecimiento: la elaboración de un plan de fabricación y estandarización, el tipo de ensayos al que están destinados, la naturaleza del mismo (liofilizada, líquida), los envases empleados para su almacenamiento, la selección de excipientes, la exactitud y precisión durante su envasado, y la caracterización (aparición, humedad, actividad biológica, identidad, ensayos de degradación), entre otros.

El establecimiento de estándares secundarios requiere de su calibración con el estándar internacional vigente, en estudios inter-colaborativos con un número representativo de datos, en donde los principios estadísticos de diseño y el análisis de resultados son imprescindibles, así como también, la generación de datos de estabilidad para la predicción del comportamiento del estándar secundario. Igualmente, fueron nombradas las responsabilidades de quien custodia este tipo de materiales de referencia, y ejemplos de detalles sobre el establecimiento de algunos estándares de vacunas por parte de la OMS.

## **SITUACIÓN DE PATRONES REGIONALES POR PAIS**

La representante del LNC de Venezuela, presentó la situación actual de los patrones regionales en cuanto a: número de lote, país custodio, e inventario en existencia en Venezuela. En base a la participación de cada país, fue elaborada la tabla 1 correspondiente al inventario actualizado al primer trimestre de 2009 de patrones regionales disponibles, la cual se anexa al presente informe.

### **Argentina:**

La representante del INAME, LNC de Argentina, informo acerca del nuevo laboratorio edificado, señalando que en estos momentos se están adquiriendo los equipos necesarios para el funcionamiento óptimo del LNC, acorde con los lineamientos de cumplimiento de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). Así mismo, se señaló que en estos momentos se realizan ensayos físico-químicos para vacunas, y solo se realizan ensayos de potencia e identidad de vacunas de influenza estacional.

El destino de las nuevas edificaciones es el control de las vacunas empleadas en el país. Se estima que el desarrollo e implementación de pruebas biológicas se iniciaría en 2010, y en el segundo semestre de 2009 se implementen las pruebas físico-químicas para el control de vacunas.

Argentina dentro de su plan de implementación analítica considera el llevar a cabo el mayor número de pruebas específicas, sin embargo, esto no implica que se vayan a evaluar el 100% de los lotes, y es factible el reconocimiento entre Autoridades Reguladoras relativos a la liberación de lotes de vacunas.

### **Brasil:**

El representante del LNC de Brasil, INCQS, hizo una presentación sobre el uso del software SPC Explorer RT, en la cual, se indicó que fue elaborado un procedimiento operativo estándar y un manual sobre el empleo de este software, el cual, ha sido empleado para la capacitación del personal del INCQS.

Brasil cuenta con los siguientes patrones nacionales que pueden ser ofrecidos para emplearse como candidatos a patrones regionales en caso de ser requeridos:

- Antitoxina diftérica Lote AD/08/07/96, en cantidad de 150 viales, liofilizada y titulada con el estándar NIBSC 07/200 en 2008, y
- Antitoxina tetánica, lote AT/08/07/96, en cantidad de 150 viales, liofilizada, titulada con el estándar internacional NIBSC 60/013 en 2008.

El resto de los países mostraron sus inventarios y los mismos fueron agregados a la Tabla 1 de inventario de patrones regionales por país, adjunto al presente informe.

## COMPORTAMIENTO DE PATRONES REGIONALES/PAIS

Se procedió a mostrar el comportamiento de los patrones regionales y de trabajo nacionales empleados por los países mediante el empleo de las gráficas de control usando el software SPC Explorer RT adquirido por la OPS en 2008.

**Brasil:** todas las gráficas mostradas fueron preparadas por ensayos realizados por el INCQS, ensayos reportados por el fabricante durante la consistencia de fabricación, y las diferencias entre los resultados obtenidos por el INCQS y el fabricante para cada lote evaluado.

**Cuba:** se mostro el comportamiento de los patrones empleados por el LNC.

**Chile:** mostro los resultados de DE<sub>50</sub> del patrón Texa 12 383 (estándar discontinuado por los nuevos estándares internacionales de toxoide tetánico adsorbido), el cual, ha sido comparado con el tercer estándar internacional de toxoide tetánico adsorbido, sin embargo, la cantidad en existencia de este patrón es muy baja, así mismo, Chile mostro la necesidad de contar con toxoide diftérico adsorbido, para seguir metodología OMS. Un resumen del número de lotes de vacunas evaluadas anualmente fue mostrado.

**Ecuador:** se distribuyeron copia de las gráficas de comportamiento de los patrones empleados (BCG, Fiebre amarilla, sarampión, y pertussis) y se hicieron recomendaciones sobre ajustes a realizar en dichas graficas previo a su interpretación. Dichas recomendaciones forman parte de las conclusiones de este informe.

