

Perspectiva regulatoria sobre el desarrollo de vacunas preventivas Para enfermedades infecciosas globales

DIAPOSITIVA 1

Esta presentación contiene las perspectivas regulatorias sobre el desarrollo de vacunas preventivas para enfermedades infecciosas globales. La FDA ha publicado un documento de orientación: "Orientación para la industria: Principios generales para el desarrollo de vacunas para la protección contra enfermedades infecciosas globales", que contiene la opinión actual de la FDA con mayor detalle.

La FDA desarrolló este documento de orientación para responder preguntas e inquietudes sobre:

UNO: Si la FDA puede licenciar vacunas para proteger contra enfermedades infecciosas o afecciones que no son endémicas o cuya ocurrencia no se ha informado en los EE. UU.;

DOS: Si la ruta regulatoria para el licenciamiento en los EE. UU. para desarrollar vacunas para la protección contra enfermedades infecciosas que no son endémicas o cuya ocurrencia no ha sido informada en los EE. UU. es igual para las vacunas para proteger contra enfermedades endémicas de los EE. UU.; y

TRES: Si los patrocinadores pueden presentar datos de los ensayos clínicos realizados fuera de los EE. UU. en respaldo del licenciamiento del producto.

DIAPOSITIVA 2

Esta presentación cubre:

La necesidad de salud pública de vacunas contra enfermedades infecciosas globales, la legislación y las reglamentaciones de aplicación que rigen el desarrollo de vacunas, las rutas de licenciamiento de vacunas de la FDA, consideraciones sobre la conducción de ensayos clínicos extranjeros y enfoques de la FDA para acelerar las vacunas para enfermedades y afecciones graves.

DIAPOSITIVA 3

En la última década, hemos presenciado la mayor prevalencia de enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes que amenazan la salud pública mundial. Estas incluyen el dengue, tuberculosis, malaria, enfermedades entéricas, Zika, Influenza virus H1N1 y H7N9, ébola, MERS y otras amenazas.

Se necesitan vacunas seguras y efectivas contra estas y otras amenazas futuras.

El desarrollo y una mayor disponibilidad de vacunas contra enfermedades infecciosas mundiales beneficiará la salud pública en los EE. UU. y en todo el mundo.

DIAPOSITIVA 4

¿La FDA puede licenciar vacunas para proteger contra enfermedades infecciosas o afecciones que no son endémicas o cuya ocurrencia no se ha informado en los EE. UU.? Sí. La legislación y las reglamentaciones que permiten a la FDA licenciar vacunas contra ciertas enfermedades infecciosas mundiales se revisan en la diapositiva siguiente.

DIAPOSITIVA 5

La autoridad de la FDA de regular fármacos y productos biológicos, incluidas las vacunas, se basa en la Sección 351 de la Ley del Servicio de Salud Pública de los EE. UU. La Ley de la Administración de Alimentos y Medicamentos de 2007 enmendó la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos para permitir a la FDA otorgar una revisión de prioridad al tratamiento y prevención de enfermedades tropicales específicas, como la tuberculosis, malaria, cólera y "cualquier otra enfermedad contagiosa para la que no haya un mercado importante en las naciones desarrolladas".

Las reglamentaciones específicas del Código de Reglamentaciones Federales, o CFR, se aplican a la evaluación de vacunas en investigación y establecen rutas para la aprobación de comercialización o el licenciamiento de estos productos.

DIAPOSITIVA 6

Los estudios clínicos que respaldan el licenciamiento de productos biológicos en los EE. UU. deben conducirse en virtud de una solicitud de Nuevo Fármaco en Investigación, conocido como "IND".

Esta diapositiva describe las etapas de la revisión de una vacuna y la reglamentación que utiliza el proceso de IND de los EE. UU.

Fase 1 hasta la Fase 4 posterior a la aprobación.

Según las reglamentaciones de la FDA, las vacunas y los productos relacionados se valúan progresivamente en los estudios clínicos para establecer la seguridad, inmunogenicidad y efectividad. El permiso para conducir estudios clínicos se otorga solo después de la revisión de una solicitud de IND por parte de la FDA. Los estudios clínicos pueden volverse más complejos y más grandes en tamaño a medida que los productos avanzan por las diferentes fases indicadas. Los estudios de Fase 1, 2 y 3 pueden concluir en la presentación de una Solicitud de Licencia Biológica completa, conocida como BLA, que proporciona a la FDA toda la información y los datos necesarios para la revisión y el posible licenciamiento. También pueden realizarse estudios con posterioridad al licenciamiento en la Fase 4 para proporcionar datos adicionales de seguridad y efectividad, de ser necesario.

