

Perspectiva Reguladora sobre el Desarrollo de Vacunas Preventivas para Enfermedades Infecciosas Mundiales

DIAPOSITIVA 1

Esta charla suministrará cierta perspectiva reguladora sobre el desarrollo de vacunas preventivas para enfermedades infecciosas mundiales. El CBER ha publicado un documento de orientación sobre este asunto.

El CBER desarrolló este documento de orientación en un esfuerzo por responder preguntas e inquietudes sobre:

Si la FDA concedería licencias a vacunas para enfermedades infecciosas endémicas en el extranjero que pudieran no ocurrir con gran prevalencia en los EE.UU.;

Si la FDA aceptaría datos de ensayos clínicos para apoyar la concesión de licencias para vacunas de estudios que son principalmente realizados en el extranjero; o

Si el proceso y las vías para conceder licencias para vacunas que previenen enfermedades tropicales serían las mismas vías reguladoras usadas para conceder licencias para otras vacunas.

DIAPOSITIVA 2

Esta charla:

Aborda el impacto de las enfermedades infecciosas mundiales;

Discute el desarrollo de vacunas usando nuestro proceso de nuevo fármaco experimental, (investigational new drug process, o “IND”);

Cubre cómo la FDA puede aceptar datos clínicos de ensayos que fueron realizados en el extranjero y no necesariamente bajo el IND de EE.UU., como se hizo para la concesión de licencia de la vacuna contra el rotavirus de GSK, ROTARIX. Los estudios clínicos del ROTARIX se realizaron principalmente en el extranjero, excepto por un grupo de bebés que se estudió bajo el IND en los Estados Unidos. Fue necesario tener estos datos para poder estar seguros de que el ROTARIX no interfería con las respuestas inmunológicas a otras vacunas infantiles con licencia en los Estados Unidos que recibirían los bebés de conformidad con el programa americano para inmunizaciones infantiles.

Esta charla revisará los cuadros y estándares reguladores usados en el desarrollo clínico, incluyendo asuntos relacionados con la ética, las buenas prácticas clínicas, y la realización del estudio.

Y también tocará los reglamentos aplicables y revisará mecanismos y vías novedosos para la aprobación que se han usado para conceder licencias para nuevas vacunas.

DIAPOSITIVA 3

En esta diapositiva se detallan algunos motivos sobre la necesidad de tener vías aceleradas para estas vacunas a fin de prevenir enfermedades infecciosas.

Los cambios en el clima mundial podrán impactar ciertos vectores, las poblaciones de animales, las poblaciones de garrapatas y pulgas, y la prevalencia de enfermedades podrá cambiar a consecuencia de ello.

En todo el mundo ocurren desastres tanto naturales como creados por el hombre, y ellos generan nuevas inquietudes de salud para las poblaciones de refugiados e inmigrantes.

Tenemos necesidades específicas de vacunas para el personal militar desplegado y para viajeros.

Cepas de influenza pandémica han circulado.

Aun existe la amenaza de que se pudiera usar un agente de bioterrorismo como la viruela o el ántrax.

Y es posible que ocurran escaseces de vacunas.

DIAPPOSITIVA 4

Existen limitaciones y desafíos si sólo se permitiesen realizar estudios de vacunas en los Estados Unidos.

La epidemiología podría limitar la capacidad de realizar estudios de eficacia, porque podría no haber una enfermedad infecciosa en particular con gran prevalencia en los Estados Unidos.

El interés en la inscripción en estudios de vacunas podría ser limitado para un producto para evitar una enfermedad infecciosa viral para la cual ya existen fármacos antivirales con licencia en los Estados Unidos. Así pues, podría haber más interés en participar en ensayos clínicos para tal producto en el extranjero, donde la enfermedad infecciosa podrá ser más prevalente y el acceso a fármacos antivirales podrá ser más limitado.

Los patrocinadores preferirían presentarnos una solicitud a nosotros y otras autoridades reguladoras. Si la FDA sólo aceptara datos provenientes de los Estados Unidos para apoyar la concesión de licencias en los Estados Unidos, entonces esto podría retrasar la introducción de productos médicamente importantes para la población de los Estados Unidos.

DIAPPOSITIVA 5

Los estudios clínicos en los Estados Unidos deben ser realizados bajo el proceso de solicitud de IND de los EE.UU. Los estudios clínicos en el extranjero, pueden o no ser realizados según el proceso de solicitud de IND de los EE.UU.

