



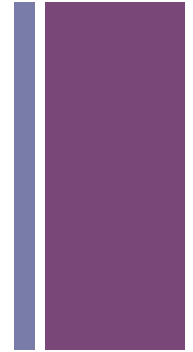
Estudios pre-comercialización: asomándonos a la evidencia

Jornadas
de Vacunas
de la AEP2013

Dra. María Garcés-Sánchez.
Pediatra de AP. CS Nazaret-Valencia.
Investigadora Adscrita al CSIPS. Área de Vacunas.



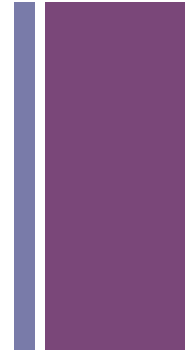
**“En el mundo se fabrican
anualmente más de 1000
millones de dosis de vacunas
para uso humano”**



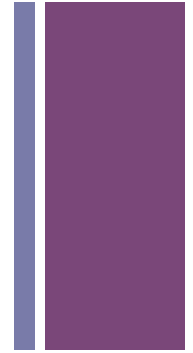
■ ¿Que es un ensayo clínico?

- Definición según RD 223/2004:
- Toda **investigación** efectuada en **seres humanos** para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios **medicamentos en investigación** con el fin de determinar su **seguridad y/o su eficacia**.





- **Un ensayo clínico aleatorizado** es un **estudio experimental (experimento planificado)** en el que se aplica una intervención a un grupo de pacientes (grupo experimental) y el resultado se compara con el obtenido en un grupo idéntico de pacientes (grupo control) que recibe otra intervención.



- Los pacientes son asignados de **FORMA ALEATORIA** con la misma probabilidad (como lanzar una moneda al aire), de forma que ambos grupos sean similares en todo excepto en la intervención que reciben.
- De esta forma, la **diferencia observada** podrá atribuirse al **tratamiento recibido**, con un margen de error preestablecido y siempre que el ensayo esté bien realizado.



Tres dimensiones del E.C.:
metodología, ética, autenticidad

“El E.C. tiene que ser científicamente
correcto, éticamente aceptable, y sus
datos y procedimientos verificables.”

+ Concepto de las diferentes fases de investigación en vacunas

Las evaluaciones iniciales (fase I): estudios de seguridad e inmunogenicidad

Los estudios de fase I se realizan habitualmente en **voluntarios sanos**.

El número de sujetos por estudio suele ser bastante pequeño, entre 8 y 36, y en toda la fase I suelen participar un total de 30 a 100 voluntarios sanos.

En cuanto al diseño, los estudios de fase I pueden ser controlados o no controlados, aleatorizados o no aleatorizados, abiertos, simple ciego o doble ciego. La duración total de la fase I suele ser de 9 a 18 meses.

+ Concepto de las diferentes fases de investigación en vacunas

Las evaluaciones iniciales (fase I): estudios de seguridad e inmunogenicidad

Parten de los datos farmacológicos obtenidos en animales e intentan **comprobarlos en seres humanos** (farmacología humana). Evalúan la seguridad básica de la vacuna y determinan los efectos secundarios comunes

- Principal objetivo: descartar efectos graves
- Objetivos secundarios:
 - Evaluación preliminar de la inmunogenicidad y búsqueda de dosis,

Trial record 1 of 1 for: MI-CP178

[Previous Study](#) | [Return to List](#) | [Next Study](#)

A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity and Vaccine-like Viral Shedding of MEDI-534, Against Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Parainfluenza Virus Type 3 (PIV3), in Healthy 6 to < 24 Month-Old Children and in 2 Month Old Infants

This study has been completed.

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT00686075

Purpose

To describe the safety and tolerability of multiple doses of MEDI-534 in children 6 to < 24 months of age and in infants 2 months of age (infants and children 1 to < 24 months).

| Condition | Intervention | Phase |
|--|---|--------------------|
| Respiratory Syncytial Virus (RSV) Parainfluenza Virus Type 3 (PIV3) | Biological: MEDI-534 Biological: Placebo | Phase 1 Phase 2 |

Study Type: **Interventional**
Study Design: **Allocation: Randomized**

Official Title:

El objetivo principal de este estudio es describir la seguridad y tolerabilidad de múltiples dosis de MEDI-534 en 10:5 o 10:6 TCID:50 en niños RSV y hPIV3 seronegativos de 6 a <24 meses de edad y en las dosificaciones de 10:4, 10:5 o 10:6 TCID:50 en lactantes desprotegidos de 2 meses de edad.