También es la oportunidad para los patrocinadores de solicitar una reunión previa al IND. En la reunión previa al IND, la FDA puede revisar y analizar con el patrocinador sus estudios preclínicos, cubrir las preguntas sobre toxicología farmacológica y revisar el plan propuesto de desarrollo clínico para el producto. Se incluye información

adicional en el documento de la FDA: "Orientación para la industria: Reuniones formales con patrocinadores y solicitantes de productos PDUFA".

La mayoría de las vacunas se estudian por primera vez en adultos sanos, para obtener información inicial sobre la seguridad y la inmunogenicidad de un producto. Luego, a medida que se conoce más información, el estudio avanza sobre la población de interés. Antes de estudiar el producto en niños, se requiere información sobre el posible beneficio y si puede ser eficaz.

DIAPOSITIVA 7

¿Los patrocinadores pueden presentar datos de los ensayos clínicos realizados fuera de los EE. UU. en respaldo del licenciamiento del producto?

Sí. Según el Título 21 del CFR 312.120, la FDA aceptará como respaldo de un IND o como respaldo de una solicitud de aprobación de comercialización un estudio clínico de en el exterior, bien diseñado y bien conducido, para un IND si se cumplen ciertas condiciones.

DIAPOSITIVA 8

La FDA acepta los datos de ensayos clínicos en el extranjero no conducidos en virtud de IND en tanto que los estudios sean relevantes, bien diseñados, bien conducidos, realizados por investigadores calificados, y conducidos de acuerdo con principios éticos aceptables para la comunidad mundial. Los estudios que cumplen estos criterios se pueden utilizar en respaldo de las investigaciones clínicas en los EE. UU. o el licenciamiento. Las reglamentaciones que especifican estas condiciones con mayor detalle se incluyen en el Título 21 del CFR 312.120.

DIAPOSITIVA 9

Los estudios clínicos realizados en el exterior pueden o no conducirse en virtud de IND de EE. UU.

Las ventajas de conducir estos estudios en el exterior en virtud del proceso de IND de los EE. UU. incluyen permitir el posible diálogo con respecto al diseño aceptable del ensayo clínico, y la descripción de problemas posibles. En reuniones formales previas a la presentación, la FDA tiene la oportunidad de analizar previamente los planes del patrocinador con respecto a los datos clínicos, de productos y químicos, sus planes de estudios de Fase 3, su base propuesta de licenciamiento, incluso su formato electrónico para la presentación. Es una oportunidad de proporcionar orientación regulatoria, ya que la FDA participa en conversaciones con los miembros de la Organización Mundial de la Salud, conocida como WHO, con la industria, y con centros académicos sobre el desarrollo clínico y licenciamiento de productos, como vacunas para la malaria, el HIV y la tuberculosis.

Si el patrocinador elige conducir estudios en el exterior no realizados en virtud del IND de EE. UU., referidos aquí como "estudios no IND". existe el riesgo de que posteriormente se determine que los estudios no cumplen con los requisitos

regulatorios de los EE. UU. La FDA puede requerir estudios clínicos adicionales, que pueden retrasar la presentación de una solicitud de licencia de otros productos biológicos, o BLA. Existe la posibilidad de que la FDA y el patrocinador puedan tener puntos de vista diferentes con respecto a los criterios de valoración de eficacia elegidos por el patrocinador. O la evaluación y metodología de seguridad pueden no considerarse aceptables debido a problemas con respecto a la elección de puntos de tiempo para la vigilancia o tipos de eventos adversos predefinidos que se controlaron.

DIPOSITIVA 10

¿Cuál es la ruta regulatoria para el licenciamiento en los EE. UU. de una vacuna para proteger contra una enfermedad infecciosa que no es endémica o cuya ocurrencia no ha sido informada en los EE. UU.?

Los patrocinadores usarán la misma ruta para vacunas contra enfermedades infecciosas endémicas en los EE. UU.

