

Revisión Previa a la Concesión de la Licencia para las Vacunas Preventivas

DIAPOSITIVA 1

Esta presentación describe la revisión previa a la concesión de la licencia de las vacunas preventivas, un proceso que comparte muchas de las características de revisiones previas a la concesión de licencias para otras categorías de productos biológicos. Sin embargo, ciertos atributos son específicos a las vacunas preventivas.

DIAPOSITIVA 2

Esta presentación cubrirá: un vistazo general del proceso de desarrollo de vacunas en general; la evaluación preclínica de las vacunas; el papel de la solicitud de Nuevos Fármacos Experimentales (Investigational New Drug, o "IND") en la aprobación de los productos biológicos; los atributos clave en la fabricación y caracterización de las vacunas y productos relacionados; y la evaluación clínica de las vacunas. Concluirá hablando brevemente sobre la solicitud de licencias para productos biológicos y los estudios de Fase 4 o posteriores a la comercialización, los cuales siguen el proceso previo a la concesión de licencias.

DIAPOSITIVA 3

Esta diapositiva muestra a grandes rasgos un esquema de las etapas en el desarrollo de una vacuna, desde el desarrollo preclínico hasta los estudios clínicos y su alineación con las etapas reguladoras previas y posteriores a la solicitud IND. Primero, usando conocimientos de la patogénesis de una enfermedad objetivo, un patrocinador construye una lógica para el enfoque de desarrollo para una candidata a vacuna. Luego, se identifican los componentes del producto.

Por ejemplo, se podrá tomar una decisión de proseguir formulando el antígeno de la vacuna con otros componentes, tales como adyuvantes. Luego se desarrolla el proceso inicial de manufactura, y se conducen los estudios preclínicos con la vacuna. Estos pasos todos representan la etapa del desarrollo previa a la solicitud IND. Cuando un patrocinador ha acumulado datos suficientes en seres humanos, entonces presentan una solicitud IND a la FDA. Es posible que se requiera de estudios no clínicos adicionales si, por ejemplo, se identifican señales de seguridad durante los estudios clínicos iniciales. Durante el desarrollo clínico, los patrocinadores podrán refinar y escalar el proceso de manufactura. La información asociada con estos cambios manufactureros debe incluirse en la solicitud IND.

DIAPOSITIVA 4

Prosigamos ahora a las consideraciones preclínicas.

DIAPOSITIVA 5

El Código de Reglamentos Federales (Code of Federal Regulations, o "CFR"), especifica que se debe conducir [sic] información adecuada sobre estudios farmacológicos o toxicológicos, ya sea in vivo o in vitro, en base a los cuales el patrocinador ha concluido que es razonablemente seguro realizar una investigación clínica propuesta.

Los reglamentos también establecen que el tipo, duración y alcance de las pruebas en animales y de otro tipo requeridas variarán con la duración y naturaleza de las

investigaciones clínicas. Por ejemplo, el CBER no siempre exige estudios toxicológicos de las vacunas preventivas. Se determina caso por caso, dependiendo del tipo de vacuna.

DIAPOSITIVA 6

El CFR establece que cada estudio no clínico de laboratorio debe realizarse de conformidad con los reglamentos de las buenas prácticas de laboratorio (good laboratory practice, o “GLP”), o si el estudio no se realizó de conformidad con esos reglamentos, se debe suministrar una breve declaración de las razones por las cuales ese no fue el caso. El objetivo de la evaluación de seguridad preclínica conforme a las GLP de las vacunas es generar datos de seguridad que apoyen el proseguir a realizar estudios de Fase 1 en seres humanos, hacer análisis de detección de las posibles toxicidades y órganos objetivo, determinar una dosis segura, e identificar los parámetros que necesiten monitoreo clínico adicional en los estudios iniciales en seres humanos. Idealmente, un patrocinador debe evaluar la formulación del antígeno/adyuvante que sea representativa del lote clínico. Por ejemplo, el lote preclínico debe fabricarse de forma similar al lote clínico. La ruta de administración usada en los estudios con animales debe ser la misma que la ruta planeada para los seres humanos. Igualmente, si no hay datos disponibles sobre el adyuvante – por ejemplo, en un Archivo Maestro –, los patrocinadores deben evaluar al adyuvante por sí solo en los estudios preclínicos

Un Archivo Maestro es otro tipo de archivo de presentación al cual el patrocinador, u otro fabricante, pueden suministrar información, típicamente información de fabricación, sobre una vacuna. Esa información puede ser referenciada no sólo por el titular del archivo maestro, sino también por otros patrocinadores, con el permiso del titular del Archivo Maestro.