Las ventajas de realizar estos estudios extranjeros según el proceso de solicitud de IND de los EE.UU. incluyen permitir posible diálogos sobre diseños aceptables de ensayos clínicos, y delinear los posibles problemas. En reuniones formales previas a la presentación de la solicitud, la FDA tiene una oportunidad de ver un avance de los planes del Patrocinador sobre los datos clínicos, químicos y del producto, sus planes para la fase tres del estudio, su base propuesta para la concesión de la licencia, e incluso su formato electrónico para la presentación. Esta es una oportunidad para ofrecer orientación

reguladora, ya que la FDA está involucrada en discusiones con miembros de la Organización Mundial de la Salud, conocida como OMS, con la industria, y con centros académicos sobre el desarrollo clínico y la concesión de licencias de productos tales como vacunas contra la malaria, el VIH y la tuberculosis.

Si el patrocinador decide realizar estudios en el extranjero sin seguir el proceso de solicitud de IND de los EE.UU., conocidos aquí como “estudios no IND”, entonces existe el riesgo de que se descubra más adelante que los estudios no satisfacen los requisitos reguladores de los EE.UU. La FDA podrá exigir estudios clínicos adicionales, lo cual podrá retrasar la presentación de su solicitud de licencia para productos biológicos, o BLA por sus siglas en inglés. Podría existir el potencial de que surjan perspectivas divergentes entre el patrocinador y el CBER sobre los criterios de valoración de eficacia que el patrocinador ha elegido. O, la evaluación y metodología de seguridad podrían no considerarse aceptables debido a los problemas sobre la elección de puntos en el tiempo para la vigilancia o los tipos de eventos adversos pre-especificados que se monitorearon.

DIPOSITIVA 6

Deben cumplirse todos los principios éticos subyacentes. Las investigaciones tienen que satisfacer los estándares locales e internacionales. Y se deben seguir los estándares de las buenas prácticas clínicas. Es necesario contar con un monitoreo adecuado de seguridad, consentimiento informado y un folleto honesto del investigador. Detalles adicionales se encuentran en el Código de Reglamentos Federales.

DIPOSITIVA 7

Cuando se discute la realización de los estudios con los Patrocinadores, es útil que ellos describan la enfermedad a prevenirse o tratarse, el criterio para la selección de los sujetos, la elección del grupo de control, y los parámetros claves del diseño del ensayo clínico, tales como los criterios de valoración de eficacia y seguridad, la dosis y dosificación, la duración del estudio, los medicamentos concurrentes, y las vacunas a utilizarse. Para la mayoría de los estudios clínicos de vacunas, la FDA solicita que se dé seguimiento a los sujetos por al menos 6 meses después de administrar la última dosis de la vacuna. Se observan la evaluación de la seguridad y la metodología a usarse. La FDA necesita entender el estándar de la atención y la práctica médica en la comunidad donde se realizará el ensayo clínico. La FDA también investiga a ver si el estudio proporcionará datos clínicos sobre grupos demográficos relevantes que a menudo son sub-representados en los ensayos clínicos de EE.UU. Las discusiones con el Patrocinador indagan si los estudios realizados en el extranjero se realizarán según el proceso de solicitud de IND de los EE.UU. o no. La FDA desea que el Patrocinador detalle el raciocinio del estudio. Todo ensayo clínico extranjero debe cumplir con el Código de Reglamentos Federales, el cual detalla los requisitos para estudios en el extranjero no realizados según el proceso de solicitud de IND de los EE.UU.

DIPOSITIVA 8

¿Cuál es la vía reguladora para obtener una licencia de EE.UU. para una vacuna diseñada para una enfermedad o trastornos que no son endémicos en los EE.UU.?

Es la misma vía reguladora que se usa para un producto destinado a prevenir una enfermedad presente aquí en los EE.UU. No existe diferencia.

DIAPOSITIVA 9

Esta diapositiva detalla las etapas de revisión y regulación de vacunas usando el proceso de solicitud de IND de los EE.UU. – de la Fase 1 a la post-aprobación.

También existe la oportunidad para una reunión previa al proceso de solicitud de IND. Los patrocinadores que usan esta reunión previa al proceso de solicitud de IND la hallan muy útil. En la reunión previa al proceso de solicitud de IND, la FDA ha discutido con el patrocinador sobre sus estudios pre-clínicos, y ha respondido muchas de sus preguntas de farmacología y toxicología. Por lo tanto, cuando presentan su nueva solicitud de IND, están más preparados.

La mayoría de las vacunas se estudian primero en adultos sanos, para obtener una idea sobre la seguridad y la inmunogenicidad. Luego, a medida que se adquiere más información, el estudio procede a la población de interés. Antes de estudiar el producto en niños, se necesita información sobre el prospecto de beneficio y si podría ser eficaz.