DIPOSITIVA 11

Solo las vacunas que se ha demostrado que son seguras y efectivas y se pueden fabricar de forma consistente serán licenciadas por la FDA.

Para la FDA, “efectividad” significa que todas las indicaciones, por ejemplo la prevención de enfermedades, deben estar respaldadas por evidencia sustancial de efectividad.

La demostración de efectividad se basa en estudios clínicos adecuados y bien controlados que usan un producto estandarizado para la identidad, intensidad, calidad, pureza y forma de administración.

DIPOSITIVA 12

“Seguridad” significa la libertad relativa contra efectos dañinos. Como tal, el patrocinador debe presentar una base de datos de seguridad para la revisión de la FDA. Algunas consideraciones que influyen en el tamaño y los parámetros de la base de datos de seguridad incluyen: las características del producto de vacuna, posibles señales de seguridad o inquietudes teóricas de seguridad, la población objetivo, el uso indicado del producto, y la seriedad de la enfermedad que se desea prevenir. Al considerar la aprobación de un producto, la FDA evalúa atentamente los riesgos y beneficios de usar un producto.

DIPOSITIVA 13

Existen tres rutas para el licenciamiento de vacunas: Aprobación tradicional, aprobación acelerada y aprobación de “regla animal”.

A continuación, analizaremos cada una de estas rutas. En cada caso, se requiere la demostración de seguridad clínica. También se requiere la demostración de efectividad para todas las rutas; sin embargo, existen diferencias en el enfoque entre las rutas.

La aprobación acelerada y la aprobación de “regla animal” tienen criterios y requisitos específicos de “elegibilidad”.

DIPOSITIVA 14

La aprobación tradicional se basa en estudios clínico adecuados y bien controlados que demuestran la prevención de una enfermedad o una respuesta a un marcador inmunológico científicamente bien establecido para predecir la protección que se puede medir de forma confiable en un ensayo validado. La aprobación se facilita mediante una comprensión de la patogénesis de la enfermedad y el mecanismo por el que la vacuna previene la enfermedad.

DIPOSITIVA 15

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

Los estudios de eficacia del criterio de valoración clínica habitualmente son necesarios en situaciones donde la vacuna es nueva, la primera de su tipo administrada a una población objetivo y cuando no existe una respuesta inmunológica aceptada o correlación de protección.

Pprevnar, una vacuna neumocócica de conjugado heptavalente, es un ejemplo de un producto licenciado mediante un criterio de valoración de eficacia clínica. En el ensayo de Kaiser Permanente en California del Norte, se analizó Pprevnar en 38 000 bebés para la prevención de la enfermedad neumocócica invasiva.

La FDA ha publicado sus recomendaciones sobre las evaluaciones de eficacia en la "Orientación para la industria: Provisión de evidencia clínica de efectividad para fármacos y productos biológicos para humanos".

DIPOSITIVA 16

Dos ensayos de eficacia en general constituyen el estándar, pero un ensayo puede ser adecuado si los resultados son convincentes. Esto sucede con frecuencia con los ensayos de eficacia de las vacunas. Algunos de los ensayos multicéntricos de eficacia de vacunas inscribieron de 30 000 a 70 000 sujetos.

DIPOSITIVA 17

Los patrocinadores pueden agrupar los resultados de los diferentes estudios clínicos. Para respaldar adecuadamente la eficacia, los criterios estadísticos deben definirse de manera prospectiva en el Plan de Análisis Estadístico, o SAP. Deberían existir similitudes en los resultados primarios, en las definiciones de eventos adversos, e los criterios de elegibilidad, en la dosis y régimen de administración y los tipos de vacunas concomitantes que se administran, que pueden ser un gran problema en los niños, en estado inicial y la salud de la población del estudio, en la duración del seguimiento de eventos adversos y el

monitoreo de seguridad, en la práctica médica en la comunidad, en la disponibilidad de tratamiento en la Sala de Emergencias, y en la administración y documentación de retiros y abandonos.

DIPOSITIVA 18

Los resultados de los estudios que se agrupan deben tener similitudes generales. Los estudios que se agrupan no deben contradecirse. Toda variación en el diseño y conducción del estudio podría introducir sesgos o imprecisiones en las estimaciones individuales del efecto del tratamiento. En general, las tasas de incidencia de los antecedentes de una enfermedad deberían ser similares, para evitar diferencias en las estimaciones de varianza.