DIAPOSITIVA 7

Un punto muy importante que el CBER frecuentemente enfatiza a los patrocinadores es que pueden solicitar una reunión previa a la solicitud IND antes de presentar dicha solicitud. Si bien no es obligatorio celebrar una reunión previa a la solicitud IND, es altamente recomendable hacerlo. El CBER frecuentemente les dice a los patrocinadores que tal reunión sólo puede ayudar. Durante una reunión previa a la solicitud IND, el CBER puede a menudo identificar problemas potenciales de suspensión clínica que pudieran de otro modo surgir durante la revisión de la solicitud IND. Una reunión previa a la solicitud IND puede potencialmente abordar y resolver estos problemas, antes de la presentación de la solicitud IND. En la fase previa a la solicitud IND, se pueden hacer entregas de datos al CBER para nuestra revisión y concordancia. Por ejemplo, lo mejor para una revisión sin tropiezos de una solicitud IND es que las presentaciones previas a la solicitud IND incluyan datos que apoyen los estudios clínicos que se propondrán en la solicitud IND; por ejemplo, datos que respalden la selección de la dosis para el estudio inicial de Fase 1. Así pues, cuando venga la solicitud IND, se puede revisar rápidamente, y el estudio clínico propuesto tiene más probabilidades de proceder oportunamente.

DIAPOSITIVA 8

Prosigamos ahora a la solicitud IND. En la revisión de la solicitud IND, el CBER sigue los principios según se describen en los reglamentos y orientaciones. Específicamente, el CFR establece que los objetivos principales de la FDA al revisar una solicitud IND en todas las fases investigativas, es asegurar la seguridad y los derechos de los sujetos. En las Fases 2 y 3 de desarrollo clínico, los objetivos principales de la FDA son ayudar a asegurar que la

calidad de la evaluación científica de los fármacos o productos biológicos sea lo suficientemente adecuada como para permitir una evaluación de la efectividad y seguridad del fármaco.

DIAPOSITIVA 9

¿Cuál es el papel de la solicitud IND en el proceso de aprobación de los productos biológicos? Es un mecanismo y proceso para recolectar los datos clínicos para respaldar la solicitud de la licencia, demostrar la seguridad y eficacia de la vacuna, y generar información para el prospecto del paquete. Además, se generan los datos químicos, manufactureros y de control. Estos datos deben demostrar que el producto cumple con los requisitos reguladores de los estándares generales de productos biológicos. Igualmente, se validan el proceso manufacturero, los ensayos de control de calidad y los ensayos de liberación de lotes, así como también los ensayos que miden la inmunogenicidad o la actividad biológica de la vacuna. Los datos de estabilidad sobre la vacuna también son generados durante el proceso de solicitud IND.

DIAPOSITIVA 10

Esta diapositiva delinea las etapas generales de la supervisión de vacunas, desde la etapa de solicitud IND hasta la etapa posterior al lanzamiento al mercado. Existen tres fases principales de investigación clínica que ocurren bajo una solicitud IND: La Fase 1, la Fase 2, y la Fase 3. Durante las tres fases, el CBER mantiene comunicación constante con los patrocinadores mientras éstos realizan sus estudios clínicos. Luego de completarse las pruebas de la Fase 3, y si los datos demuestran que la vacuna es segura y efectiva, entonces el patrocinador puede presentar una solicitud de licencia. A esto se le conoce como Solicitud de Licencia para Productos Biológicos (Biologics License Application, o "B.L.A.").