**México:** mostro los gráficos de control de la CCAYAC, para los patrones de referencia empleados en el control de calidad de vacunas.

**Venezuela:** presento los resultados del monitoreo del comportamiento de los patrones regionales empleados. Durante la presentación se señaló el número de ensayos realizados por año, de acuerdo al tipo de vacuna, que patrones son empleados en su evaluación y las necesidades en cuanto a cantidades de patrones regionales.

## NECESIDADES DE PATRONES REGIONALES/PAIS

Las necesidades de patrones regionales mostradas por los países participantes de esta reunión están resumidos en la Tabla 2, y las mismas están fundamentadas en el número de ensayos implementados y llevados a cabo anualmente por cada laboratorio.

- Patrón regional de vacuna BCG:
  1. Cuba le enviara a Ecuador las 15 ampollas de patrón regional de vacuna BCG que posee en inventario en vista de que en la actualidad no se lleva a cabo el ensayo de potencia de vacuna BCG en Cuba, los cuales son suficientes para un año de actividades.
  2. Como respuesta a la necesidad expresada por México, Venezuela enviara a este país la cantidad de patrón regional de vacuna BCG que se solicite a finales de año 2009, dependiendo del número de vacunas con cepa Danesa empleadas en México.
  
- Patrones regionales para evaluar vacunas pertussis de células completas:
  1. En cuanto a la cepa de desafío *B. pertussis* 18323 Brasil verificara factibilidad de elaborar un banco trabajo liofilizado para ser distribuido como patrón regional y su uso en ensayos de rutina.
  2. Venezuela enviara a Brasil 50 ampollas de vacuna de referencia patrón regional para complementar el inventario a 3 años de ensayos.
  
- Patrón regional de vacuna antipoliomielítica:
  1. México enviara a Venezuela 40 viales del patrón regional de vacuna antipoliomielítica, cantidad suficiente para 3 años de ensayos de potencia. El inventario actual de Venezuela no es suficiente para los ensayos pautados para 2009.
  
- Patrón regional de vacuna antiamarílica:
  1. Brasil enviara a Venezuela 40 viales de este patrón a fin de que sea empleado en el lapso de 3 años. Dicha solicitud será realizada formalmente por parte de Venezuela a finales de año 2009.

## **Conclusiones de la reunión:**

Se pudo evidenciar que los LNC (Brasil, Cuba, Chile, Ecuador, México, y Venezuela) que realizan análisis de potencia de vacunas en la actualidad están empleando el software SPC Explorer RT. Se recomienda que:

- Se registren las diferencias entre los resultados de potencia obtenidos por el LNC y el fabricante por cada lote evaluado, permitiendo un mejor monitoreo sobre la calidad de los ensayos llevados a cabo, y del comportamiento de las vacunas que se están empleando en la Región, los cuales deberán presentarse en futuras reuniones de la RRLNCCV.
- Se realicen los ajustes de las gráficas correspondientes al parámetro ‘curva fit’ y al resto de los parámetros definidos en el taller de implementación del software.

La OPS solicitara a Brasil la donación del manual desarrollado por el INCQS sobre el manejo del software SPC Explorer RT, respetando los derechos de autor, para que pueda ser publicado y empleado por los países de la Región.

El LNC de México entrego los resultados de la evaluación del comportamiento del patrón regional de vacuna antipoliomielítica, así como también, la comunicación remitida a la coordinación de la RRLNCCV, con fecha marzo 2008, en donde se señala que el comportamiento de dicho patrón sigue siendo igual y se sugiere que la coordinación de la RRLNCCV emita el correspondiente certificado. De existir datos adicionales a los considerados en esta evaluación, los mismos serán enviados a la coordinación de la RRLNCCV.

La posición de la OPS en cuanto al control de vacunas de rotavirus es que no se desarrollen estas técnicas en los países de la Región, en vista de la no existencia de patrones de referencia internacional, y de que estas vacunas están siendo seguidas a nivel internacional por ANR de referencia y fabricantes.

La recomendación actual por parte de ANR Europeas, y Farmacopea Europea es seguir la metodologías in vitro para potencia de difteria y tétanos, ensayo de células Vero para toxoides diftéricos y ensayo ELISA para toxoide tetánico. Sin embargo, a la fecha no hay un lineamiento OMS en cuanto al uso de una metodología u otra.

Se recomienda que países que cuentan con la factibilidad de realizar ensayos alternativos in vitro en células Vero para toxoides diftéricos y ELISA para toxoides tetánicos los desarrollen y realicen comparaciones con las técnicas empleadas en la actualidad.