DIPOSITIVA 19

Una correlación de protección es un parámetro de laboratorio que se demostrado que está asociado a la protección contra una enfermedad clínica. Para las vacunas, este es con frecuencia un marcador inmune científicamente establecido. A fin de ser útil para demostrar la efectividad, una correlación de protección es muy útil si se pueden demostrar las relaciones cualitativas y cuantitativas.

DIPOSITIVA 20

Algunos ejemplos de vacunas licenciadas con una correlación identificada de protección incluyen vacunas contra Hemophilus influenza tipo B y Hepatitis B. Sin embargo, la identificación de una correlación de protección no es un requisito para el licenciamiento. Algunos ejemplos de vacunas licenciadas sin una correlación de protección inmune identificada incluyen la vacuna contra pertussis acelular, la vacuna contra la fiebre tifoidea, y la vacuna BCG contra la tuberculosis. Si existe una respuesta inmune correlacionada con la protección, es útil para interpretar los ensayos con los criterios de valoración de respuesta inmune. También permite relacionar poblaciones. Un criterio de valoración de respuesta inmune puede ser útil si desea relacionar una población de mayor edad con otra de menor edad.

DIPOSITIVA 21

Para productos que cubren enfermedades graves o que amenazan la vida, y que ofrecen un beneficio terapéutico significativo, la FDA puede otorgar una aprobación acelerada de acuerdo con una determinación de que el efecto del criterio de valoración alternativo tiene una probabilidad razonable de predecir un beneficio clínico. El beneficio clínico debe verificarse después del licenciamiento.

DIPOSITIVA 22

Un criterio de valoración alternativo se define como una indicación de laboratorio o indicación física utilizada en un ensayo terapéutico que reemplaza el criterio de valoración de importancia clínica. Es una medida directa de cómo se siente, funciona y sobrevive el paciente. Se espera que prediga el beneficio clínico. Las vacunas contra el virus de influenza han sido aprobadas mediante marcadores inmunes alternativos y la ruta de Aprobación Acelerada. En estos casos, una respuesta inmune más ajustada de más de o igual a 1 a 40 de hemaglutinina, una tasa cuatro veces

mayor de la seroconversión, se utiliza como marcador alternativo del beneficio clínico.

La FDA también puede considerar un criterio de valoración intermedio, que se define como las medidas de un efecto terapéutico que se considera que puede predecir razonablemente el beneficio clínico de un fármaco, como un efecto en la morbilidad y mortalidad irreversible, o IMM.

DIAPOSITIVA 23

La “regla animal” ofrece a un tercero para respaldar un reclamo de eficacia. Si los estudios de eficacia en humanos no son éticos o prácticos, la FDA puede aceptar datos de los modelos animales apropiados como evidencia de efectividad. Esto se aplicaría a nuevos fármacos o productos biológicos destinados a tratar o prevenir afecciones graves o que amenazan la vida, como la viruela. Si bien la eficacia se basaría en estudios animales adecuados y bien controlados, se debe demostrar la seguridad en ensayos clínicos. El patrocinador debe verificar el beneficio clínico posterior al licenciamiento si surge la oportunidad. La Regla Animal no se aplica si es posible alguna de las otras rutas de licenciamiento. Las reglamentaciones de la FDA con respecto a la aprobación de los nuevos fármacos cuando los estudios de eficacia en humanos no son éticos y los ensayos de campo no son viables se codifican en el Título 21 del CFR 601.90 a 601.95 para productos biológicos.

DIAPOSITIVA 24

El criterio de valoración del estudio animal elegido debe relacionarse claramente con el beneficio deseado en humanos, en general la mejora de la supervivencia o la prevención de una morbilidad importante. Los datos o la información sobre la cinética y farmacodinamia del producto u otros datos o información relevante en animales y humanos permite la selección de una dosis efectiva en humanos.

