Farmacovigilancia de Vacunas en tiempos de pandemia

QF. María Alejandra Rodríguez Galán
Sección Farmacovigilancia de Vacunas
Subdepartamento Farmacovigilancia
Departamento Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED)
Instituto de Salud Pública de Chile

Objetivos

- Conocer aspectos importantes de la Farmacovigilancia asociada a la administración de vacunas COVID-19.

Vacunas COVID-19 aprobadas para uso excepcional en Chile

Situación de Emergencia Sanitaria en Chile, **Decreto N°4**, de fecha 5 de febrero de 2020, **DECRETA ALERTA SANITARIA** POR EL PERÍODO QUE SE SEÑALA Y OTORGA FACULTADES EXTRAORDINARIAS QUE INDICA POR EMERGENCIA DE SALUD PÚBLICA DE IMPORTANCIA INTERNACIONAL (ESPII) POR BROTE DEL NUEVO CORONAVIRUS (2019-NCOV). Modificado en junio, prorrogando su vigencia hasta el 30 septiembre de 2021. Modificado el 30 de septiembre prorrogando su vigencia hasta 31 de agosto de 2023.

Uso excepcional por urgencia sanitaria (Art.99 °C.S. – Art. 21 a) D.S. 3/10

Artículo 99.-

Sin perjuicio de lo dispuesto en el artículo 97, **el Instituto de Salud Pública de Chile podrá autorizar provisionalmente la distribución, venta o expendio y uso de productos farmacéuticos sin previo registro**, para ensayos clínicos u otro tipo de investigaciones científicas, como asimismo para **usos medicinales urgentes derivados de situaciones de desabastecimiento o inaccesibilidad que puedan afectar a las personas consideradas individual o colectivamente**.

Artículo 21º.-

En forma excepcional, el Instituto podrá autorizar la venta o el uso provisional de determinados productos farmacéuticos sin registro sanitario, fundado en alguna de las siguientes causales, que se enuncian por vía ejemplar atendiendo las disposiciones del artículo 99º del Código Sanitario:

a) Uso medicinal urgente derivado de situaciones de desabastecimiento o inaccesibilidad, que afecten a las personas, consideradas colectivamente.

Cortesía de Q.F Patricia Carmona

Vacunas COVID-19 aprobadas para uso excepcional en Chile

Vacuna	Fecha de aprobación	Inicio de administración	Observaciones
Vacuna COVID-19 **Pfizer-BioNTech**	16/12/20 (mayores de 16 años)	24/12/20	• 31/05/2021 se aprobó la ampliación del grupo etario para mayores de 12 años • 15/12/2021 se aprobó ampliación del rango etario desde los 5 años • 29/08/2022 se aprobó la ampliación del rango etario desde los 6 meses
Vacuna COVID-19 adsorbida, (virión inactivado), CoronaVac de **Sinovac**	21/01/21 (mayores de 18 años)	02/02/21	• 6/09/2021 se aprobó la ampliación del rango etario para mayores de 6 años • 22/11/2021 se aprobó la ampliación de rango etario para mayores de 3 años • 29/08/2022 se aprobó la ampliación del rango etario desde los 6 meses
Vacuna COVID-19 AZD1222, **AstraZeneca**	27/01/21 (mayores de 18 años)	28/04/21	
Vacuna COVID-19 Covidecia (Ad5-nCoV) **CanSino Biologics Inc**	07/04/21 (mayores de 18 años)	31/05/21	

Vacunas COVID-19 aprobadas para uso excepcional en Chile

Vacuna	Fecha de aprobación	Inicio de administración	Observaciones
Vacuna COVID-19 Ad.26COV2.S **Janssen de Johnson & Johnson**	10/06/21 (mayores de 18 años)	No ha llegado al país	Homologación del uso de emergencia otorgada por OMS
Vacuna COVID-19 Ad.26COV2-S, Ad.5COV2-S recombinante, Sputnik-V de **Gamaleya**	22/07/21 (mayores de 18 años)	No ha llegado al país	
Vacuna COVID-19 **Moderna**	03/02/2022 (mayores de 12 años)	12/04/2022	• Solo dosis de refuerzo • Homologación del uso de emergencia otorgada por OMS • 06/04/2022 se aprobó ampliación del rango etário en personas desde los 6 años • 08/07/2022 se aprobó rango etário en personas mayores de 2 años • 29/08/2022 se aprobó la ampliación del rango etario desde los 6 meses
Vacuna COVID-19 **Pfizer-BioNTech Bivalente**	30/09/2022 (mayores de 12 años)	10/10/2022	• En personas desde los 12 años (original/ómicron (BA.1)) como **refuerzo** • 17/11/2022 se aprobó para dosis de **refuerzo** en personas desde los 5 años (original/ ómicron (BA.4 y BA.5))