DIAPOSITIVA 10

¿El CBER usa un estándar diferente para evaluar productos que están destinados exclusivamente para el mercado extranjero versus para el mercado americano? No. Los mismos estándares aplican, y el CBER revisará algunos de los aspectos de la eficacia y la evaluación de seguridad para las vacunas.

DIAPOSITIVA 11

Para la eficacia de las vacunas, existen tres enfoques principales para mostrar que una vacuna funciona.

Se puede usar un criterio de valoración clínico para demostrar la eficacia. Por ejemplo, con las vacunas contra el rotavirus, no había una respuesta inmunológica que predijera la protección en contra de la enfermedad del rotavirus. No había factor de correlación de protección. En vez de eso, se usó un criterio de valoración de enfermedad clínica, que requiere que se tenga una definición de caso de lo que es la enfermedad del rotavirus.

En otros ensayos, podría ser posible usar un parámetro de respuesta inmunológica que se correlaciona con la protección. Un ejemplo de esto sería las vacunas contra el Haemophilus o la hepatitis B.

Finalmente, una forma de demostrar la eficacia sería usando la Regla Animal (Animal Rule), la cual se discutirá más adelante. Un ejemplo sería algunas de las vacunas contra la viruela actualmente en desarrollo. Las evaluaciones inmunológicas todavía son críticas para los criterios clínicos de valoración, aun si se usa la regla animal.

DIAPOSITIVA 12

Los ensayos clínicos que demuestran la eficacia preventiva usando criterios clínicos de valoración proporcionan el mayor rigor científico en la evaluación de las vacunas. Estos estudios son prospectivos, controlados y aleatorizados. El criterio de valoración principal es la prevención de enfermedades.

Los estudios de eficacia de criterios clínicos de valoración son generalmente necesarios en situaciones donde la vacuna es nueva, la primera de su tipo administrada en una población

objetivo, y cuando no hay una respuesta inmunológica o un factor de correlación de protección, como con la vacuna contra la hepatitis B.

Un ejemplo de una vacuna que utilizó un criterio de valoración de eficacia clínica sería el ensayo de Northern California Kaiser Permanente para evaluar Prevnar, la vacuna de conjugado neumocócico heptavalente que se estudió en 38,000 bebés.

DIAPOSITIVA 13

En la evaluación de la eficacia, la FDA tiene una Orientación para la Industria con fecha de Mayo de 1998 que ofrece evidencia clínica de efectividad para fármacos y productos biológicos para humanos. El estándar es por lo general dos ensayos de eficacia, pero un ensayo puede ser adecuado si los resultados son convincentes. Éste es frecuentemente el caso para los ensayos de eficacia de las vacunas. Algunos de los ensayos de eficacia de vacunas en múltiples centros han inscrito de 30,000 a 70,000 sujetos.

DIAPOSITIVA 14

Hablemos brevemente sobre las consideraciones estadísticas para la agrupación de los datos de ensayos clínicos, ya que a veces los Patrocinadores vienen y desean agrupar los resultados de diferentes estudios clínicos. Si la gente va a agrupar los datos de los estudios para apoyar la eficacia, debe ser definido prospectivamente en el plan de análisis estadístico. Deben haber similitudes en los resultados principales, en la definición de eventos adversos, en los criterios de elegibilidad, en el régimen de dosis y dosificación y los tipos de vacunas concomitantes que se administran, las cuales pueden ser un gran problema con los niños, en el estatus inicial de referencia y la salud de la población del estudio, en la duración del seguimiento para el monitoreo de eventos adversos y la seguridad, en la práctica médica en la comunidad, en la disponibilidad de tratamiento de sala de emergencia, y en la gestión y documentación de los retiros y abandonos. Si se van a agrupar, los resultados de los estudios deben estar en concordancia general, porque no es deseable tener estudios contradictorios, ni ninguna variación en el diseño y la realización del estudio que pudiera introducir un sesgo o imprecisión en los estimados individuales del efecto del tratamiento. Tampoco es deseable tener diferencias importantes en los antecedentes de índices de incidencia de una enfermedad que pudiera causar diferencias en las estimaciones de la varianza.

DIAPOSITIVA 15

El factor de correlación de protección es el Santo Grial en el desarrollo de vacunas. Generalmente, es un parámetro de laboratorio que se ha demostrado que está asociado con la protección contra enfermedades clínicas, y se ha demostrado en ensayos adecuados y bien controlados. El factor de correlación de protección inmunológica es más útil si se puede determinar una relación cualitativa y cuantitativa clara, de modo que se sepa que un cierto nivel de respuesta inmunológica se correlaciona con la protección, tal y como se observó con la vacuna contra la hepatitis B.

