

Consideraciones Regulatoras en la Evaluación de Seguridad de los Adyuvantes y de las Vacunas Preventivas con Adyuvantes

DIAPOSITIVA 1

Esta charla cubrirá las Consideraciones Regulatoras en la Evaluación de Seguridad de los Adyuvantes y de las Vacunas Preventivas con Adyuvantes, y se enfoca principalmente en asuntos asociados con las vacunas preventivas con adyuvantes, en vez de, por ejemplo, en las vacunas terapéuticas.

Esta presentación refleja la perspectiva de la Oficina de Investigación y Revisión de Vacunas (Office of Vaccines Research and Review, u “OVR”), en el Centro para la Evaluación e Investigación de Productos Biológicos de la FDA (Center for Biologics Evaluation and Research, conocido como “CBER”), que regula las vacunas tanto preventivas como terapéuticas si son para indicaciones de enfermedades infecciosas. La OVR no regula las vacunas terapéuticas para otras indicaciones, tales como el cáncer, las cuales son reguladas por la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas (Office of Cellular, Tissue and Gene Therapy) del CBER en la FDA. Éstas están destinadas a una población distinta de pacientes que la mayoría de las vacunas preventivas, por lo que probablemente involucrarían diferentes evaluaciones riesgo-beneficio que aquellas reguladas por la OVR. Por lo tanto, tales vacunas no se cubrirán en esta charla.

DIAPOSITIVA 2

Comencemos revisando la definición de adyuvante de vacuna y dando algunos antecedentes. En la Oficina de Vacunas, un adyuvante se define como un agente añadido a, o usado en conjunto con un antígeno de vacuna para aumentar o potenciar y posiblemente apuntar a la respuesta inmune específica a un antígeno. En los Estados Unidos, las vacunas con licencia aún contienen principalmente compuestos con aluminio como adyuvantes. Sólo una vacuna con un “adyuvante novedoso” ha recibido licencia, y esa es Cervarix, una vacuna contra el VPH que contiene adyuvante AS04. Igualmente, tengan presente que en los Estados Unidos los adyuvantes para vacunas no reciben licencias por sí solos. En vez de ello, cada combinación o formulación específica de antígeno más adyuvante recibe la licencia. Es posible que esto pueda cambiar en el futuro, pero por ahora, ese es el enfoque actual.

DIAPOSITIVA 3

Esta diapositiva enumera algunas de las posibles razones para incluir adyuvantes en las vacunas. Los adyuvantes pueden actuar para mejorar la inmunogenicidad de ciertos tipos de antígenos que no son muy inmunogénicos por sí solos. También pueden reforzar la inmunogenicidad de antígenos en ciertas poblaciones que tienden a necesitar refuerzos de la respuesta inmunológica, como por ejemplo los ancianos. En algunos casos, los adyuvantes podrán actuar para aumentar la amplitud de la protección, por ejemplo, a lo largo de múltiples cepas de influenza o VIH. Como resultado de todas estas acciones, los adyuvantes de vacunas a menudo tienen el valor añadido de permitir el ahorro de antígenos, lo cual puede ser muy útil cuando se necesita un gran número de dosis de la vacuna, como por ejemplo, durante una pandemia de influenza. Muchos adyuvantes funcionan activando tanto el sistema inmunológico innato como el sistema inmunológico adaptativo a fin de inducir los mecanismos efectores tanto humoral como celular. Esto puede conllevar a la inducción de la memoria a largo plazo involucrando a las células B y T.