Vacunas COVID-19 aprobadas para uso excepcional en Chile

Vacuna	Fecha de aprobación	Inicio de administración	Observaciones
Vacuna COVID-19 **Moderna Bivalente**	30/09/2022 (Mayores de 18 años)	19/11/2022	• 20/12/2022 se aprobó para dosis de **refuerzo** en personas desde los 6 meses (original/ ómicron (BA.4/BA.5)) • 19/05/2023 se aprobó desde los 6 meses para uso en **esquema primário** y dosis de refuerzo (original/ ómicron (BA.4/BA.5))

Vacunas COVID-19 con registro sanitario o en proceso de registro actual

Cuenta con registro sanitario:

Vacuna Moderna:
- Bivalente original/ ómicron (BA.4 y BA.5)

Reunión de evaluación 28/07/23

Actualmente se encuentran en proceso de registro:

Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech:
-Bivalente original/ ómicron BA.1
-Bivalente original/ ómicron (BA.4 y BA.5)
- Monovalente

Reunión agosto 2023

Vacuna Sinovac

Reunión agosto 2023

Importancia de la Farmacovigilancia en tiempos de pandemia

Los Ensayos clínicos permiten la detección de efectos adversos muy frecuentes ((≥ 1/10) y frecuentes s (≥ 1/100 a < 1/10)

Etapa Exploratoria y Etapa Pre-Clínica

En esta etapa se realizan:
- Pruebas de antígenos y de adyuvantes.
- Ensayos en modelos animales, cultivos celulares o computacionales.

Se usa información bibliográfica sobre virus relacionados y pandemias anteriores.

Etapa Clínica

- **Fase I**
  - Grupo pequeño de voluntarios (20 a 80 personas).
  - Evaluar la seguridad y el alcance de la respuesta inmune.
- **Fase II**
  - Grupo más grande de voluntarios (100 a 500 personas).
  - Definir las dosis, vía de administración y perfil de seguridad.
- **Fase III**
  - Grupo más grande de voluntarios (desde 3000 personas).
  - Evaluar la eficacia y seguridad e identificar eventos adversos comunes.

Etapa de Revisión Reglamentaria y Etapa Post Aprobación.

Registro Sanitario: El ISP decide si la vacuna cumple con eficacia, seguridad y calidad para ser utilizada por la población.

Control de serie: Revisa que el producto cumpla con estándares de calidad y seguridad aprobados.

Farmacovigilancia de Vacunas: Se monitorizan permanente los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI).

Tiempo normal de desarrollo de vacunas

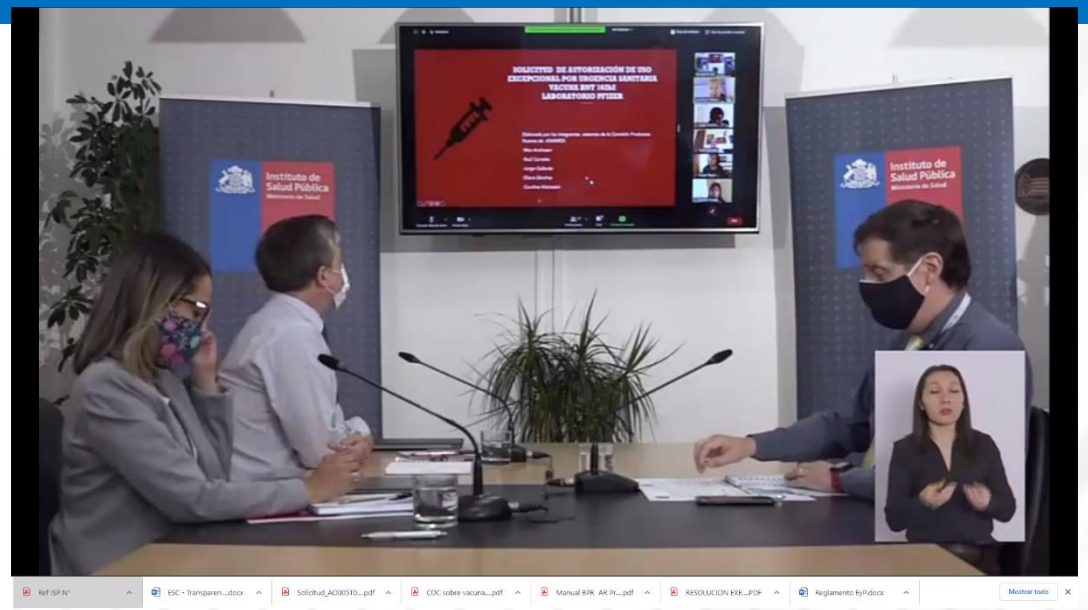
5 a 10 años | 3 años | 3 años | 3 años | Durante todo el tiempo de uso de la vacuna