DIAPOSITIVA 16

Algunos ejemplos de vacunas con licencia que cuentan con un factor de correlación de protección identificado serían las vacunas contra el Hemophilus y la Hepatitis B. Sin embargo, la identificación de un factor de correlación de protección no es un requisito para obtener la licencia. Algunos ejemplos de vacunas con licencia sin un factor de correlación de protección identificado serían las vacunas contra la tosferina acelular, la fiebre tifoidea, y

la tuberculosis, también conocidas como vacunas BCG. Si hay una respuesta inmunológica que se correlaciona con la protección, la misma es útil para interpretar ensayos con criterios de valoración de respuesta inmunológica. También permite cerrar brechas entre poblaciones. Un criterio de valoración de respuesta inmunológica puede ser útil si se desea cerrar la brecha entre una población mayor a una más joven.

DIAPOSITIVA 17

La Regla Animal es la tercera forma de ganar una aseveración de eficacia. Se necesita evidencia para demostrar la efectividad de nuevos fármacos cuando los estudios de eficacia en humanos no son éticos o prácticos. Esto aplicaría a nuevos fármacos o productos biológicos diseñados para tratar o prevenir trastornos fatales o graves como la viruela.

DIAPOSITIVA 18

El criterio de valoración de los estudios en animales tiene que estar claramente relacionado con el beneficio deseado en seres humanos, y generalmente será el mejoramiento de la supervivencia o prevención de morbilidad importante. Se pueden usar modelos animales desafiantes, como primates no humanos con un virus orthopox particular, administrados por rutas desafiantes como intranasal, por inhalación, o intravenosa. Los datos o información de la cinética y la farmacodinámica del producto u otros datos e información relevantes en los animales y humanos permite la selección de una dosis efectiva y luego un estudio de desafío en animales.

DIAPOSITIVA 19

La FDA puede aprobar un producto para el cual se ha establecido la seguridad en humanos y los requisitos de la regla animal han sido satisfechos. Aun si un patrocinador demuestra la eficacia en un modelo animal, aun tiene que proporcionar datos de seguridad en humanos. El tamaño de la población de seguridad requerido para obtener la licencia de la vacuna es generalmente alrededor de 3,000 a 5,000 sujetos sanos.

DIAPOSITIVA 20

Todos los estudios sujetos a la Regla Animal deben llevarse a cabo de conformidad con requisitos preexistentes según las Buenas Prácticas de Laboratorio, o BPL, y la Ley de Bienestar de los Animales (Animal Welfare Act). Se exigirán las BPL para los estudios animales esenciales definitivos, aunque no es necesario para algunos de los estudios de fases piloto más tempranas. Si se incluyen datos en la etiqueta, entonces el estudio debió haberse realizado de conformidad con las BPL.

DIAPOSITIVA 21

El uso potencial de la Regla Animal sería en el desarrollo de vacunas para la viruela, el ántrax, el botulismo, la plaga, la tularemia, o la Ebola, y cada producto se revisa caso a caso.

DIAPOSITIVA 22

Hablemos ahora sobre el monitoreo de la seguridad en ensayos clínicos de vacunas. La meta es proteger a los sujetos monitoreando la toxicidad local, sistémica, y la toxicidad potencial del órgano final, buscando identificar cualquier toxicidad de importancia. Se espera que los síntomas de los sujetos se revisen con las visitas clínicas. Los sujetos de los ensayos clínicos pueden usar tarjetas diarias donde mantienen un registro de su

temperatura y síntomas por 7 a 14 días después de la vacunación. Las visitas a la clínica podrán incluir un examen clínico y la toma de los signos vitales. Los estudios de laboratorio pueden incluir estudios hematológicos, las químicas [sanguíneas], y observar los desenlaces hepáticos, renales, de análisis de orina, y endocrinos. El tipo de monitoreo de seguridad realizado dependerá del producto. A menudo, la evaluación pre-clínica del producto podrá informar cuáles tipos de pruebas se usarán para monitorear la seguridad cuando el producto entre en los ensayos clínicos de fase uno, fase dos, y fase tres.

