

Asuntos de Estudios Clínicos en Ensayos de Terapias Celulares y Genéticas en Fases Tempranas

DIAPOSITIVA 1

Esta presentación discutirá asuntos de estudios clínicos de fases tempranas en terapias celulares y genéticas.

DIAPOSITIVA 2

La FDA tiene reglamentos que describen los tipos y diseños de ensayos clínicos, y esos reglamentos se enumeran en esta diapositiva. Las definiciones en los reglamentos siguen en gran medida aquellas en el documento ICH E8 sobre las consideraciones generales para ensayos clínicos. Esta charla abordará en gran parte asuntos relacionados con estudios en Fase I y algunos en Fase II.

DIAPOSITIVA 3

Esta presentación revisará los riesgos clínicos asociados con los productos de terapias celulares y genéticas; algunas salvedades para el diseño de protocolos clínicos, implementación y análisis específicas de estos productos; y finalmente, asuntos relacionados con donantes para ciertas terapias celulares.

DIAPOSITIVA 4

La principal inquietud al revisar cualquier ensayo clínico es la seguridad, pero existen riesgos adicionales con las terapias celulares y genéticas que deben ser considerados. Para las terapias genéticas, estos riesgos incluyen efectos directos sobre el genoma del receptor, incluyendo la transformación a un cáncer o una modificación del ADN de la línea germinal que pueda pasarse a la próxima generación; efectos directos de la transgénesis expresados por la medicina genética; o respuestas tóxicas al vector propiamente dicho, como reacciones cutáneas exageradas o coagulopatías.

DIAPOSITIVA 5

Las terapias celulares son aun más complejas como consecuencia de la naturaleza del producto. El modo de acción no siempre es claro, y los ensayos de potencia son imprecisos, por lo que podría no ser posible predecir completamente los riesgos. En lo que respecta a la fabricación, pequeños cambios en la fabricación podrían tener un impacto en el resultado clínico. El revisor clínico de INDs observa la información de CMC en una solicitud porque cambios en el proceso manufacturero pueden afectar la toxicidad del producto final. Y como muchas terapias genéticas, las terapias celulares podrán tener una duración prolongada en el receptor. De hecho, se espera que algunas terapias celulares duren para toda la vida. La estabilidad de la función celular y su actividad sólo pueden evaluarse por medio de observación a largo plazo.

DIAPOSITIVA 6

Para las terapias celulares, los efectos clínicos adversos pueden ser el resultado de la diferenciación in vivo en tipos celulares indeseados o la formación ectópica de tejidos, incluyendo la transformación en tumores; el tráfico a sitios distantes de la ubicación deseada; la inducción de una respuesta inmunológica a las células trasplantadas; o si la terapia celular tiene un componente linfoideo, podría inducir la enfermedad de injerto contra huésped.

DIAPOSITIVA 7

Y para las terapias celulares con genes modificados, aplican todos los factores de riesgo mencionados en las tres diapositivas anteriores.

DIAPOSITIVA 8

Mitigar estos riesgos para los primeros ensayos clínicos en seres humanos depende en gran medida de los datos generados por estudios pre clínicos en animales. El índice de eventos adversos en animales se usa para encontrar la mejor dosis inicial. El perfil de toxicidad orgánica se usa para intentar concebir el plan de monitoreo de seguridad y cualquier monitoreo adicional que se requeriría para el estudio clínico. Se observa la bio-distribución en los animales para intentar determinar la mejor forma de realizar el muestreo farmacocinético o la bio-distribución en seres humano, y para determinar si existe alguna dependencia al programa de dosis en los animales, lo cual pudiera dar una idea del mejor régimen a seleccionar para el protocolo clínico. Ahora bien, esto suena bastante como lo que uno vería con una molécula pequeña básica, pero podrá haber algunos asuntos de confusión para las terapias celulares y genéticas.

DIAPOSITIVA 9

Algunos productos de terapias celulares y genéticas son relativamente no tóxicos, lo que dificulta el identificar una dosis inicial segura. Algunos productos podrán ser muy específicos a los seres humanos, por lo que los resultados obtenidos de los análisis en un modelo animal podrían no predecir con precisión la toxicidad en los seres humanos. Y finalmente, cuando los productos han de administrarse por medio de un dispositivo específico, como por ejemplo células madre inyectadas en el corazón o el cerebro usando un catéter, se espera que las pruebas pre-clínicas incluyan probar la misma ruta de administración. Esto demostraría la seguridad del procedimiento, lo cual podría ser complicado si no hay disponible un dispositivo lo suficientemente pequeño para la administración en el animal.