Tiempo acelerado de desarrollo de vacunas (COVID-19)

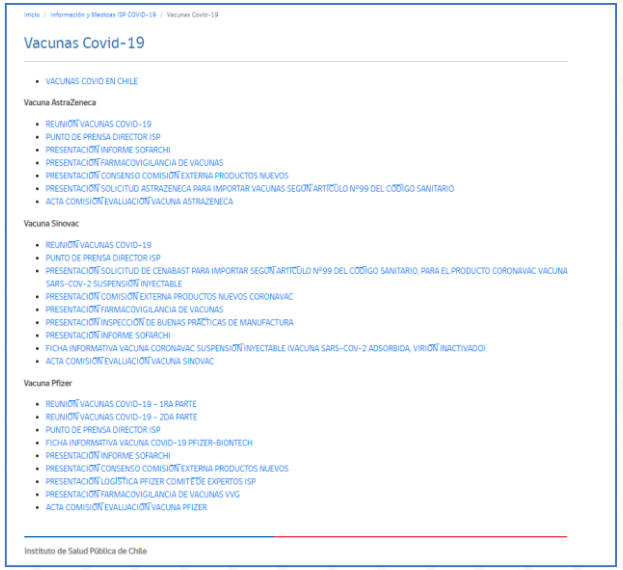
6 a 9 meses, simultáneo | 6 a 9 meses, simultáneo | Durante todo el tiempo de uso de la vacuna

Proceso de evaluación de las vacunas COVID-19

Proceso transparente y participativo, en el cual se involucró a la ciudadanía, disponiendo en el sitio web de la Agencia, información y proceso de evaluación, asociado a la evaluación de las solicitudes de autorización excepcional de las vacunas autorizadas.