DIAPOSITIVA 23

El protocolo debe incluir los parámetros de seguridad a ser evaluados y el cronograma para la evaluación. El monitoreo activo después de la vacunación no se detiene a los 30 días después de la vacunación. Con el uso de nuevos adyuvantes en vacunas, existe interés en ver si hay alguna enfermedad autoinmune que se pudiera desarrollar en el futuro después de la vacunación. Se deben delinear disposiciones para seguimiento a más largo plazo, más allá de 6 meses. Se deben suministrar a la solicitud de IND las herramientas utilizadas para el monitoreo de la seguridad junto con el protocolo – los formularios de informe de caso y las tarjetas diarias. Para aquellas vacunas destinadas a una población sana, se recomienda usar una escala de calificaciones de la toxicidad para adultos sanos normales. El CBER descubrió que los patrocinadores estaban usando escalas de calificaciones de la toxicidad que habían sido usadas en ensayos para el VIH y el cáncer. Por lo tanto, el CBER recomendó que se usaran escalas de calificaciones de la toxicidad más conservadoras y diseñó una escala de calificaciones de la toxicidad para adultos sanos que era más apropiada. Pueden remitirse al enlace indicado del sitio de Internet.

Se pueden usar entrevistas guiadas. Las entrevistas estructuradas pueden ser muy útiles si se tienen asuntos de seguridad en particular para que los investigadores traten. Por ejemplo, los investigadores preocupados sobre síntomas cardíacos después de una vacuna en particular, pueden usar una entrevista estructurada que pregunta sobre dolor en el pecho o falta de aliento. Fotos de los sitios donde se inyectó la vacuna pueden ser útiles para evaluar la reactogenicidad local.

DIAPOSITIVA 24

Ya se han discutido las escalas de calificaciones de la toxicidad.

En la fase uno no se requiere de una junta de monitoreo de la seguridad excepto en el caso de estudios clínicos en niños.

En lo que respecta a las reglas de suspensión, éstas se usan en las fases tempranas de los estudios, como las fases uno y dos. Las reglas de suspensión pueden ser muy útiles y se diseñan de modo que si un cierto número de sujetos experimenta un tipo de evento adverso grado tres o grado cuatro, entonces el estudio se detiene temporalmente. En los estudios de fases tempranas, la FDA tiende a pedir que se reporten los eventos adversos independientemente de si el patrocinador está convencido o no de que el evento adverso es causado por el producto del estudio o no.

DIAPOSITIVA 25

¿Cómo puede asistir el CBER a las autoridades reguladoras en países en vías de desarrollo a obtener acceso a vacunas que son críticas para sus poblaciones?

El CBER está alentando a los Patrocinadores a presentar solicitudes de INDs. El CBER puede participar en la revisión temprana del producto, las pruebas pre-clínicas de toxicología, y el diseño del protocolo clínico, y puede ayudar con el plan de análisis estadístico. Aun si la FDA está involucrada solamente en estudios de fase uno y fase dos y el Patrocinador decide luego salirse del proceso de solicitud de IND para la fase tres, el Patrocinador aun podría compartir la asesoría de la FDA con Autoridades Reguladoras Nacionales (o NRAs, por sus siglas en inglés) extranjeras.

La OMS ha estado involucrada en algo llamado revisión conjunta, donde han fomentado la colaboración entre algunas de las autoridades reguladoras menos desarrolladas y la Agencia Europea de Medicamentos, o EMA por sus siglas en inglés, la cual ha proporcionado asistencia para revisar protocolos en fase tres para, por ejemplo, ensayos de vacunas contra la malaria que se realizarán en el extranjero.

DIAPOSITIVA 26

¿Cuáles son las ventajas de presentar una solicitud de IND si un Patrocinador no tiene intenciones de comercializar su vacuna en los Estados Unidos?

Las ventajas son que la FDA puede ofrecer contribuciones sobre factores tales como el desarrollo de criterios de valoración, monitoreo y evaluación de la seguridad, diseño de ensayos clínicos, planes de análisis estadísticos, fabricación de productos, y pruebas o análisis de la calidad y validación de ensayos.

DIAPOSITIVA 27

¿La FDA tiene un proceso mediante el cual se pueda dar asesoría científica y orientación sobre el desarrollo de productos clínicos a un patrocinador que en definitiva pudiera no planear obtener una licencia para una vacuna en los EE.UU.? Una vez más, el Patrocinador puede usar el proceso establecido de solicitud de IND de la FDA.

DIAPOSITIVA 28

¿El CBER ha concedido licencias para vacunas cuyo objetivo son enfermedades no presentes en los EE.UU.? Sí, el CBER ha concedido licencias para vacunas contra la fiebre tifoidea, la encefalitis japonesa, y la influenza H5N1. La diapositiva cita la Sección 351 de la Ley de Servicio de la Salud Pública (Public Health Service Act), que permite a la FDA hacer eso.

DIAPOSITIVA 29

¿El CBER acepta criterios de valoración alternativos para los ensayos clínicos de vacunas contra enfermedades o trastornos que no se encuentran en los EE.UU.? Sí.