DIAPOSITIVA 11

Ahondemos un poco sobre la fase de solicitud IND y la información que se incluye en la presentación inicial de la solicitud IND para revisión por parte del CBER. Como ya se señaló, la solicitud IND incluye información sobre el proceso de fabricación, la caracterización de la vacuna, y las pruebas preclínicas, tales como la de toxicidad en animales. Las pruebas definitivas de toxicología deben realizarse de conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP). De no ser así, debe haber una explicación. Más adelante elaboraremos más sobre este punto.

DIAPOSITIVA 12

Hablemos ahora sobre la fabricación y caracterización de las vacunas.

DIAPOSITIVA 13

Existen algunos principios comunes para la producción y el control de calidad de las vacunas. Un patrocinador debe tener procedimientos manufactureros que aseguren la consistencia de la producción. Los componentes del producto deben estar definidos y ser compatibles, y la vacuna debe estar bien caracterizada. Esta caracterización debe incluir el desarrollo de las especificaciones para asegurar la consistencia de la fabricación. Dependiendo del producto, es posible que se exijan pruebas de detección de agentes adventicios. Todos los productos deben estar libres de materiales foráneos. Además, se deben generar datos de estabilidad para la vacuna.

DIAPOSITIVA 14

En 2008, la FDA publicó una Norma Definitiva y documento de orientación que abordó las Buenas Prácticas de Manufactura actuales (current Good Manufacturing Practices, o “cGMPs”), para los productos experimentales de Fase 1. El CBER comprende que al principio, un patrocinador no tendrá todos los ensayos del producto validados para la fecha de la obtención de la licencia. Eso no se espera. Pero a medida que el patrocinador progresa en el desarrollo clínico, los ensayos deben ser afinados, y eventualmente validados. Lo mismo es cierto de los procesos usados para fabricar la vacuna. Algunos aspectos de la fabricación, como por ejemplo las pruebas de esterilidad, se exigirán durante todas las fases de la investigación clínica y después de la concesión de la licencia. Sin embargo, la medida de los controles manufactureros necesarios para lograr una calidad adecuada del producto diferirá entre la fabricación experimental y la comercial, así como también durante las diferentes fases del desarrollo clínico. Por lo tanto, el CBER acepta un enfoque incremental a la adhesión total con las cGMPs.

DIAPOSITIVA 15

Hablemos brevemente sobre la importancia de los ensayos en el desarrollo de las vacunas. Los ensayos se usan para detectar respuestas inmunes provocadas por las vacunas. Estas respuestas pueden ser importantes, por ejemplo, para una evaluación de la eficacia como componente de una definición de caso. Además, la evaluación de la inmunogenicidad es una medida de la consistencia de la fabricación. Pero existen algunos desafíos en el desarrollo de ensayos. Por ejemplo, es posible que necesite de investigación y desarrollo considerables. Igualmente, dependiendo del producto, se podrán necesitar ensayos funcionales de los anticuerpos además de aquellos en los que sólo se observa la vinculación de los anticuerpos.

DIAPOSITIVA 16

Los productos biológicos, como clase de producto, requieren de pruebas de liberación de lotes, un tema que es más ampliamente abordado en otra presentación y que no se cubrirá en detalle en esta presentación.

Sin embargo, algunos detalles específicos en el área de la concesión de licencias para vacunas podrán ser útiles en esta discusión sobre la fabricación y los controles de calidad. ¿Qué tipo de pruebas de liberación de lotes espera la FDA para las vacunas? Éstas incluirían pruebas de esterilidad, pruebas de seguridad general a fin de detectar contaminantes tóxicos foráneos, y pruebas de identidad, pureza y potencia. Las pruebas de potencia podrán incluir pruebas in vivo o in vitro, o ambas. Además, deben desarrollarse pruebas para demostrar la eliminación de contaminantes del proceso.

DIAPOSITIVA 17

Prosigamos con las pruebas clínicas de las vacunas preventivas bajo una solicitud IND.