DIAPOSITIVA 4

Los adyuvantes pueden ser divididos en tres tipos principales. El primer tipo principal consiste de aquellos que mejoran la administración de antígenos a células presentadoras de antígenos y/o a los nodos linfáticos, mejorando así la respuesta inmunológica. Algunos ejemplos incluyen las sales de aluminio, las emulsiones de aceite y agua, tales como el MF59 de Novartis y el AS03 de GSK, y los liposomas. El segundo tipo general incluye aquellos conocidos como inmunoestimuladores o inmunopotenciadores. Éstos actúan principalmente por vías de señalización transmitidas por receptores para modular la calidad de la respuesta inmunológica. Algunos ejemplos son el MPL, que activa el receptor tipo Toll 4, QS21, CpG, citocinas, y otros. Finalmente, el tercer grupo consiste de combinaciones de los primeros dos tipos descritos, y se conocen como combinaciones o “sistemas adyuvantes”. GSK ha desarrollado varios de estos. Un ejemplo es el AS04, que consiste de MPL absorbido en el hidróxido de aluminio. Este es el adyuvante que se usa en la vacuna contra la hepatitis desarrollada en la Unión Europea llamada Fendrix, y en la vacuna contra el VPH ya mencionada aprobada en los Estados Unidos y conocida como Cervarix. Otros ejemplos de sistemas adyuvantes incluyen el adyuvante AS02, que consiste de MPL más QS21 en liposomas. Estos últimos dos adyuvantes han sido investigados en varios ensayos clínicos de vacunas contra la malaria.

DIAPOSITIVA 5

El proceso de revisión reguladora se basa en el producto. Es decir, depende de las características del producto específico. Es por eso que a menudo se dice que el CBER aborda los asuntos y cuestiones sobre la información necesaria para apoyar las investigaciones clínicas de las vacunas con adyuvantes caso por caso. Desde luego, hay algunas consideraciones generales para diseñar los estudios preclínicos que apoyan la seguridad de las vacunas con adyuvantes, pero deben ser adaptados al producto específico. El diseño del ensayo clínico es apoyado por información de manufactura específica al producto y datos preclínicos disponibles. Finalmente, si bien el proceso de revisión se encuentra apoyado por ciencia basada en el producto, también está enmarcado por los reglamentos, según se elabora en la próxima diapositiva.

DIAPOSITIVA 6

Ya que las vacunas son productos biológicos, se deben seguir los reglamentos para la concesión de licencias de productos farmacéuticos biológicos delineados en la sección 610 del Título 21 del Código de Reglamentos Federales, o 21 C.F.R. (por sus siglas en inglés). La sección de los 600s cubre los Estándares Generales de Productos Biológicos, y tiene información sobre las pruebas de productos requeridas, tales como pruebas para la liberación de lotes, pruebas de potencia, etc.

Los adyuvantes están cubiertos específicamente en la Sección 610.15 del 21 C.F.R. para Materiales Consistentes, que cubre no sólo a los adyuvantes, sino también a otros ingredientes, tales como preservativos y diluyentes. Hay dos aspectos principales en este reglamento que son importantes. Uno es que todos los ingredientes deben satisfacer estándares generalmente aceptados de pureza y calidad. Eso significa que ya sea la solicitud de Nuevo Fármaco Experimental (Investigational New Drug application, o “IND”), o el archivo maestro tendrían que incluir información sobre el adyuvante así como también sobre el antígeno. Tal información es usualmente proporcionada en forma de un Certificado de Análisis que enumera los resultados de varias pruebas de liberación de lotes conducidas sobre el lote de adyuvante a ser usado en la formulación clínica. Otro aspecto

importante de este reglamento establece que no se introducirá un adyuvante al producto a menos que haya evidencia satisfactoria de que no afecta adversamente la seguridad y potencia del producto.

DIAPOSITIVA 7

Las próximas diapositivas describen la información sobre la Química, Manufactura y Controles (Chemistry, Manufacturing, and Controls, o “CMC”), sobre el antígeno y el adyuvante que debe aparecer en la solicitud IND. Debe incluir información sobre la materia prima usada, cómo se purifican y analizan la identidad y la potencia del antígeno y del adyuvante, y si el adyuvante fue o no analizado para determinar la pirogenicidad, que sólo aplica a algunos adyuvantes, y la esterilidad o biocarga. Los resultados de pruebas específicas al producto pueden incluirse en la presentación. Por ejemplo, si hay una inquietud de seguridad con una clase particular de moléculas, se podrá solicitar a un patrocinador que evalúe la bioactividad de un adyuvante en particular en estudios con animales. Finalmente, al igual que con otros productos, se deben incluir en la solicitud IND los datos de estabilidad y liberación de lotes para el adyuvante. Esto incluiría, por ejemplo, información sobre el grado de absorción y lo completo de la adsorción o asociación para ciertos adyuvantes. Podría incluir datos de una evaluación del tamaño de las partículas y la distribución del tamaño de las partículas y/o la estabilidad de la absorción de la emulsión para ya sea el adyuvante por sí solo o cuando está mezclado con el antígeno.