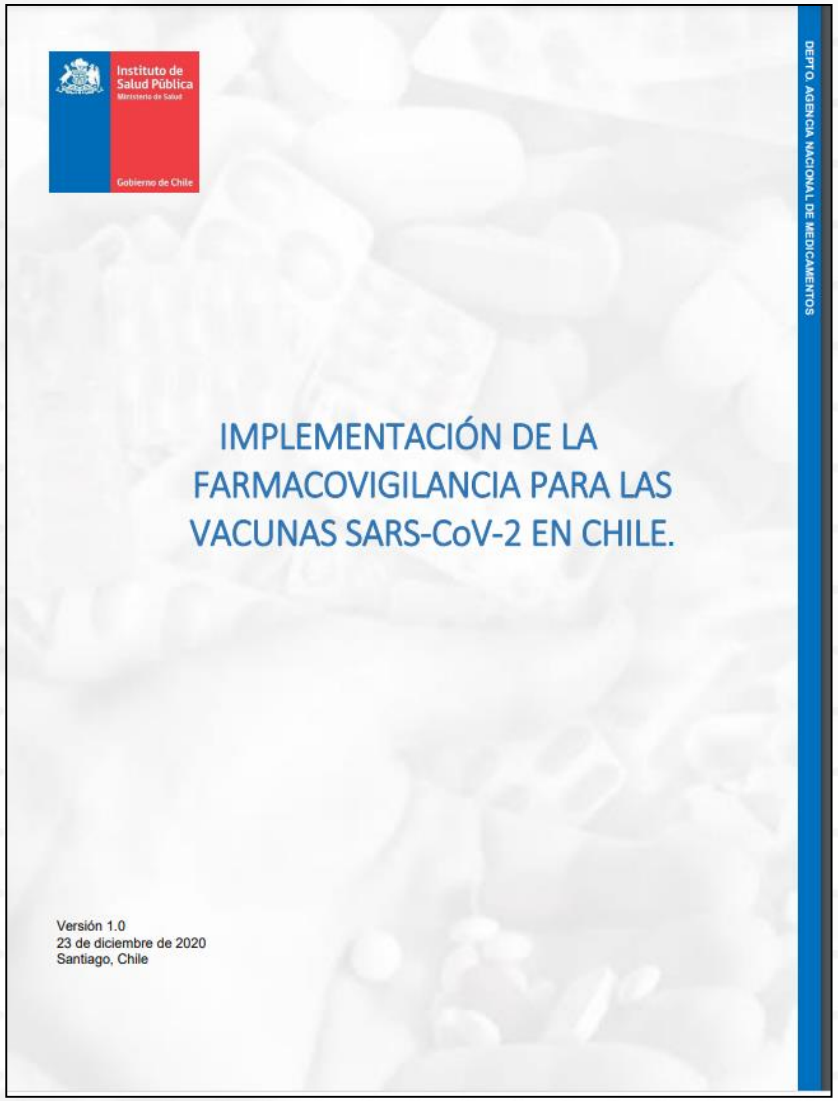
- Procedimiento similar al registro sanitario.
- Se evalúa la información de seguridad, calidad y eficacia aportada por el fabricante.
- Se realiza el informe técnico preliminar e evaluación de Producto Farmacéutico elaborado por la Sociedad de Farmacología de Chile.
- Todos estos antecedentes son discutidos en una comisión de expertos externos al ISP.



https://www.ispch.cl/isp-covid-19/vacunas-covid-19/

https://www.ispch.cl/isp-covid-19/

Implementación de la farmacovigilancia para las vacunas COVID-19 en Chile


Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

DEPTO. AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

IMPLEMENTACIÓN DE LA FARMACOVIGILANCIA PARA LAS VACUNAS SARS-CoV-2 EN CHILE.

Versión 1.0
23 de diciembre de 2020
Santiago, Chile

- ✓ Base legal para el reporte de los ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2.
- ✓ Priorización de los reportes de ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2.
- ✓ Investigación de los reportes de ESAVI asociados a vacunas SARS-CoV-2.
- ✓ Evaluación de los ESAVI asociados a la administración de las vacunas SARS-CoV-2.
- ✓ Solicitud de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) y Planes de manejo de Riesgo (PMR) para Vacunas SARS-CoV-2 a los Titulares de Registros Sanitarios (TRS).

https://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2020/12/IMPLEMENTACI%C3%93N%20DE%20LA%20FARMACOVIGILANCIA%20PARA%20vacunas%20SARS-Cov-2%20VF.pdf

Alcance regulatorio en relación a la notificación de RAM/ESAVI

Profesionales de la Salud, Centros asistenciales y Vacunatorios

- Todos los profesionales de la salud **deben** notificar las RAM/ESAVI serias dentro de 72 horas y las no serias dentro de 30 días.

Titulares de Registro Sanitario

Los titulares de registro Sanitario **deben** reportar todas las RAM/ESAVI en un plazo de 15 días, para los casos serios, inesperados o que **involucre a un medicamento de reciente comercializan** y los que no cumplan estas características, en un plazo no mayor de 30 días.

Vacunas COVID-19

- **En casos de reportes asociado a la administración de vacunas COVID-19, se solicita la notificación en el menor tiempo posible.**

Priorización del reportes de ESAVI tras la administración de vacunas COVID-19

Además de los eventos serios.

Priorizar:

- Eventos nuevos o no descritos (inesperados).
- Eventos adversos de interés especial (EVADIE).
- Eventos cuya frecuencia sea anormalmente alta, o estén vinculados a algún tratamiento concomitante.
- Aquellos relacionados geográficamente (clúster) o que involucran a grupos vulnerables o específicos de personas.
- Eventos de contingencia nacional que, por su repercusión mediática, requieran de una pronta respuesta.
- Eventos asociados a falta de efectividad vacunal.