DIAPOSITIVA 10

Prosigamos ahora al diseño del protocolo.

DIAPOSITIVA 11

Para los ensayos clínicos en fases tempranas, especialmente los primeros estudios en seres humanos, el objetivo principal generalmente es identificar una dosis segura, como la dosis máxima tolerada, o MTD por sus siglas en inglés, y establecer el perfil de seguridad. Muchos investigadores simplemente indicarán que el objetivo es la seguridad. Pero establecer que un fármaco es seguro tomará miles de pacientes, por lo que se esperan objetivos mucho más específicos en el protocolo para estos ensayos clínicos en fases tempranas.

Y ya que el producto de hecho podría tener muy poca o ninguna toxicidad, es posible que no valga la pena usar la toxicidad como criterio de valoración. Resultados biológicos, tales como un injerto activo, expresión transgénica, la dosis biológica óptima, o una respuesta inmunológica a una vacuna son algunas alternativas para criterios de valoración principales.

Finalmente, también se espera que aun en los ensayos en fases tempranas, los objetivos secundarios para las medidas de eficacia deban incluirse, ya sean respuestas a corto plazo

o resultados a un plazo más largo. Estos datos serán muy útiles para diseñar ensayos de fases posteriores.

DIAPOSITIVA 12

De hecho, si los criterios de elegibilidad son altamente selectivos, como por ejemplo un volumen limitado de tumor cuando se prueba un fármaco contra el cáncer, podría recomendarse que el diseño incluya un grupo de control, es decir, una Fase I aleatorizada, ya que los resultados para tales subgrupos podrían no estar inmediatamente disponibles en la literatura.

La FDA observa la relación riesgo-beneficio para la población descrita, ya que los productos para terapias celulares y genéticas podrán tener riesgos a largo plazo. Casi nunca se incluyen pacientes con buen riesgo en los primeros ensayos en seres humanos para estos productos. Sin embargo, no es recomendable ser muy restrictivos en la población de pacientes, y tampoco se desea tener una población que esté tan enferma que no se pueda evaluar la toxicidad. Se debe encontrar un equilibrio entre la ciencia y la relación riesgo-beneficio.

DIAPOSITIVA 13

Fabricar una medicina personalizada representa desafíos adicionales en el diseño del estudio, ya que uno tiene que tomar en cuenta el plazo para la fabricación cuando se establecen los criterios de elegibilidad. Por ejemplo, los criterios de elegibilidad cuando se recolecta el tejido por primera vez podrán ser diferentes de los criterios de elegibilidad al momento de la administración. Los criterios posteriores podrán tener que reflejar el estatus clínico esperado del receptor que esperó cuatro meses para recibir su terapia. De hecho, el protocolo debe ser específico sobre cuándo obtener el consentimiento para el tratamiento: al momento en que se recolecta el tejido o cuando se administra la primera dosis de la terapia. De modo similar, el protocolo debe especificar cuándo sacar a los pacientes del estudio y cuándo reemplazarlos. Por ejemplo, si hubo una falla de manufactura, ¿se considera eso un criterio de valoración en el estudio de factibilidad? ¿O se reemplaza ese sujeto para fines acumulativos?

DIAPOSITIVA 14

Prosigamos al plan de tratamiento. Primero, ¿cómo se determina la dosis inicial? Si hay datos de animales o in vitro que apoyen una dosis inicial, el revisor de farmacología/toxicidad generalmente puede determinar si la dosis inicial propuesta es segura. Si no hay datos de animales o in vitro disponibles, pero existe suficiente literatura sobre la clase del producto, esa información podría ser útil para justificar la dosis inicial. Por ejemplo, si alguien inventa un nuevo método para seleccionar células CD34, el fabricante probablemente no estaría obligado a realizar un montón de estudios pre-clínicos, o incluso un estudio de Fase I, ya que ya se sabe cuántas células CD34 se necesitan para un trasplante de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, si no hay datos de animales y no hay experiencia con la clase de producto, podrá ser difícil justificar la dosis inicial. Es posible que conversaciones con otros revisores sean útiles para identificar la manera más segura de abordar tales circunstancias.