DIAPOSITIVA 8

Continuando con la información de caracterización del producto en la solicitud IND, se recomienda que los patrocinadores presenten información sobre por qué eligieron la combinación particular de antígeno y adyuvante, y cualquier información obtenida de estudios piloto preclínicos de desarrollo, donde hayan determinado el raciocinio para la elección de la dosis o el índice de adyuvante versus antígeno. Igualmente, el CBER alienta a los patrocinadores a demostrar no sólo la respuesta inmunológica al antígeno, sino también que el adyuvante mejora esta respuesta inmunológica, incluyendo por ejemplo, una comparación lado a lado en animales de la respuesta inmunológica al antígeno con y sin el adyuvante. Esto no sólo es útil para obtener información tipo prueba de concepto para demostrar que el adyuvante funciona para mejorar la respuesta inmunológica, sino también para medir si la especie animal elegida para los estudios de toxicología es sensible al efecto del adyuvante y, por lo tanto, relevante para medir la seguridad del producto con adyuvante.

DIAPOSITIVA 9

Como ya se mencionó, necesitamos ser cuidadosos de asegurar que los adyuvantes no afecten adversamente la seguridad de la vacuna. En esta diapositiva se enumeran las posibles toxicidades e inquietudes de seguridad asociadas con los adyuvantes en general. Las posibles reacciones locales incluyen, por ejemplo, la generación de cantidades excesivas de citocinas pro-inflamatorias e inflamación local, que pueden causar una ractogenicidad local grave, linfadenopatía y otras reacciones. Además, pueden ocurrir posibles reacciones sistémicas, como la generación de cantidades excesivas de mediadores pirogénicos y la degradación de la auto-tolerancia.

Igualmente, las toxicidades combinadas ocasionadas por las interacciones entre la vacuna y los mecanismos inducidos por los adyuvantes podrían conllevar a reacciones sistémicas graves, incluyendo potencialmente la autoinmunidad en algunos individuos. Debido a estas

posibles preocupaciones de seguridad, existe una sensibilidad intensificada con respecto a conducir estudios de toxicología con vacunas que contienen adyuvantes.

DIAPOSITIVA 10

Así pues, se desarrolla un enfoque hacia la realización de pruebas de seguridad de las vacunas con adyuvantes que puedan ayudar a respaldar el ingreso a ensayos clínicos donde se evaluará la seguridad en los humanos. La esperanza es que dichas pruebas maximizarán el índice beneficio versus riesgo del desarrollo de la vacuna. A pesar de las limitaciones dadas de las evaluaciones de seguridad en animales y sus extrapolaciones a los seres humanos, estos estudios pueden ayudar a suministrar información sobre una dosis inicial segura para los estudios clínicos. Además, las pruebas no clínicas podrán ayudar en la identificación y caracterización de cualquier toxicidad inesperada, y posiblemente guiar el monitoreo de seguridad a ejercerse cuando se realicen los ensayos clínicos en seres humanos.

DIAPOSITIVA 11

Al desarrollar un enfoque para las pruebas preclínicas de seguridad, el CBER trabajó junto con otros reguladores extranjeros y expertos en el campo para armonizar las expectativas.

El CBER también participó en la redacción de la orientación sobre evaluaciones no clínicas de vacunas para la Organización Mundial de la Salud, u OMS. La misma puede encontrarse en el sitio Web que aparece en esta diapositiva. Se recomienda que los patrocinadores de solicitudes IND se remitan a este documento para orientación sobre cómo diseñar y realizar estudios de toxicología en apoyo de nuevas vacunas en general, incluyendo las vacunas con adyuvantes.