Un criterio de valoración alternativo es aquel que se esperaría que predijera un beneficio o daño clínico o la ausencia de un beneficio. También debe basarse en evidencia epidemiológica, terapéutica, pato-fisiológica, u otra evidencia científica. Un ejemplo de un criterio de valoración alternativo sería el que se usó para los ensayos de vacunas contra el Virus del Papiloma Humano, o VPH, donde uno no desea esperar años para encontrarse con un criterio de valoración de cáncer cervical completamente desarrollado. Así pues, en lugar de ello, se convocó una reunión del comité asesor donde los expertos discutieron y aceptaron criterios de valoración alternativos al cáncer cervical de etapas avanzadas en los ensayos clínicos de vacunas contra el HPV, ya que se creía que el prevenir el desarrollo de

estos trastornos “alternativos” era un criterio de valoración considerado razonablemente probable de predecir el beneficio.

DIPOSITIVA 30

Existen mecanismos establecidos para facilitar el desarrollo de productos para vacunas con un alto impacto en la salud pública, y ‘estas son tres formas en las que se puede desarrollar un producto si tiene un alto impacto en la salud pública. Esto incluiría la aprobación acelerada que se ha usado para las vacunas contra la influenza, la vía rápida, y la revisión prioritaria.

DIPOSITIVA 31

La FDA puede otorgar la aprobación acelerada basándose en una determinación de que es razonablemente probable que el efecto del criterio de valoración alternativo prediga el beneficio clínico. Para la influenza, podría ser alcanzar un título de respuesta inmunológica mayor o igual que 1 a 40, y un índice cuadruplicado de seroconversión.

DIPOSITIVA 32

El criterio de valoración alternativo se define como un signo físico o de laboratorio usado en un ensayo terapéutico como sustituto para un criterio de valoración clínicamente significativo. Es una medida directa de cómo se siente, funciona, y sobrevive el paciente. Se espera que prediga el beneficio. Se encuentra descrito en la Ley de Modernización de la FDA. Un ejemplo de un criterio de valoración alternativo sería lo que ya se ha conversado sobre el desarrollo de la vacuna contra el HPV.

DIPOSITIVA 33

Los programas de vías rápidas están diseñados para facilitar el desarrollo y acelerar la revisión de fármacos cuyo objetivo es tratar trastornos graves o fatales, y lo que se conoce como una necesidad médica no satisfecha, donde no existe un producto en particular para este tipo de cáncer o esta infección. El programa de Vía Rápida fue autorizado en la Ley de Modernización de Alimentos y Fármacos (Food and Drug Modernization Act). La designación aplica a la combinación del producto, y a una indicación específica que se está estudiando.

DIPOSITIVA 34

La vía rápida se suma a los programas ya existentes. En definitiva, ella permite una presentación continua de datos y mucho más contacto con la FDA. Hay una gran cantidad de comunicación en las reuniones que se llevan a cabo al final de la fase uno y en otras reuniones. Se recomienda firmemente celebrar reuniones al final de la fase dos y previas a la BLA. Todo está diseñado para que estos productos tan importantes lleguen prontamente al mercado.

DIPOSITIVA 35

Los productos regulados por el CBER son elegibles para una revisión prioritaria si proporcionan una mejora significativa comparada con productos ya comercializados. Ésta es una revisión de 6 meses de duración de la BLA completa en vez de la revisión usual de 10 meses de duración. Los productos que ingresan para la vía rápida son evaluados posteriormente para ver si el CBER también le dará revisión prioritaria. Un ejemplo de un producto que meritariamente recibiría una revisión prioritaria sería la vacuna neumocócica heptavalente, Pevnar.

DIPOSITIVA 36

¿EL CBER otorgará revisión prioritaria a una BLA presentada para una vacuna indicada para una enfermedad no endémica a los Estados Unidos?

Sí, si se satisfacen los criterios apropiados. Las vacunas para prevenir enfermedades como la malaria, la tuberculosis, y el VIH se considerarían productos de suma importancia.

DIPOSITIVA 37

¿El CBER exige que estudios críticos para la concesión de licencias para vacunas se realicen en la población estadounidense?

No, nosotros no exigimos tal cosa, y no se exigió para la concesión de la licencia para la vacuna contra el rotavirus, ROTARIX. Sin embargo, el Patrocinador tuvo que proporcionar datos con la población de EE.UU., porque con las vacunas pediátricas, el CBER necesita asegurarse de que no haya una interferencia de respuesta inmunológica cuando los niños reciben la vacuna del estudio junto con otras vacunas con licencia en los Estados Unidos que se administran en el programa de vacunación americano. En los Estados Unidos se usa un programa diferente de vacunación y podrá usar vacunas diferentes a las de la OMS y otros países. En los EE.UU. no se usa la vacuna BCG ni la vacuna oral contra el polio.