DIAPOSITIVA 25

Todos los estudios sujetos a la Regla Animal deben realizarse de acuerdo con los requisitos preexistentes en virtud de las Buenas Prácticas de Laboratorio, o GLP, que se encuentran en el Título 21 del CFR 58 y la Ley de Bienestar Animal, codificada en 7 USC Sección 2131. Se requerirán GLP para los estudios animales definitivos/fundamentales o los estudios que proporcionan datos para la etiqueta. No se pueden realizar estudios de exploración en virtud de las GLP.

DIAPOSITIVA 26

Antes de realizar estudios clínicos, los patrocinadores pueden beneficiarse con las consultas con la FDA en el desarrollo inicial de la vacuna. Algunas consideraciones incluyen una descripción de la enfermedad a prevenir o tratar, los criterios para la selección de sujetos, la elección del grupo de control, y los parámetros clave del diseño del ensayo clínico, como los criterios de valoración de eficacia y seguridad, la dosis y administración, la duración del estudio, los medicamentos concomitantes y las vacunas a utilizar. Para la mayoría de los estudios clínicos de vacunas, la FDA solicita que se realice un seguimiento de los sujetos por al menos 6 meses después de la administración de la última dosis de la vacuna. Se examina la

evaluación de seguridad y la metodología a utilizar. La FDA debe comprender el estándar de la atención y la práctica médica en la comunidad donde se realizará el ensayo clínico. La FDA también analiza si el estudio proporcionará datos clínicos en los grupos demográficos relevantes que con frecuencia no están representados en los ensayos clínicos en los EE. UU. Las conversaciones con el patrocinador aclaran si los estudios realizados en el extranjero se realizarán según IND de los EE. UU. o no. La FDA desea que el patrocinador describa la justificación del estudio. Cualquier estudio clínico en el exterior debe cumplir con el Código de Reglamentaciones Federales, que describe los requisitos para los estudios en el extranjero que realizan según IND de los EE. UU.

DIAPOSITIVA 27

Todos los principios éticos subyacentes deben cumplirse para que los estudios clínicos sean aceptados por la FDA. Los estudios deben cumplir los estándares locales e internacionales; y se deben seguir los estándares de las Buenas Prácticas Clínicas, o GCP. Los estándares de GCP se pueden encontrar en la orientación del Consejo Internacional de Estandarización, o ICH: "E6: Buenas Prácticas Clínicas". Otros requisitos incluyen un monitoreo adecuado de seguridad, consentimiento informado y un manual del investigador completo. Los requisitos regulatorios adicionales se publican en: www.fda.gov. Siga el enlace que aparece en esta diapositiva.

DIAPOSITIVA 28

El Código de Reglamentaciones Federales contiene reglamentaciones sobre la protección de sujetos humanos, tal como se muestra a continuación. Es esencial que ningún investigador pueda involucrar a un ser humano como sujeto de una investigación cubierta por estas reglamentaciones, a menos que el investigador haya obtenido el consentimiento informado legalmente efectivo del sujeto o el representante legalmente autorizado del sujeto. Se incluyen instrucciones adicionales en la reglamentación, incluidas las protecciones para niños en investigaciones clínicas.

DIAPOSITIVA 29

El monitoreo de seguridad protege a los sujetos al monitorear la toxicidad local, sistémica y potencial de los órganos objetivo, y busca identificar cualquier toxicidad de importancia. Con las visitas a la clínica, se espera que se revisen los síntomas de los sujetos. Los sujetos del ensayo clínico pueden usar tarjetas diarias donde llevan un registro de la temperatura y los síntomas por 7 a 14 días posteriores a la vacunación. Las visitas a la clínica pueden incluir un examen clínico y la revisión de los signos vitales. Los estudios de laboratorio pueden incluir estudios hematológicos, químicos, y el examen de los resultados hepáticos, renales, de orina y endocrinológicos. El tipo de monitoreo de seguridad realizado dependerá del producto. Con frecuencia, la evaluación preclínica del producto puede informar los tipos de pruebas que se usarán para controlar la seguridad cuando el producto pasa a ensayos clínicos de Fase 1, Fase 2 y Fase 3.