DIAPOSITIVA 15

Segundo, ¿Qué unidades deben usarse para la dosificación? Los productos pueden ser muy heterogéneos con respecto a fracciones activas, inactivas y tóxicas. Por ejemplo,

algunas partículas virales podrán estar vacías y por lo tanto no tener ninguna actividad terapéutica, pero si el vector propiamente dicho es tóxico, entonces el número total de partículas debe ser incorporado en el esquema de dosificación.

Las terapias celulares son igualmente complejas. Por ejemplo, para un producto alogénico de célula madre, la dosificación podría tener que basarse en el componente activo, la célula CD34. Sin embargo, a fin de prevenir la enfermedad de injerto contra huésped, tendría que haber un límite sobre el tipo de célula tóxica, la célula T CD3.

Sin embargo, frecuentemente el subconjunto activo de células ni siquiera ha sido identificado claramente, por lo que la dosis se basa en el número total de células nucleadas. En esta situación, la FDA frecuentemente le pide al patrocinador que recopile datos sobre varios subconjuntos en el producto final de terapia celular, y que planee una comparación con los resultados clínicos, en un esfuerzo por identificar el subconjunto importante de células.

Para células con genes modificados, en el pasado la eficiencia de la transducción de células ha sido extremadamente baja, de 10 a 20 por ciento. Con los nuevos vectores virales, como los vectores retrovirales y lentivirales de última generación, los índices de transfección han aumentado al rango del 70 al 90 por ciento, aunque aun varían de lote a lote. Esta variación podría llevar a diferencias sustanciales en la dosis de células activas entre pacientes. Si las células transducidas pueden ser fácilmente identificadas, usar el número de células transducidas aseguraría una dosificación consistente entre los pacientes.

DIPOSITIVA 16

Para el plan de tratamiento, la FDA generalmente pide regímenes de una sola dosis para los primeros ensayos en seres humanos. Por lo general no se permite dosificación repetida sino hasta que haya un buen entendimiento de la toxicidad del producto. Igualmente, se espera que múltiples pacientes no comiencen el tratamiento al mismo tiempo. Debe haber un seguimiento mínimo después de tratar al primer paciente para asegurar la seguridad antes de poder comenzar con el próximo paciente.

Si hay un grupo de control, se deben considerar varios asuntos éticos si el estudio es un estudio ciego. Por ejemplo, para una terapia celular administrada quirúrgicamente al cerebro, se podría necesitar hacer una trepanación al grupo de control a fin de preservar el carácter ciego del estudio. O es posible que los pacientes de control tengan que recibir una inyección de una sustancia inflamatoria dolorosa si se sabe que el producto experimental produce irritación local. El que se permitan o no tales controles, o incluso el que sean necesarios o no, es muy específico al producto y a la población objetivo, aunque por lo general es mejor evitarlos.

Se permiten regímenes complementarios, pero la FDA tiene que estar consciente de ciertos problemas potenciales con tal diseño. Por ejemplo, cuando se administran al mismo tiempo, ¿inhibirá la quimioterapia el desarrollo de una respuesta inmunológica a una vacuna? O, ¿un producto biológico relativamente no tóxico interactuará con la quimioterapia o la radiación y aumentará su toxicidad? Este último caso es especialmente problemático cuando se definen las toxicidades que limitan las dosis.

DIAPOSITIVA 17

Para estudios realizados por primera vez en humanos, se consideran todas las posibles toxicidades aun si la terapia es una terapia complementaria además de quimioterapia, radiación, u otro fármaco. Es importante saber todo lo que está ocurriendo por los primeros 30 días después de administrar el fármaco o un régimen de combinación. Para productos con perfiles de toxicidad bien desarrollados, es posible que sea suficiente un monitoreo de seguridad enfocado, pero claramente ese no es el caso para ningún estudio realizado por primera vez en seres humanos.

La opción de toxicidad limitante de la dosis podrá variar de un estudio a otro con base en los antecedentes naturales de la enfermedad y el nivel de toxicidad esperado de una terapia estándar. Por ejemplo, uno podría aceptar un mayor grado de toxicidad para un paciente con cáncer terminal que no tiene más opciones, pero menos toxicidad para un individuo sano que está recibiendo medicina preventiva.