ESAVI Serios

- Causa la muerte.
- Pone en riesgo la vida de forma inminente.
- Causa hospitalización o prolonga la estancia hospitalaria.
- Resulta en discapacidad significativa o persistente.
- Produce una anomalía congénita.

Eventos adversos de interés especial

Los EVADIE son eventos de importancia medica preindentificados y predefinidos, que tienen el potencial para asociarse causalmente con la administración de la vacuna y que necesitan ser monitorizados y confirmado con estudios adicionales

Eventos de interés especial tras la administración de las vacunas COVID-19

SPEAC
Safety Platform for Emergency vACcines

SO2-D2.1.2 Priority List of COVID-19 Adverse events of special interest: Quarterly update December 2020

Additions: 1) subacute thyroiditis, 2) pancreatitis and 3) rhabdomyolysis

EVADIE
Enfermedad respiratoria intensificada
Síndrome inflamatorio multisistémico en niños
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
Trastorno de la coagulación (Tromboenbolismo, Hemorragias)
Lesión cardíaca aguda (Microangiopatía, Insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico, Miocardiopatía por estrés, Arteriopatía coronaria, Arritmia, Miocarditis, pericarditis)
Lesión renal aguda
Convulsiones generalizadas
Síndrome de Guillain Barré
Lesión hepática aguda
Anosmia, ageusia
Lesiones similares a los sabañones

EVADIE
Vasculitis cutánea de un solo órgano
Eritema multiforme
Anafilaxia
Artritis séptica aguda
Meningoencefalitis
Encefalomielitis aguda diseminada
Trombocitopenia
Tiroiditis Subaguda
Pancreatitis
Rabdomiolisis

https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AESI-update-23Dec2020-review_final.pdf

Priorización de la investigación del reporte de ESAVI tras la administración de las vacunas COVID-19

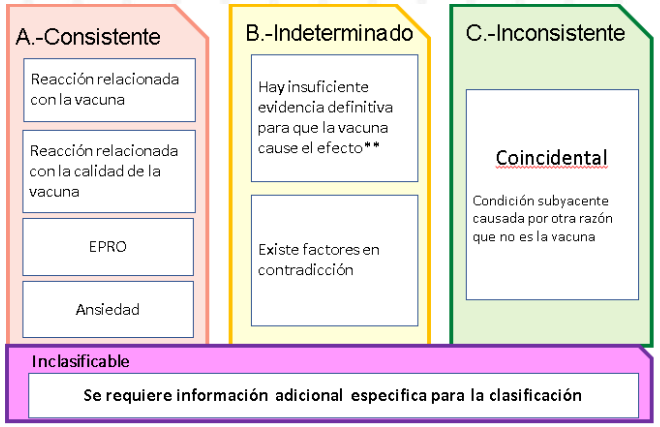
1. Serio fatal.
2. Serio.
3. Inesperado.
4. EVADIE.
5. Casos que hubieran mostrado un aumento con respecto a las tasas previamente detectadas en los ensayos clínicos.
6. Clúster o conglomerado de casos.
7. Casos de contingencia nacional.
8. Casos de sospecha de falta de efectividad vacunal.
9. Cualquier otro caso que posteriormente instruya el ISP o el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI).

Evaluación de causalidad de los ESAVI asociados a vacunas COVID-19

- Se realiza para los ESAVI que cumplen criterios de seriedad.
- Se prioriza la evaluación de los casos con desenlace fatal y los serios de relevancia clínica.
- La evaluación solo se realiza una vez que se cuenten con toda la información de la investigación.
- Se realizan reuniones con expertos externos agendada de acuerdo a necesidad (infectólogo, neurólogos, inmunólogos, cardiólogos, hematólogos, hepatólogos, etc).
- La evaluación consiste en determinar una probabilidad causal.
- No todos los casos serios se evalúan.