DIPOSITIVA 30

El protocolo debe incluir los parámetros de seguridad a evaluar y el cronograma de tiempo de la evaluación. El monitoreo activo posterior a la vacunación no se detiene 30 días después de la vacunación. Con el uso de nuevos adyuvantes en las vacunas, hay interés por ver si hay enfermedades autoinmunes que pueden desarrollarse en un momento posterior a la vacunación. Se debe describir la provisión de un seguimiento más prolongado, por más de 6 meses. Las herramientas de monitoreo de seguridad deben presentarse al IND con el protocolo, incluidos los formularios de informe de caso y las tarjetas diarias. Para vacunas administradas a la población saludable, la FDA recomienda que el patrocinador use la escala de calificación de toxicidad designada para adultos saludables normales. La FDA encontró que los patrocinadores usaban escalas de calificación de toxicidad que habían sido utilizadas en ensayos de HIV y cáncer. Entonces, la FDA recomendó que se usaran escalas más conservadoras de calificación de toxicidad y diseñó una escala de calificación de toxicidad para adultos saludables que era más apropiada. Puede ver el enlace web a continuación para obtener más información.

Se debe considerar el uso de entrevistas guiadas durante el seguimiento de seguridad. Las entrevistas estructuradas pueden ser muy útiles si tiene problemas de seguridad en particular para el análisis de los investigadores. Por ejemplo, los investigadores preocupados por síntomas cardíacos después de una vacuna en particular pueden usar una entrevista estructurada que formule preguntas sobre dolor en el pecho y falta de aliento. Las fotos del sitio de vacunación pueden ser útiles para evaluar la reactogenicidad local.

DIPOSITIVA 31

Se han analizado las escalas de calificación de toxicidad.

No se requiere una junta de monitoreo de seguridad de los datos en la Fase 1, excepto para estudios clínicos en niños.

Las reglas de detención se utilizan en los estudios de fase inicial, como los estudios de Fase 1 y Fase 2. Las reglas de detención pueden ser muy útiles, y se diseñan de forma tal que, si un número determinado de sujetos tiene un evento adverso de grado tres o grado cuatro, el estudio se detendrá temporalmente. En los estudios de fase inicial, la FDA tiende a solicitar el informe de eventos adversos independientemente de si el patrocinador está convencido de que el evento adverso ha sido causado por el producto del estudio o no.

DIPOSITIVA 32

Las consideraciones de ensayos clínicos en el extranjero incluyen el conocimiento de las diferencias de eficacia e inmunogenicidad en las poblaciones, y asegurarse de que todos los datos clínicos se recopilen correctamente, con el uso de definiciones de casos y tamaños de muestras apropiadas. Los patrocinadores deben conocer las diferencias en el programa de vacunas en comparación con las

recomendaciones en los EE. UU.

DIPOSITIVA 33

El ICH ha publicado el documento: "E5: Orientación sobre factores étnicos en la aceptabilidad de datos clínicos extranjeros". Esta orientación contiene el marco para evaluar el impacto de los factores étnicos en el efecto de un fármaco. El documento también contiene estrategias regulatorias y de desarrollo para permitir una evaluación adecuada de la influencia de los factores étnicos, para minimizar la duplicación de estudios clínicos y acelerar el proceso de aprobación del fármaco.

DIPOSITIVA 34

Los estudios de conexión son estudios adicionales realizados en una nueva región, que proporcionarán datos clínicos para relacionarlos con una población en particular. Puede conducir estudios de conexión para eficacia basada en los criterios de respuesta inmune y para seguridad en una nueva población.

DIPOSITIVA 35

Algunos tipos de estudios de conexión que se pueden realizar incluyen los destinados a una nueva población, un grupo de edad diferente, un nuevo producto para el estándar de atención, nuevo cronograma y cambios de fabricación. Si la respuesta inmune y el perfil de seguridad son similares; entonces se puede inferir eficacia.

DIPOSITIVA 36

Los ensayos de eficacia del criterio de valoración clínica pueden no ser posibles en algunas regiones. Aún es posible conectarlos con la población de los EE. UU. La enfermedad objetivo puede ser endémica en áreas geográficas limitadas o peligrosas. En otros casos, pueden existir vacunas disponibles que limitarían la población del estudio o interferirían con los resultados del estudio. Un enfoque para superar estos obstáculos es realizar ensayos de eficacia clínica en sitios donde la tasa de enfermedad es alta, y luego "conectarlos" con la población de los EE. UU. con un estudio en los EE. UU.

DIPOSITIVA 37

Puede no ser posible aleatorizar una región o grupo étnico, pero el estudio aún se puede controlar adecuadamente.