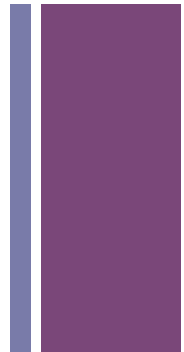
ity and Vaccine-like
ype 3 (PIV3), in

+ Concepto de las diferentes fases de investigación en vacunas

Las Evaluaciones posteriores (fase II): estudios de Rango de Dosis

Son los primeros que se realizan para **determinar la eficacia** del fármaco en la indicación propuesta. Pretenden **determinar la dosis y la pauta de tratamiento (rango de dosis)** más adecuada para esa indicación y que se utilizará en los estudios de la fase III y se evalúa la **seguridad** y la farmacocinética en pacientes

Se llevan a cabo en un número cada vez mayor de sujetos (entre 50 y varios cientos) representativos de la población objeto. Su duración aproximada es de 2 años.





Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Peter C Richmond, Helen S Marshall, Michael D Nissen, Qin Jiang, Kathrin U Jansen, Maria Garcés-Sánchez, Federico Martínón-Torres, Johannes Beeslaar, Leszek Szenborn, Jacek Wysocki, Joseph Eiden, Shannon L Harris, Thomas R Jones, John L Perez, on behalf of the 2001 Study Investigators