DIAPOSITIVA 18

La primera etapa de la investigación clínica de una nueva vacuna se llama Fase 1. Los principales objetivos y criterios de valoración durante los estudios clínicos iniciales de Fase 1 están relacionados con la seguridad y la tolerabilidad. Estos estudios cuentan con un número limitado de sujetos, normalmente de 20 a 80, y típicamente, se trata de adultos sanos entre 18 y 50 años de edad. En los estudios de Fase 1, los sujetos son monitoreados muy de cerca para evaluar la seguridad.

DIPOSITIVA 19

Durante los estudios de Fase 1, los sujetos son monitoreados muy de cerca para observar cualquier evento local y sistémico. El objetivo de esto es asegurar que cualquier desenlace adverso sea capturado, y que los sujetos no estén expuestos a riesgos irrazonables. Los sujetos deben visitar la clínica para un examen clínico inicial. En muchos estudios, se proporciona a los sujetos una tarjeta diaria para anotar cualquier evento adverso. En visitas subsiguientes a la clínica, se revisan las tarjetas y se pueden realizar exámenes clínicos de seguimiento. En muchos estudios, las visitas clínicas pueden incluir extracciones de sangre para estudios de hematología y estudios de laboratorio de las químicas clínicas. Es muy importante, especialmente en estos estudios de fase temprana, tener “normas de detención” establecidas. Éstas establecen los criterios específicos de eventos adversos que, de cumplirse, darán como resultado la pausa o detención del estudio o de las inmunizaciones. Durante tal pausa, se investigará el evento adverso específico antes de decidir si proceder con más vacunaciones, o si detener el estudio por completo.

DIPOSITIVA 20

Hablemos ahora sobre los estudios clínicos de Fase 2. Los objetivos principales para un estudio de Fase 2 de una vacuna están relacionados con la seguridad y la inmunogenicidad. Sin embargo, estos estudios típicamente incluyen hasta varios cientos de sujetos por ensayo. Los estudios a menudo son aleatorios y controlados. En ciertas situaciones, podrán incluir sujetos en alto riesgo de contraer la enfermedad infecciosa de interés. Estos estudios de Fase 2 son típicamente usados para identificar la dosis preferida, el programa de inmunización, la formulación de la vacuna, y la ruta de administración antes de avanzar a los estudios críticos de Fase 3.

DIPOSITIVA 21

Durante los ensayos clínicos de Fase 2, se pueden obtener estimados más precisos de eventos adversos comunes, tales como una reactividad local, y efectos sistémicos. Se evalúa la respuesta inmunológica generada por la vacuna, y esta evaluación podrá ser cuantitativa y cualitativa. Algunas veces, hay una evaluación piloto de los criterios de valoración de eficacia propuestos. Algunos estudios están diseñados para incluir una evaluación de la interferencia inmunológica con otras vacunas administradas al mismo tiempo.

DIPOSITIVA 22

Prosigamos ahora a los estudios de Fase 3 de las vacunas preventivas. Los estudios críticos de Fase 3 incluyen una evaluación de la eficacia del producto. El criterio de valoración específico para este objetivo será dependiente del producto. Por ejemplo, es posible que sea factible realizar un estudio de eficacia de criterio de valoración de enfermedad clínica. En algunos casos, por ejemplo, si la incidencia de la enfermedad es muy baja, o si existe una correlación de protección bien aceptada, podría ser apropiado usar un criterio de valoración de respuesta inmunológica. En ciertas situaciones específicas, cuando no es ético o factible realizar un estudio de eficacia en seres humanos, la eficacia crítica del producto podrá demostrarse en animales. A esto se le conoce como enfoque de “Regla Animal”. Los productos aprobados según la “Regla Animal” todavía necesitarían datos adecuados de seguridad obtenidos de estudios en seres humanos. Independientemente de la vía para la obtención de la licencia, la base de datos de seguridad previa a la concesión de la licencia incluirá a miles de sujetos.

DIAPOSITIVA 23

Los estudios de eficacia de Fase 3 son normalmente doble-ciegos, aleatorios y controlados. En el caso de un criterio de valoración de enfermedad clínica, es esencial contar con el conocimiento de los antecedentes de epidemiología para los cálculos del tamaño de la muestra y de la potencia. En lo que se refiere a definiciones de caso, éstos deben ser bien definidos usando criterios clínicos y ensayos validados para diagnósticos de laboratorio, tales como cultivos y serología. Las definiciones de caso que se elijan deben tener relevancia clínica. Los estudios críticos de Fase 3 pueden incluir varios miles de sujetos. Aunque el objetivo principal es la eficacia, también se evaluarán la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna.