La conexión de los estudios debería mantener los grupos de comparación similares con respecto a la demografía grupal, la práctica médica y la conducción del ensayo.

DIPOSITIVA 38

Esta diapositiva presenta algunas cuestiones adicionales que deben considerarse al conducir estudios clínicos.

DIPOSITIVA 39

Se recomiendan las consultas iniciales, para que la FDA pueda solucionar los

problemas con las vacunas administradas conjuntamente. Algunas de las inquietudes principales de la FDA son:

1) los datos fundamentales con el uso de vacunas administradas conjuntamente según un esquema cronograma de los EE. UU., lo que significa datos de solo países fuera de los EE. UU. o datos agrupados de EE. UU. y fuera de EE. UU., y subanálisis por país;

2) los datos fundamentales con la vacuna de administración conjunta administrada licenciada en países fuera de los EE. UU. que el patrocinador cree que son iguales a las vacunas licenciadas en los EE. UU., por ejemplo Prevnar en los EE. UU. frente a Prevnar, que se puede usar fuera de los EE. UU.; y

(3) datos fundamentales o de respaldo con vacunas administradas conjuntamente "similares a los EE. UU.", es decir, vacunas de combinación que contienen antígenos incluidos también en las vacunas licenciadas en los EE. UU.

DIPOSITIVA 40

Para estudios de desafío en humanos, química completa, fabricación y controles, denominados CMC, se requiere información sobre el organismo de desafío a utilizar. El modelo de desafío debe desarrollarse según IND para asegurarse de que sea un indicador apropiado para la evaluación de la actividad de la vacuna.

Los estudios de desafío en humanos han sido un componente crítico de los estudios de "prueba de concepto" para la malaria por más de 40 años.

En 1993 y 1998, la FDA convocó reuniones del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados para considerar si los datos de los estudios de desafío en humanos en sujetos en los EE. UU. podrían ser suficientes para demostrar la eficacia de una vacuna contra el cólera en pasajeros a áreas endémicas, o en residentes en áreas afectadas por el cólera, con un alto riesgo de contraer la enfermedad. El comité acordó que los estudios de desafío en humanos serían suficientes para demostrar la eficacia de una vacuna contra el cólera en tanto los estudios fueran adecuados, bien controlados y conducidos según las disposiciones de GCP. Debemos señalar que el uso de estudios de desafío para demostrar la efectividad no impide el requisito de estudios de seguridad de Fase 3 de mayor tamaño.

DIPOSITIVA 41

En los inicios del desarrollo clínico de una nueva vacuna preventiva adyuvante, se debe realizar un estudio comparativo de vacunas adyuvantes frente a no adyuvantes para demostrar que la respuesta inmunológica obtenida por el antígeno adyuvante es significativamente mejor que la obtenida por el mismo antígeno solo. Para la determinación del tamaño de la muestra, el patrocinador debe definir previamente lo que constituiría una diferencia significativa. Un enfoque estadístico para cubrir el valor agregado de un adyuvante de una vacuna se describe en dos documentos de orientación de la FDA, por ejemplo, "Orientaciones para la industria

sobre los datos clínicos necesarios en respaldo del licenciamiento de vacunas contra la Influenza, trivalentes y pandémicas".

Asimismo, aunque no se requiere un grupo de placebo en un estudio clínico de Fase 1 de una vacuna adyuvante, la inclusión de un grupo de placebo puede mejorar la interpretación de los datos iniciales de seguridad. El uso de un placebo se solución salina se prefiere sobre un brazo de adyuvante solo, si habrá solo un grupo de control. En el desarrollo avanzado de una vacuna adyuvante, por ejemplo, para un ensayo de eficacia de Fase 3, que con frecuencia proporcionará los datos definitivos de seguridad para la nueva vacuna, se prefiere un placebo con solución salina para permitir la interpretación más clara de seguridad para el producto propuesto para el licenciamiento.