## **Compromisos adquiridos:**

La OPS verificara y hará seguimiento con los fabricantes de vacunas de polio oral que suplen a la Región, para garantizar que se reciban vacunas que hayan sido liberadas con pruebas de control de calidad por parte de las ANR del país de origen.

La OPS solicitara la donación (indagando la disponibilidad) del quinto estándar Internacional de vacuna antirrábica, el cual, será desincorporado con la adopción del sexto estándar internacional OMS, a fin de que el mismo sea empleado para verificar el comportamiento de los patrones nacionales de trabajo empleados en la actualidad por cada país.

La OPS solicitara a un fabricante de vacuna antipoliomielitica la donación de sueros antipolio para la determinación de potencia de vacunas evaluadas por los LNC de la Región que lleven a cabo la metodología.

Brasil enviara las especificaciones del software CombiStats a la OPS. Este software esta siendo empleado por dicho LNC para el análisis estadístico de los datos obtenidos en las pruebas de control de calidad que llevan a cabo. De la opinión de los países dependerá la adquisición del mencionado software y la organización de un taller práctico para su implementación. Argentina, Chile y Mexico manifiestan la necesidad de mejorar el software utilizados actualmente por sus LNC. La pagina web <http://combistats.edqm.eu/content/view/218/255/> ofrece una demostración del mismo la cual será revisada por los países participantes.

La OPS hará seguimiento de la renovación de software adquiridos para los laboratorios de la RRLNCCV.

La OPS debe contactar al NIBSC para solventar la situación de suministro de patrones internacionales de toxoide tetánico y toxoide diftérico al LNC de Chile en vista de que este país es el único que realiza los ensayos de potencia siguiendo las metodologías OMS y es considerado un Laboratorio de referencia para dicha Organización dentro del proceso de precalificación de vacunas.

En base a las cepas de vacunas BCG empleadas en los países de la Región, la OPS realizara la solicitud del estándar de referencia internacional disponible al momento de su adopción por parte del Comité de Expertos en Estandarización Biológica. Todos los países verificaran las cepas empleadas en las vacunas BCG, así como también, cantidad de vacuna recibida por año, a fin de definir la prioridad de adquisición de estándares internacionales y el desarrollo de patrón regional para el control de dichas vacunas. En la actualidad México emplea vacunas BCG de las cepas: Danesa, Tokio, y Moscu, Brasil cepa Moreau-RJ, y Venezuela cepa Danesa.

Se propone desarrollar los protocolos de estudios colaborativos que permitan contar a mediano plazo con estándares secundarios Regionales de vacuna pertussis de células completas, de vacuna antirrábica, y de vacuna BCG. Dichos protocolos deben elaborarse basados en el estudio colaborativo desarrollado por el NIBSC para el establecimiento del cuarto estándar internacional de vacuna pertussis, y las recomendaciones vigentes de la OMS para el establecimiento de patrones secundarios, en el orden de prioridad siguiente:

<b>Patrón</b>	<b>Coordinador del estudio y punto de contacto</b>	<b>LNC participantes y productores por confirmar</b>
Vacuna antirrábica	Brasil <a href="mailto:wlamir.moura@incqs.fiocruz.br">wlamir.moura@incqs.fiocruz.br</a>	Brasil (INCQS, Butantan, Tecpar, Lanagro) Mexico (CCAYAC) Venezuela (INHRR)
Vacuna Pertussis	Venezuela <a href="mailto:mibarz@inhrr.gov.ve">mibarz@inhrr.gov.ve</a> <a href="mailto:mpombo@inhrr.gov.ve">mpombo@inhrr.gov.ve</a>	Brasil (INCQS, Butantan) Cuba (Instituto Finlay) Mexico (CCAYAC) Ecuador (INHLPMT) Venezuela (INHRR)
Vacuna BCG	Ecuador <a href="mailto:lsuarez@inh.gov.ec">lsuarez@inh.gov.ec</a>	Pendiente por definición

### **Sugerencias:**

Participación de productores nacionales de la región en futuras reuniones de la RRLNCCV.

Los LNC y productores nacionales con interés, capacidad y sostenibilidad de llevar a cabo las técnicas alternativas in vitro de potencia para toxoides diftérico (Vero) y toxoide tetánico (ELISA), que estén llevando a cabo estas técnicas pueden enviar sus propuestas con soportes que evidencien la presencia de experticia, infraestructura, equipos y metodologías consistentes, a la OPS a fin de verificar la factibilidad de apoyo financiero.

Se sugiere a los laboratorios que van a implementar técnicas no usen patrones regionales para dicha implementación, sin embargo, una vez implementadas y estandarizadas pueden realizar la solicitud de los patrones regionales correspondientes.

Se sugiere a los LNC comunicar a la coordinación de la RRLNCCV cualquier desviación en el comportamiento de los patrones regionales empleados.