DIAPOSITIVA 24

La seguridad se encuentra definida en el CFR. Es la libertad relativa de efectos dañinos para las personas afectadas directa o indirectamente por un producto, cuando el mismo es prudentemente administrado, tomando en cuenta el carácter del producto en relación con la condición del receptor en ese momento.

DIAPOSITIVA 25

Los criterios de valoración de seguridad típicos incluidos en los estudios de Fase 3 incluyen la muerte, eventos graves no fatales (Serious Adverse Events, o “SAEs”), eventos adversos no graves no solicitados, y eventos adversos locales solicitados, si la vacuna se administra por vía subcutánea o intramuscular. También habrá una evaluación de los eventos adversos generales solicitados; por ejemplo, fiebre, pérdida del apetito y dolores de cabeza.

DIAPOSITIVA 26

Tras completar los estudios críticos de Fase 3, el patrocinador suministrará un informe y el equipo de IND de la FDA revisará la información. Típicamente, también habrá una reunión formal o comunicación con el patrocinador. Si los datos son favorables, el fabricante podrá decidir presentar al CBER una Solicitud de Licencia para Productos Biológicos (BLA). La BLA es una solicitud de comercialización. El objetivo de una BLA es proporcionar suficiente información para permitir a los revisores de la FDA alcanzar una decisión de que el producto biológico es seguro y efectivo para el uso propuesto, y que los beneficios propuestos sobrepasan los riesgos. La información incluida en la BLA determinará la determinación de la FDA sobre la suficiencia del etiquetado propuesto, y la suficiencia de los métodos manufactureros y de control.

DIAPOSITIVA 27

Si de hecho se presenta una BLA, se constituirá un comité para revisar la solicitud. Luego de la revisión, se tomará una decisión de aprobar o no la solicitud. Esta decisión se basará no sólo en la información incluida en la solicitud, sino también en una evaluación de la instalación y el proceso manufacturero realizada durante una “inspección previa a la licencia”.

Además, la FDA y el fabricante podrán llevar la solicitud a un comité asesor de expertos externos para recibir su perspectiva. Asumiendo que se concede la licencia, se podrán solicitar estudios adicionales, conocidos como estudios de Fase 4, como compromisos post comercialización. También habrá inspecciones de las instalaciones luego de la concesión de la licencia. Los fabricantes actualizan frecuentemente sus licencias con información

nueva, tales como datos clínicos en apoyo del uso del producto para indicaciones o poblaciones nuevas, así como también información manufacturera actualizada. Estas solicitudes de actualización de la licencia se conocen como “suplementos”.

DIAPOSITIVA 28

Después de la concesión de la licencia, con frecuencia se realizan estudios de la vacuna posteriores a la comercialización. Estos estudios generan información adicional sobre la seguridad, eficacia o uso óptimo de la vacuna. Estos estudios pueden ser o bien exigidos del patrocinador, o bien acordados por parte del patrocinador. Estos compromisos se describen en la carta de aprobación y se publican en el sitio Web de la FDA.

DIAPOSITIVA 29

Para concluir, han observado que las vacunas preventivas tienen consideraciones únicas para el desarrollo clínico y del producto. La FDA revisa la información de caracterización y fabricación del producto. Los ensayos son desarrollados y validados. Las evaluaciones no clínicas de seguridad son un componente clave en el desarrollo de vacunas.

Durante el desarrollo, el CBER acumula y revisa los datos de seguridad, inmunogenicidad y eficacia. Esta revisión y regulación ayuda a facilitar el desarrollo de vacunas nuevas que son seguras, puras y potentes, fabricadas consistentemente y de conformidad con las buenas prácticas de manufactura actuales.

DIAPOSITIVA 30

Esto concluye la presentación, “Revisión Previa a la Concesión de la Licencia para las Vacunas Preventivas”.

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