Por ejemplo, las vacunas contra el rotavirus pueden tener un perfil diferente de seguridad y eficacia cuando se administra con una vacuna viva oral contra el polio.

DIPOSITIVA 38

Datos clínicos extranjeros de ensayos confirmadores y de apoyo son aceptables. Esta diapositiva incluye las citas del Código de Reglamentos Federales.

Se espera que el diseño e implementación del ensayo clínico sea aplicable a la población americana y se realice con investigadores calificados. Se tendrán que hacer validaciones de datos usando inspecciones en el sitio u otros medios. También es importante documentar el cumplimiento de los principios éticos.

Los estudios clínicos tienen que ser adecuados y bien controlados si la FDA ha de aceptarlos para apoyar la concesión de licencias.

DIPOSITIVA 39

Hay una orientación E5 de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) que se puede revisar, relacionada con asuntos étnicos y otros factores relacionados con la aceptabilidad de datos clínicos extranjeros.

DIPOSITIVA 40

A menudo se usan “estudios puente”. Éste es un estudio complementario realizado en una nueva región que proporcionará datos clínicos para cerrar la brecha que existe con esta población en particular. Se pueden realizar estudios puente de eficacia basándose en criterios de respuesta inmunológica, y para la seguridad en una nueva población.

DIPOSITIVA 41

Algunas consideraciones para los ensayos clínicos en el extranjero incluyen estar conscientes de las diferencias de eficacia e inmunogenicidad en las poblaciones y

asegurarse que todos los datos clínicos se recopilen adecuadamente, con el uso de definiciones de caso y tamaños de muestra adecuados.

DIAPOSITIVA 42

Un ejemplo donde los datos extranjeros jugarían un papel importante incluye el desarrollo de la vacuna contra el cólera.

DIAPOSITIVA 43

¿El CBER exige que todos los estudios extranjeros se realicen según el proceso de solicitud de IND?

No, no todos los estudios extranjeros tienen que realizarse según el proceso de solicitud de IND.

DIAPOSITIVA 44

Los estudios clínicos extranjeros no realizados según el proceso de solicitud de IND son aceptados si son relevantes, están bien diseñados, y se han llevado a cabo bien y éticamente.

DIAPOSITIVA 45

¿El patrocinador puede presentar una BLA sin ninguna expectativa de comercializar la vacuna en los Estados Unidos?

Sí, se puede. Sin embargo, la ausencia de una intención de comercialización en los Estados Unidos no afecta los costos de usuario. Por lo tanto, ellos aun tendrían que pagar un costo de usuario. Existen condiciones y circunstancias donde se puede dispensar el pago del costo de usuario. Si tienen preguntas adicionales, la diapositiva muestra el enlace del sitio de Internet.

DIAPOSITIVA 46

¿Se necesitan estudios puentes de población si los datos de seguridad y eficacia que respaldan la concesión de la licencia para la vacuna provienen de estudios críticos? En realidad depende de la indicación que se busca obtener.

DIAPOSITIVA 47

Estos son algunos tipos de estudios puente que se podrían tener que realizar para un producto que busca una indicación en una nueva población o grupo etario.

DIAPOSITIVA 48

Esta diapositiva continúa con más tipos de estudios puente.

DIAPOSITIVA 49

Cuando uno realiza un estudio puente, se desea mantener los grupos de comparación similares en términos demográficos, y en términos de la práctica médica, y de la implementación del ensayo.

DIAPOSITIVA 50

Existen otros asuntos que no abordaremos aquí, pero de los que deben tener conocimiento. Éstos incluyen: la co-administración, estudios desafío en humanos, adyuvantes, y pediatría.

Si usará un modelo desafío para apoyar la concesión de la licencia, sería muy importante presentar el protocolo para el modelo desafío a la FDA, a fin de que pueda revisarse y se puedan dar comentarios.

Ya se ha conversado sobre los asuntos de adyuvantes.

También existen asuntos específicos a la pediatría. La FDA tiene reglamentos a fin de que los productos no lleguen a los niños a menos de que haya seguridad de que existe algún prospecto de beneficio.

DIPOSITIVA 51

Se recomienda tener consultas tempranas para que la FDA pueda abordar cualquier problema con vacunas co-administradas.

DIPOSITIVA 52

Para estudios desafío en humanos, se necesita información sobre la química, la fabricación y los controles (o CMC, por sus siglas en inglés) sobre los organismos desafío a ser utilizados.

El modelo desafío debe desarrollarse según una solicitud de IND para asegurar que será un indicador apropiado para la evaluación de la actividad de la vacuna.