DIAPOSITIVA 12

Hablemos ahora sobre algunos aspectos generales de las pruebas esperadas de toxicidad. El CBER espera que los estudios de toxicidad se realicen de conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio (Good Laboratory Practice, o "GLP"). Si hay algún área donde no se conforme a tales prácticas, por ejemplo, si algunos de los inmuno-ensayos a veces no se conforman a las GLP, entonces se tendría que identificar estas áreas no conformes, según se describe en el C.F.R.

Los artículos de prueba usados en los estudios de toxicidad deben ser de lotes fabricados con el mismo proceso de producción, formulación, y especificaciones de liberación que los lotes planeados para uso en la clínica. Deben desarrollarse datos favorables de estabilidad antes de llevar a cabo los estudios de toxicología, para asegurar que el material usado en los estudios en animales sea estable. Tales datos de estabilidad deben incluirse en los informes finales del estudio de toxicología.

DIAPOSITIVA 13

Las próximas cuatro diapositivas se enfocarán en consideraciones importantes para diseñar estudios de toxicología adecuados para las vacunas con adyuvantes. Se solicita a la mayoría de los patrocinadores de vacunas que realicen estudios de tolerancia local y estudios de toxicología de dosis repetida. El nivel de dosis y la frecuencia de administración deben ser similares a los planeados para uso en la clínica, por lo que se evalúa por lo menos una dosis humana completa. Siempre que sea posible, no debe ser escalada de acuerdo al peso corporal o área de superficie. Se debe permitir que transcurra suficiente

tiempo entre vacunaciones episódicas, a fin de que se desarrolle una respuesta inmunológica, y dicha respuesta inmunológica deberá ser evaluada como parte del estudio de toxicología. Se debe incorporar al diseño del estudio de toxicología por lo menos una vacuna adicional relativa al número que se planea usar en el ensayo clínico. A esto se le conoce como la regla del “N más 1”.

DIPOSITIVA 14

Con el estudio de toxicología de dosis repetida, el producto debe administrarse por la misma ruta de administración que se planea usar en la clínica. Si se va a usar un dispositivo de administración en la clínica, entonces, de ser posible, deberá también usarse en los estudios con animales. Desde luego que deben tenerse grupos de control adecuados. Por ejemplo, a menudo se recomienda el uso de un placebo inerte, así como también grupos de recuperación. El patrocinador debe incluir un número suficiente de animales por sexo, por grupo, y por punto en el tiempo. Usualmente eso es un mínimo de tres a cinco de cada sexo, pero para especies pequeñas, como los ratones, se espera más que eso.

El grupo o los grupos de recuperación son grupos adicionales que reciben la vacuna con el adyuvante, y se les permite recuperarse de 1 a 3 semanas más que el grupo que se sacrificaría 1 a 2 días después de la última inmunización. De resto, el grupo de recuperación debe monitorearse y analizarse de la misma manera que los otros grupos.

DIPOSITIVA 15

Las próximas dos diapositivas son un resumen de los parámetros que deben monitorearse en los estudios con animales. Como parte de los procedimientos “en vida”, se debe observar a los animales clínicamente todos los días. Se debe evaluar el peso corporal y el consumo de alimentos semanalmente. Igualmente, se debe evaluar la temperatura corporal antes de cada inmunización y luego a las 6 y 24 horas después de cada inmunización, y se debe evaluar la reactogenicidad local. Esto debe incluir la calificación de Draize y una evaluación del impedimento del uso de la extremidad después de cada inyección. Finalmente, se deben realizar evaluaciones clínicas completas de las químicas, la hematología, y la inmunología después de la vacunación inicial en la serie y durante la necropsia planeada.

DIPOSITIVA 16

En lo que se refiere a los procedimientos terminales, no sólo debe haber grupos sacrificados y evaluados de 1 a 3 días después de la inmunización final, sino también grupos que son sacrificados de 2 a 4 semanas después de eso, para permitir la recuperación según se mencionó hace poco.