DIAPOSITIVA 18

Veamos algunos ejemplos. En esta diapositiva se enumeran las toxicidades limitantes de dosis que se han establecido para pacientes con cáncer activo que reciben tratamiento en un entorno ambulatorio. Las toxicidades inaceptables incluyen un recuento bajo de neutrófilos por al menos siete días o, cuando hay una sepsis, un recuento bajo de plaquetas por al menos siete días, un recuento muy bajo de plaquetas, o cualquier toxicidad orgánica de grado 3 ó 4. Y se ha establecido ahora por décadas que es inaceptable cuando más del 30 por ciento de los pacientes ambulatorios desarrollan cualquiera de estas toxicidades. Este límite varía alrededor del mundo, entre 17 y 30 por ciento, por lo que debe chequear con sus colegas en su jurisdicción local para determinar el corte apropiado para la toxicidad limitante de dosis. El porcentaje sirve de base para el diseño 3 más 3 para identificar la dosis máxima tolerada, o MTD, de un fármaco.

DIAPOSITIVA 19

Para algunas situaciones, este grado de toxicidad podría no ser aceptable, como cuando los estudios pre-clínicos muestran que no hay toxicidades esperadas, o al dar vacunas preventivas a una población sana normal. En estas circunstancias, incluso una toxicidad orgánica grado 2 podría considerarse no aceptable. Por otro lado, cuando se agrega un producto biológico nuevo a un régimen muy tóxico, como una quimioterapia de alta dosis y radiación, se esperaría que todos los pacientes desarrollen una toxicidad de grado 3 aun sin el nuevo fármaco. Entonces, no se podría usar la regla del 3 más 3 con la definición usual de toxicidades limitantes de dosis.

DIAPOSITIVA 20

Para estos casos, se han desarrollado otros métodos estadísticos para establecer la dosificación para los ensayos de fase II usando el menor número de pacientes posible y usando límites aceptables de toxicidad para la población objetivo. Esta tabla describe algunos de los nuevos diseños Bayesianos que se pueden usar para identificar la dosis máxima tolerada de un solo fármaco o de una combinación de fármacos nuevos. En comparación con el diseño estándar de 3 más 3, éstos son mucho más dependientes de la participación activa de un estadístico, pero son mucho más flexibles con respecto al criterio de valoración específico para el producto y la población de estudio.

DIPOSITIVA 21

Los criterios de valoración de eficacia para las terapias celulares y genéticas son los mismos que para cualquier otro producto en la población indicada. No hay un descuento basado en el producto. Ya sea que la terapia consista en una molécula pequeña, una terapia genética, o una terapia celular, el criterio de valoración para una enfermedad en particular sería el mismo.

Sin embargo, las definiciones de criterios de valoración de tiempo transcurrido hasta un evento deben tomar en consideración los pasos manufactureros para las medicinas personalizadas. Por ejemplo, la supervivencia termina cuando el paciente fallece, pero ¿comienza al momento de la inscripción en el estudio, cuando se extrae el tejido, o cuando comienza el tratamiento? Estas son preguntas que deben responderse en el protocolo desde un principio.

La definición de respuesta generalmente sigue los criterios estándar aceptados, aunque para las terapias inmunológicas, donde la respuesta podría ser retrasada, o donde la progresión podría confundirse con una respuesta inflamatoria, el protocolo debe reflejar la modificación de la definición para acomodar estos fenómenos bien conocidos.

Finalmente, si se está llevando a cabo un estudio de fase 1b o si se está usando un criterio de valoración in vitro, la FDA siempre pide a los patrocinadores usar dos ensayos para un criterio de valoración, porque uno no puede estar seguro si un solo ensayo de hecho refleja la situación real, ya que la mayoría de los ensayos in vitro usados no son validados para un resultado clínico.

DIPOSITIVA 22

El monitoreo de la seguridad es, desde luego, un elemento importante del protocolo. Los Estados Unidos tiene reglamentos explícitos para reportar eventos adversos graves y para la generación de informes anuales de seguridad. Por lo general éstos siguen la orientación de la ICH para la generación de informes de seguridad. Y aunque la generación acelerada de reportes por lo general se limita a sospechas de reacciones adversas graves no esperadas, existen varios eventos adversos esperados enumerados aquí en la diapositiva que pueden esperar ser reportados de forma acelerada. Esto se debe a que ellos pueden reflejar problemas de fabricación que deben ser resueltos antes de poder tratar a más pacientes. A veces el requisito para la generación acelerada de informes también puede ser ampliado, cuando el producto es muy específico a los seres humanos y existen datos pre-clínicos de seguridad limitados. Esto permite detectar una terapia inesperadamente insegura y evitar la toxicidad para futuros pacientes.