Por ejemplo, en 1993 y 1998, la FDA convocó las reuniones del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados para considerar si los datos obtenidos de estudios desafío en humanos en sujetos de los EE.UU. podrían ser suficiente para demostrar la eficacia de una vacuna contra el cólera en personas que viajan a las áreas endémicas, o para residentes en áreas afectadas por el cólera, que se encuentran a un riesgo elevado de contraer la enfermedad. El comité acordó que los estudios desafío en humanos podrían ser suficientes para demostrar la eficacia de una vacuna contra el cólera siempre y cuando los estudios fueran adecuados, bien controlados, y realizados bajo las disposiciones de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Algo a tener presente, el uso de estudios desafío para demostrar la efectividad no pueden descartar el requisito de llevar a cabo estudios grandes de seguridad de Fase 3.

DIPOSITIVA 53

Temprano en el proceso de desarrollo clínico de una nueva vacuna preventiva con adyuvantes, se debe realizar un estudio comparativo de vacunas con y sin adyuvantes para demostrar que la respuesta inmunológica obtenida por el antígeno adyuvante es significativamente mejor que la obtenida por el mismo antígeno por sí solo. Para la determinación del tamaño de la muestra, el patrocinador debe pre-definir lo que constituiría una diferencia significativa. Un enfoque estadístico para abordar el valor agregado de un adyuvante de vacuna se describe en dos documentos de orientación de la FDA, como por ejemplo, el recientemente publicado *Draft Guidances for Industry on Clinical Data Needed to Support the Licensure of Influenza -- Trivalent and Pandemic – Vaccines* (Borrador de Lineamientos para la Industria sobre los Datos Clínicos Necesarios para Apoyar la Concesión de Licencias de Vacunas contra la Influenza – Tanto Trivalentes como Pandémicas).

Además, aunque no se requiere de un grupo placebo en un estudio clínico de Fase 1 de una vacuna con adyuvante, la inclusión de un grupo placebo podría mejorar la interpretación de los datos iniciales de seguridad. El uso de un placebo salino se prefiere al uso de un adyuvante solamente, si se tendrá sólo un grupo de control. En el desarrollo avanzado de una vacuna con adyuvante, por ejemplo, para un ensayo de eficacia de Fase 3, el cual a menudo proporcionará los datos de seguridad definitivos para la nueva vacuna, un placebo salino es firmemente preferible para permitir la interpretación más clara de la seguridad para el producto a ser propuesto para recibir una licencia.

DIAPOSITIVA 54

Existen reglamentos sobre la protección de los sujetos humanos en el Código de Reglamentos Federales, aquí indicados.

DIAPOSITIVA 55

Actualizaciones sobre Pediatría y las Leyes de Enmienda de la FDA de 2007 son:

La La Ley de Seguridad y Mejora de Dispositivos Médicos Pediátricos (Pediatric Medical Device Safety and Improvement Act) de 2007;

La Ley de Equidad de las Investigaciones Pediátricas (Pediatric Research Equity Act) de 2007; y

La Ley de los Mejores Productos Farmacéuticos para Niños (Best Pharmaceuticals for Children Act) de 2007.

La Ley de Equidad de Investigaciones Pediátricas (Pediatric Research Equity Act) de 2003, o PREA, aborda el desarrollo de productos para usos pediátricos. Las evaluaciones pediátricas deberán incluirse en todas las solicitudes presentadas bajo la sección 505 de la Ley Federal de Alimentos, Fármacos y Cosméticos (Food, Drug, and Cosmetic Act), a menos que el patrocinador haya obtenido una exención o un aplazamiento de la FDA. Las evaluaciones pediátricas podrán obtenerse a partir de estudios clínicos puente a fin de permitir la extrapolación de la eficacia a una población pediátrica. Además, los datos de eficacia en adultos pueden ser extrapolados a la población pediátrica cuando es probable que la enfermedad y la respuesta al tratamiento en adultos y niños sean razonablemente similares.

DIAPOSITIVA 56

Esta diapositiva tiene información adicional sobre el desarrollo de vacunas pediátricas y PREA.

DIAPOSITIVA 57

En resumen, el CBER está comprometido a asistir en el desarrollo de vacunas para prevenir enfermedades infecciosas mundiales, aun si el mercado americano podría ser limitado y las poblaciones objetivos principales se encuentran en países en vías de desarrollo.

El proceso de solicitud de IND apoya este emprendimiento.

DIAPOSITIVA 58

Esto concluye la presentación, “Perspectiva Reguladora sobre el Desarrollo de Vacunas Preventivas para Enfermedades Infecciosas Mundiales”.

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