DIPOSITIVA 42

La Ley de Igualdad en la Investigación Pediátrica de 2003, o PREA, cubre el desarrollo de productos para usos pediátricos. Las evaluaciones pediátricas deben incluirse en todas las solicitudes presentadas en virtud de la sección 505 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, a menos que el patrocinador haya obtenido una renuncia o extensión de la FDA. Se pueden obtener evaluaciones periódicas de los estudios clínicos de conexión a fin de permitir la extrapolación de la eficacia a una población pediátrica. Asimismo, los datos de eficacia en adultos se pueden extrapolar a la población pediátrica cuando es probable que la enfermedad y la respuesta al tratamiento en adultos y niños sean razonablemente similares.

DIPOSITIVA 43

Esta diapositiva contiene información adicional sobre el desarrollo de vacunas pediátricas y PREA. ICH E11 contiene orientación regulatoria sobre la investigación pediátrica. El Título 21 del CFR 50 proporciona instrucciones para las IRB sobre la investigación permitida en niños. PREA requiere evaluaciones de fármacos/productos biológicos, incluidas las vacunas, en todas las poblaciones pediátricas relevantes.

DIPOSITIVA 44

Existen mecanismos implementados para facilitar el desarrollo de productos para vacunas con alto impacto en la salud pública. Anteriormente analizamos los aspectos de la Aprobación Acelerada. Los mecanismo adicionales incluyen el Canal Rápido, la Designación de terapia Revolucionaria y la Revisión de Prioridad.

DIPOSITIVA 45

Los programas de canal rápido están destinados a facilitar el desarrollo y acelerar la revisión de fármacos destinados a tratar afecciones graves o que amenazan la vida, y lo que se denomina una necesidad médica no cubierta, cuando no hay un producto en particular para el tipo relevante de cáncer o infección. El programa de

Canal Rápido fue aprobado por la Ley de Modernización de Alimentos y Medicamentos. La designación se aplica a la combinación del producto, y una indicación específica que está bajo estudio.

DIPOSITIVA 46

El canal rápido se agrega a los programas existentes. La conclusión es que permite una entrega continua de datos y un contacto mucho mayor con la FDA. Hay mucha más comunicación en las reuniones de fin de Fase 1 y otras reuniones. Se recomienda la realización de reuniones de fin de Fase 2 y previas al BLA. Están destinadas a comercializar rápidamente estos productos muy importantes.

DIPOSITIVA 47

Los productos son elegibles para la Terapia Revolucionaria si la evidencia clínica preliminar en efectividad o seguridad puede demostrar una mejora sustancial con respecto a las terapias disponibles para una afección grave en uno o más criterios de valoración de importancia clínica.

La designación de Terapia Revolucionaria proporciona al patrocinador orientación intensiva sobre el desarrollo eficiente de su producto y un compromiso de la FDA de trabajar en conjunto para acelerar el desarrollo. Los patrocinadores también pueden realizar presentaciones mediante el mismo proceso de revisión continua que la designación de canal rápido.

Si la designación ya no es respaldada por los datos posteriores, la FDA puede suspender esta designación.

DIPOSITIVA 48

Los productos regulados por la FDA son elegibles para la Revisión de Prioridad si proporcionan una mejora importante en comparación con los productos ya comercializados. Es una revisión de seis meses de todo el BLA en lugar de la revisión habitual de 10 meses. Los productos presentados en el canal rápido luego se evalúan para determinar si la FDA les otorgará también una revisión de prioridad. La vacuna contra el cólera es un ejemplo de un producto aprobado mediante una revisión de prioridad.

DIPOSITIVA 49

¿La FDA otorgará una revisión de prioridad a un BLA presentado para una vacuna indicada para una enfermedad no endémica en los EE. UU.? Sí, si se cumplen los criterios apropiados. Las vacunas para prevenir enfermedades como la malaria, la tuberculosis y el HIV se consideran productos muy importantes.

DIPOSITIVA 50

La FDA se compromete a colaborar en el desarrollo de vacunas para prevenir enfermedades infecciosas mundiales incluso si el mercado de los EE. UU. puede estar limitado y las poblaciones objetivo primarias se encuentran en países en desarrollo. El proceso regulatorio de los EE. UU. y el proceso de aprobación de la

licencia pueden respaldar el desarrollo de vacunas para proteger la salud pública mundial.

DIAPOSITIVA 51

De esta forma concluye la presentación “Perspectivas regulatorias sobre el desarrollo de vacunas preventivas para enfermedades infecciosas globales”. Deseamos agradecer a quienes participaron en su desarrollo. Gracias.