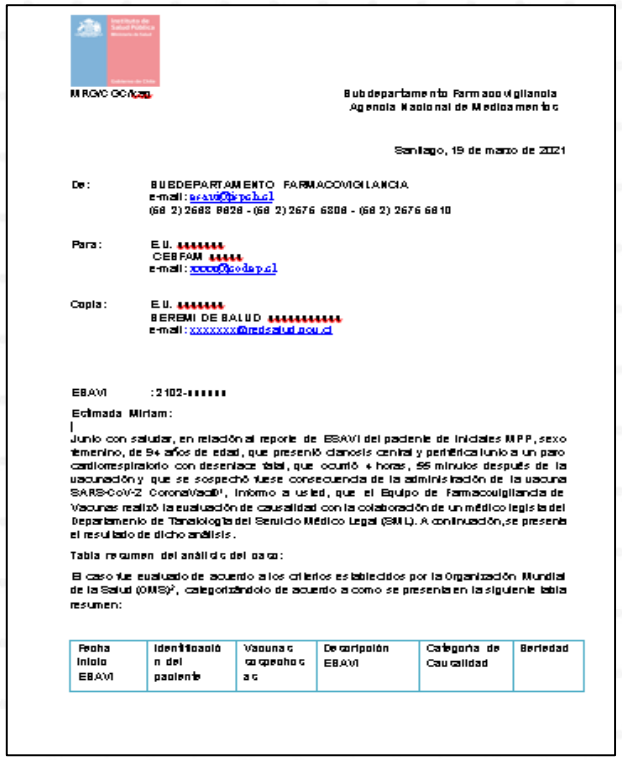
Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): A WHO tool for global use

Alberto E. Tozzi[a,*], Edwin J. Asturias[b], Madhava Ram Balakrishnan[c], Neal A. Halsey[d], Barbara Law[e], Patrick L.F. Zuber[c]



Priorización de la respuesta de los ESAVI evaluados

- No de todos los ESAVI evaluados realizamos análisis colaborativos
- Se prioriza el envío de los análisis colaborativos de los casos con desenlace fatal y los serios de relevancia clínica



MRGVC GC/xcg.

Subdepartamento Farmacovigilancia
Agencia Nacional de Medicamentos

Santiago, 19 de marzo de 2021

De: SUBDEPARTAMENTO FARMACOVIGILANCIA
e-mail: esavi@ispch.cl
(56 2) 2688 8828 - (56 2) 2676 6808 - (56 2) 2676 6810

Para: E.U. ********
CESFAM *****
e-mail: xxxx@redsp.cl

Copia: E.U. ********
SEREMI DE SALUD **********
e-mail: xxxxxxx@redsalud.gov.cl

ESAVI : 2102-******

Estimada Miriam:

Junto con saludar, en relación al reporte de ESAVI del paciente de iniciales MPP, sexo femenino, de 94 años de edad, que presentó cianosis central y periférica junto a un paro cardiorespiratorio con desenlace fatal, que ocurrió 4 horas, 55 minutos después de la vacunación y que se sospechó fuese consecuencia de la administración de la vacuna SARS-CoV-2 CoronaVac®, informo a usted, que el Equipo de Farmacovigilancia de Vacunas realizó la evaluación de causalidad con la colaboración de un médico legista del Departamento de Tanatología del Servicio Médico Legal (SML). A continuación, se presenta el resultado de dicho análisis.

Tabla resumen del análisis del caso:

El caso fue evaluado de acuerdo a los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)[2], categorizándolo de acuerdo a como se presenta en la siguiente tabla resumen:

Fecha inicio ESAVI	Identificación del paciente	Vacunas sospechosas	Descripción ESAVI	Categoría de Causalidad	Seriedad

Enfoque Vacunas Covid-19

ESAVI serios y EVADIE

- Seguimiento
- Evaluación individual
- Retroalimentación

ESAVI no serios

- Análisis estadísticos generales

Informes mensuales

Infodemia y desinformación

El término infodemia se refiere a un gran aumento del volumen de información relacionada con un tema particular, que puede volverse exponencial en un período corto debido a un incidente concreto como la pandemia. En esta situación aparecen en escena la desinformación y los rumores, junto con la manipulación de la información con intenciones dudosas

Reporte de ESAVI vacunas COVID-19 que indicaba:
"Imantación en tórax"

1.- OPS. Entender la infodemia y la desinformación en la lucha contra la COVID-19. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52053/Factsheet-Infodemic_spa.pdf
2.- OMS. Infodemic. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/infodemic/understanding-the-infodemic-and-misinformation-in-the-fight-against-covid-19#tab=tab_1

Eventos adversos asociados a vacunas COVID-19 utilizadas en Chile con evidencia científica sobre su posible relación causal