Para las terapias genéticas, también hay inquietudes de seguridad para los miembros de la familia y los proveedores de atención de la salud, cuando se usa un vector viral que puede ser transmitido a otros. En tal caso, la FDA espera que el patrocinador genere datos que confirmen que no hay una transmisión de una medicina genética de un sujeto del estudio a personas en contacto cercano o miembros del hogar.

DIPOSITIVA 23

La FDA tiene un documento de orientación para el monitoreo de la seguridad a largo plazo para terapias genéticas. Si el vector se está integrando o tiene latencia, como el HSV, la FDA exige que los patrocinadores les den seguimiento a los pacientes por 15 años para

asegurar que no haya problemas de seguridad tardíos. Este es especialmente el caso si el objetivo es una célula no divisible, que pudiera no exhibir ningún problema sino hasta muchos años después.

De manera similar, si el transgén es un factor de crecimiento o un factor de transcripción, los cuales pueden alterar la reproducción de las células y predisponer a los pacientes al cáncer, esto es algo que también debe observarse a largo plazo, no sólo por 30 días después de la administración del producto.

Para las terapias celulares, si las células trasplantadas pueden transformarse o migrar, existe el potencial de desarrollar tejidos ectópicos. Sería necesario un monitoreo de la seguridad a un plazo más largo.

La FDA trata de que estos planes de monitoreo no sean una carga muy pesada para el patrocinador. La FDA podrá pedir que el patrocinador indique, una vez al año, si el paciente está vivo, o si ha desarrollado cáncer o cualquier otro problema de salud. El patrocinador puede hacer esto enviando una carta o comunicándose por teléfono con el paciente. Ésta es información de seguridad importante que no requiere mucho esfuerzo para recolectar.

DIPOSITIVA 24

Finalmente, veamos brevemente algunos asuntos relacionados con los donantes.

DIPOSITIVA 25

El Título 21 del Código de Reglamentos Federales, sección 1271, estipula los reglamentos para evaluar y analizar a los donantes alogénicos para terapias celulares y de tejidos. Este reglamento se estableció específicamente para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas, como la hepatitis o el SIDA, del donante al receptor. Si se recolectan células de un donante directo como parte del estudio, el protocolo o un documento relacionado con el estudio debe de explicar cómo cumplirán los investigadores con el reglamento. También se revisa el plan de tratamiento del donante para asegurar que no sea experimental, ya que ello podría implicar consentimientos adicionales, supervisión de la junta institucional de revisión y monitoreo de seguridad. Si el donante no es un sujeto del estudio propiamente dicho, o si las células se adquieren de un proveedor para ser administrados al sujeto del estudio, entonces es posible que el protocolo sólo tenga que indicar los detalles de cómo se escogieron las células como aceptables para el estudio. Si las células deben pasar por manipulaciones adicionales antes de su administración al receptor, el revisor del producto también se asegurará de que el material inicial incluya la documentación necesaria para asegurar el cumplimiento con el Título 21 del CFR, sección 1271.

DIPOSITIVA 26

Entonces, en conclusión, los productos para terapias celulares y genéticas tienen algunas características únicas en comparación con los fármacos de moléculas pequeñas. Estos productos requieren de diseños de estudio novedosos para abordar su singularidad. Se debe prestar mucha atención a los detalles cuando se definen los criterios de valoración críticos. Se debe considerar monitoreo y generación de informes especiales debido a los asuntos de seguridad asociados con estos productos, especialmente el monitoreo a largo plazo. Y se requiere de una evaluación adecuada de los donantes para evitar la propagación de enfermedades infecciosas.

DIAPOSITIVA 27

Aquí se enumeran los documentos de orientación relevantes para los revisores Clínicos que se pueden encontrar en el sitio Web de la FDA.

DIAPOSITIVA 28

Aquí se enumeran las referencias para diseño de ensayos clínicos antes mencionados en esta presentación.

DIAPOSITIVA 29

Esta diapositiva enumera los acrónimos usados en esta presentación.

DIAPOSITIVA 30

Esto concluye la presentación, “Asuntos de Estudios Clínicos en Ensayos de Terapias Celulares y Genéticas en Fases Tempranas”.

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