Si hay algún efecto adverso de la vacuna, esto proporcionará una idea de la reversibilidad de ese efecto en estos animales. Se deben realizar necropsias y análisis de histopatología microscópica en los animales sacrificados. Para la mayoría de las vacunas, tales análisis podrán necesitar realizarse solamente en tejidos selectos, como por ejemplo, órganos críticos y órganos inmunes. Pero para una vacuna con un adyuvante novedoso, normalmente pedimos a los patrocinadores que evalúen la lista completa de tejidos. La lista de tejidos aquí proporcionada se encuentra incluida en la orientación sobre evaluaciones no clínicas de vacunas de la OMS que se mencionó anteriormente. También se deben tomar biopsias de los sitios de inyección para su evaluación histopatológica.

DIAPOSITIVA 17

Y ahora prosiguiendo a cuándo realizar los estudios de toxicología. Éstos deben realizarse antes de la presentación de la solicitud IND. El CBER a menudo pide a los patrocinadores que presenten protocolos para sus estudios de toxicología, ya sea como parte de un paquete previo a la solicitud IND, o en un seguimiento a una reunión previa a la solicitud IND, para nuestra revisión y concurrencia antes de iniciar los estudios. Cuando los informes del estudio de toxicología estén disponibles, se deben incluir en la nueva solicitud IND o en un archivo maestro donde se puedan realizar referencias cruzadas con la nueva solicitud IND según se mencionó anteriormente. Por ejemplo, si se observó toxicidad durante los estudios clínicos, o si se reportaron algunas inquietudes relevantes en la literatura, se podrá solicitar que se realice un estudio de toxicología adicional.

DIAPOSITIVA 18

Ahora un par de diapositivas sobre algunas consideraciones de ensayos clínicos para las vacunas con adyuvantes en particular. Los estudios clínicos de fase 1 deben ser pequeños y pueden ser abiertos. La población debe ser apropiada para el ensayo clínico y se deben escoger cuidadosamente los criterios de inclusión y exclusión para los estudios de fase 1, de modo que incluyan sólo adultos sanos. Los sujetos deben ser monitoreados muy de cerca. Deben establecerse normas de detención conservadoras tanto para los individuos como para el estudio completo.

DIAPOSITIVA 19

Para las vacunas con adyuvantes en particular, a menudo se solicita que se demuestre el valor agregado del adyuvante en la formulación durante una etapa temprana del desarrollo. Normalmente se pide al patrocinador que de una diferencia significativa predeterminada entre sus vacunas con y sin adyuvantes para demostrar el beneficio o valor agregado del adyuvante. La elección de la diferencia afectaría el tamaño de la muestra, al igual que su ensayo propuesto. Igualmente, normalmente también se pide temprano en el desarrollo clínico que los patrocinadores evalúen la vacuna con adyuvante comparada con un placebo inerte para obtener información de seguridad preliminar.

DIAPOSITIVA 20

En resumen, esta presentación cubrió los reglamentos para tanto las vacunas en general como las vacunas con adyuvantes en particular. Esta charla discutió la evaluación no clínica de seguridad de estos productos, que consiste no sólo en las pruebas de farmacología y toxicidad, sino también en una cuidadosa caracterización biológica y química del adyuvante y el antígeno. Esta charla también abarcó una evaluación clínica de la seguridad y la importancia de las evaluaciones riesgo-beneficio en las consideraciones reguladoras para las vacunas con adyuvantes que se discutieron hoy.

DIAPOSITIVA 21

En esta diapositiva se enumeran algunos artículos buenos de revisión que se han publicado sobre los adyuvantes de vacunas y las vacunas con adyuvantes.

DIAPOSITIVA 22

Aquí se enumeran algunos documentos de orientación y lineamientos relevantes.

DIAPOSITIVA 23

Esto concluye la presentación, "Consideraciones Reguladoras en la Evaluación de

Seguridad de los Adyuvantes y de las Vacunas Preventivas con Adyuvantes”.

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