ESAVI	Vacuna COVID-19 con la cual se ha asociado el evento	Frecuencia o tasa de reporte del evento	Ventana de tiempo en la que se presenta el evento
Anafilaxia	Riesgo teórico para todas las vacunas COVID-19 Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech	6.6 - 11.1 casos / 1.000.000 dosis administradas para las vacunas COVID-19 Pfizer-BioNTech	La mayoría de los casos se presentan en intervalo que van de 2 a 150 min, *con una media de 13 min*
Miocarditis y Pericarditis	Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech Vacuna COVID-19 Moderna	Muy rara (< 1 caso en 10.000 personas vacunadas)	0-28 días· Produciéndose principalmente dentro de los primeros 14 días post inmunización

Eventos adversos asociados a vacunas COVID-19 utilizadas en Chile con evidencia científica sobre su posible relación causal

ESAVI	Vacuna COVID-19 con la cual se ha asociado el evento	Frecuencia o tasa de reporte del evento	Ventana de tiempo en la que se presenta el evento
Síndrome de Guillan- Barré	Vacuna COVID-19 AstraZeneca	Muy rara (< 1 caso en 10.000 personas vacunadas)	4-42 días
Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT)	Vacuna COVID-19 AstraZeneca	Muy rara (< 1 caso en 10.000 personas vacunadas)	1- 37 días 30-100 días en muy raras ocasiones
Trombocitopenia inmune	Vacuna COVID-19 AstraZeneca	Muy rara (< 1 caso en 10.000 personas vacunadas	Dentro de 4 semanas post inmunización

ESAVI incluidos en ficha técnica, que tienen una posibilidad razonable de estar relacionados a vacunas COVID-19, aún no se ha establecido una relación causal directa

ESAVI	Vacuna COVID-19 con la cual se ha asociado el evento	Frecuencia o tasa de reporte del evento	Ventana de tiempo en la que se presenta el evento
Desordenes menstruales (sangrado menstrual abundante)	Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech Vacuna COVID-19 Moderna	Frecuencia desconocida	No referida
Mielitis transversa	Vacuna COVID-19 AstraZeneca	Frecuencia desconocida	4-28 días
Parálisis periférica del nervio facial	Vacuna COVID-19 AstraZeneca	Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	4 a 28 días

ESAVI incluidos en ficha técnica, que tienen una posibilidad razonable de estar relacionados a vacunas COVID-19, aún no se ha establecido una relación causal directa

ESAVI	Vacuna COVID-19 con la cual se ha asociado el evento	Frecuencia o tasa de reporte del evento	Ventana de tiempo en la que se presenta el evento
Parestesia/hipoestesia	Vacuna COVID-19 AstraZeneca	Poco común (< 1 caso en 100 personas vacunadas)	No referida
Síndrome de fuga capilar (SFC)	Vacuna COVID-19 AstraZeneca	Frecuencia desconocida	No referida

Eventos adversos asociados a vacunas COVID-19 utilizadas en Chile con evidencia científica sobre su posible relación causal

https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/21/

SECCIÓN VIGILANCIA DE VACUNAS

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

Eventos adversos asociados a vacunas COVID-19 utilizadas en Chile con evidencia científica sobre su posible relación causal

Autoras: Q.F. María Alejandra Rodríguez Galán, Q.F. Alejandra Gallardo Plaza, E.U. Gloria Lissette Flores Pino
Revisora: Q.F Adiela Saldaña Vidal

A más de dos años del inicio del uso de las vacunas COVID-19 en nuestro país y en el mundo, éstas han demostrado ser seguras y efectivas para evitar hospitalizaciones, ingresos a Unidades de Cuidados Intensivos y muertes relacionadas con la infección por el virus SARS-CoV-2[1]. Un estudio británico que utilizó estadísticas nacionales oficiales de mortalidad, ha estimado que las vacunas COVID-19 previnieron 19,8 millones de muertes por SARS-CoV-2 durante el primer año de la pandemia.[2] No obstante, al igual que cualquier otro medicamento, las vacunas COVID-19 no están exentas de generar algún efecto adverso, y dado su reciente y masivo uso, contabilizando, a mar-

ha permitido la detección de potenciales señales de seguridad de eventos serios de rara frecuencia, no pesquisados inicialmente. Por otro lado, han sido de invaluable utilidad los estudios post comercialización realizados en diferentes países, los que han permitido descartar o confirmar estas potenciales señales de seguridad, realizando, además, una evaluación del riesgo versus el beneficio, basada en evidencia científica validada que ha sido analizada por diversos entes científicos, como el Comité Asesor Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS, por su sigla en inglés), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmaco-

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud
Gobierno de Chile

BOLETÍN DE
FARMACOVIGILANCIA

Edición Nº 21 | Junio 2023

Editorial
+ Leer más

Vigilancia de Vacunas:
Eventos adversos asociados a vacunas COVID-19 utilizadas en Chile con evidencia científica sobre su posible relación causal
+ Leer más

Noticias

Información de FV asociada a vacunas COVID-19

Notas Farmacovigilancia

https://www.ispch.cl/isp-covid-19/notas-farmacovigilancia/

Las notas de Farmacovigilancia son documentos emitidos por el Instituto de Salud Pública con el objetivo de entregar información y recomendaciones para la utilización de medicamentos y vacunas de forma segura, y así contribuir al uso racional de los mismos, por parte tanto de los profesionales de la salud como de la población en general.

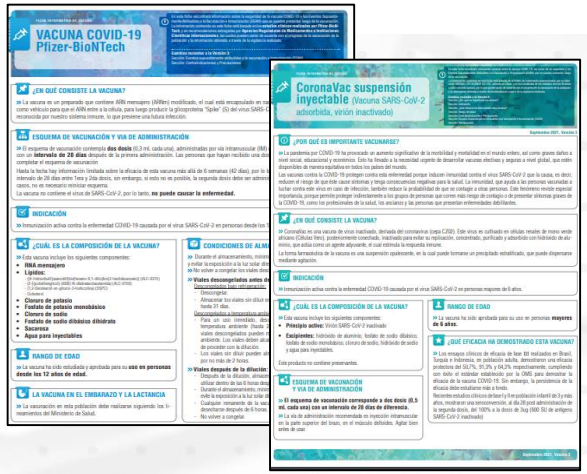
Estos documentos incluyen información general acerca de las vacunas (perfil de seguridad, composición, etc.), estadísticas de eventos adversos, alertas de seguridad, mitos y tratamientos asociados al virus del SARS-CoV-2 y el COVID-19.

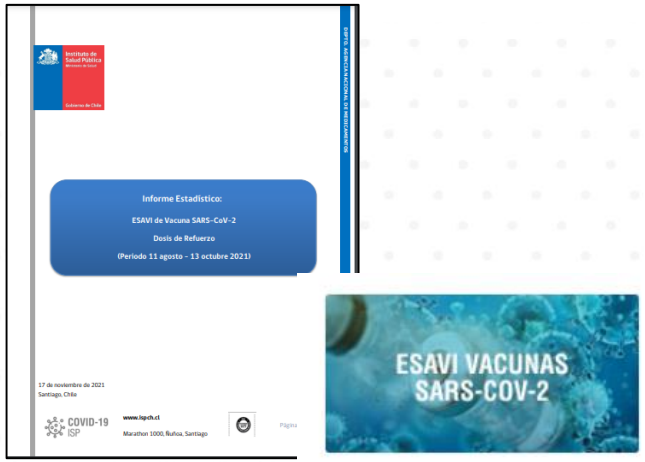
Fichas informativas de vacunas SARS-CoV-2

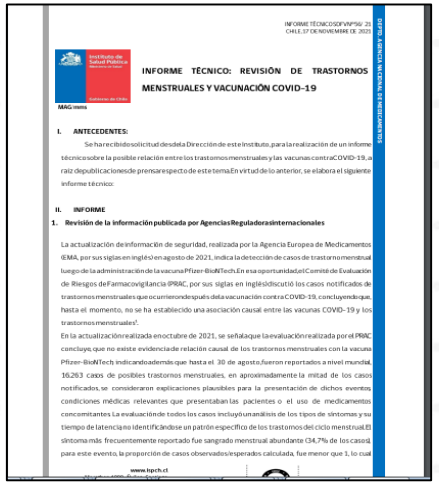
Notas Informativas de Farmacovigilancia

Informes Estadísticos de ESAVI de Vacunas de SARS-CoV-2

Informes Técnicos de Seguridad de Vacunas SARS-CoV-2







Farmacovigilancia de Vacunas en tiempos de pandemia

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

GRACIAS