www.thelancet.com/infection Published online May 7, 2012

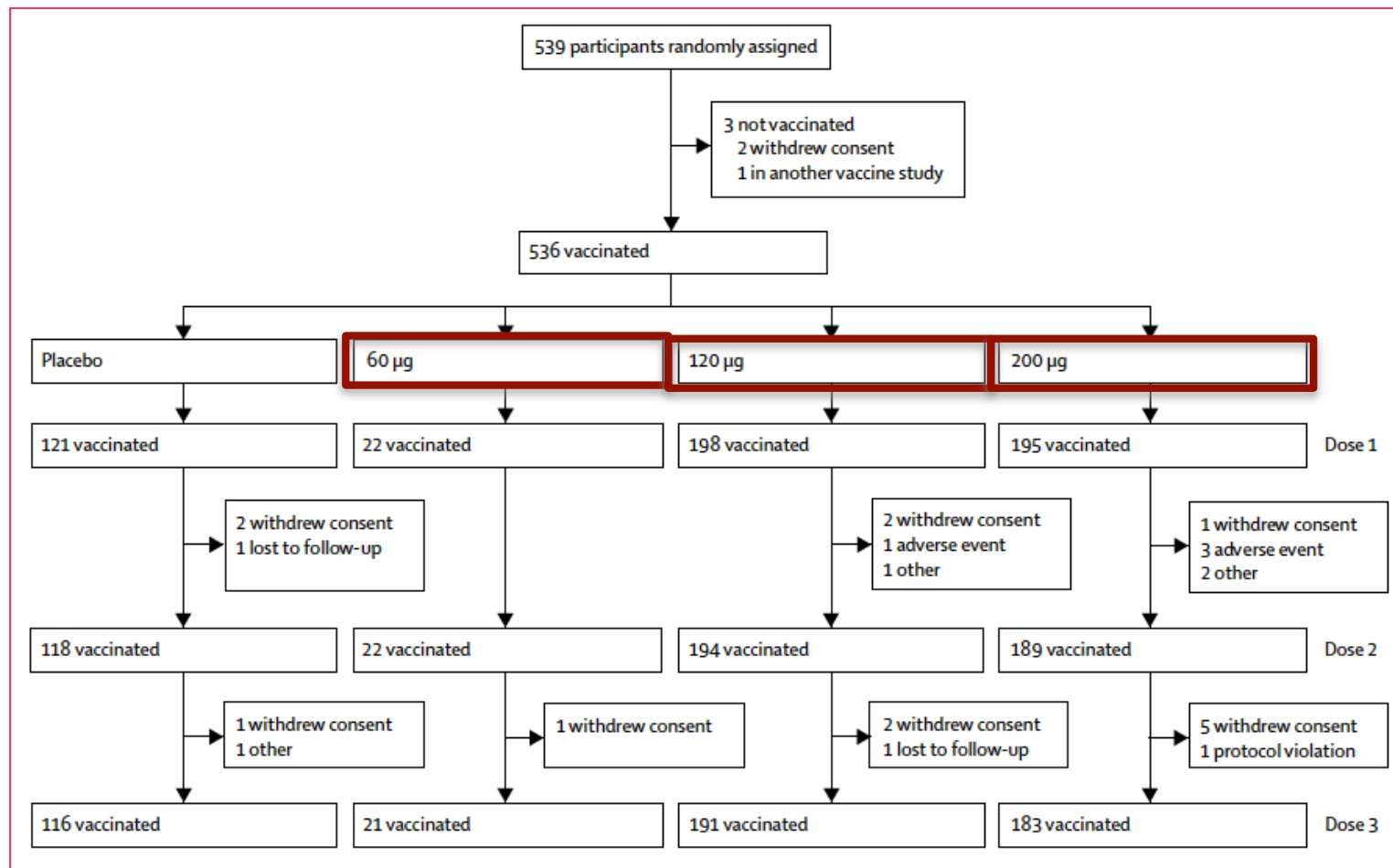


Figure 1: Trial profile



Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial

Peter C Richmond, Helen S Marshall, Michael D Nissen, Qin Jiang, Kathrin U Jansen, Maria Garcés-Sánchez, Federico Martínón-Torres, Johannes Beeslaar, Leszek Szenborn, Jacek Wysocki, Joseph Eiden, Shannon L Harris, Thomas R Jones, John L Perez, on behalf of the 2001 Study Investigators

www.thelancet.com/infection **Published online May 7, 2012**

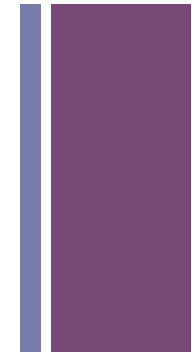


[FASE II]

“Los resultados de esta ensayo sugieren que la vacuna tiene el potencial de inducir respuestas inmunes ampliamente protectoras contra diferentes cepas del meningococo B. La respuesta sérica de la mayoría de los participantes vacunados mostró la actividad bactericida robusta (75·6-100·0 % para los que recibieron la dosis de 120 μ) [*evaluación de rango de dosis*] contra ocho meningococos del grupo B invasores.

La vacuna bien fue tolerada. [*seguridad vacunal*] Ensayos clínicos futuros y en curso permitirán definir la reactogenicidad, la amplitud de cobertura, y la fortaleza de la protección inmunológica producida por la vacuna”.

+ Concepto de las diferentes fases de investigación en vacunas



La última evaluación (fase III): estudios de eficacia y seguridad vacunal

Los ensayos clínicos en Fase III tienen como objetivos fundamentales evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada.

Se realizan en una muestra de pacientes más amplia (entre cientos y varios miles de individuos) que en la Fase II que sea representativa de la población general a la que iría destinada la intervención terapéutica.

Los ensayos en Fase III deben ser preferentemente controlados y aleatorizados.

+ Fase III

Objetivos principales:

- –Evaluar la eficacia de la vacunación en la población objetiva que esta en riesgo de infección
- –Evaluar la seguridad de la vacuna en el mayor número de sujetos

Objetivos secundarios:

- –Establecer correlación inmunológica de protección

Participantes:

- –Personas naturales en riesgo de enfermedad, por las características demográficas, las características médicas, o conductas de riesgo

Diseño:

- –Doble ciego, Randomizado, Ensayo clínico controlado

+ Fase III

Los ensayos fase III son los más grandes

- –Involucran habitualmente a miles de voluntarios
- –Duran varios años

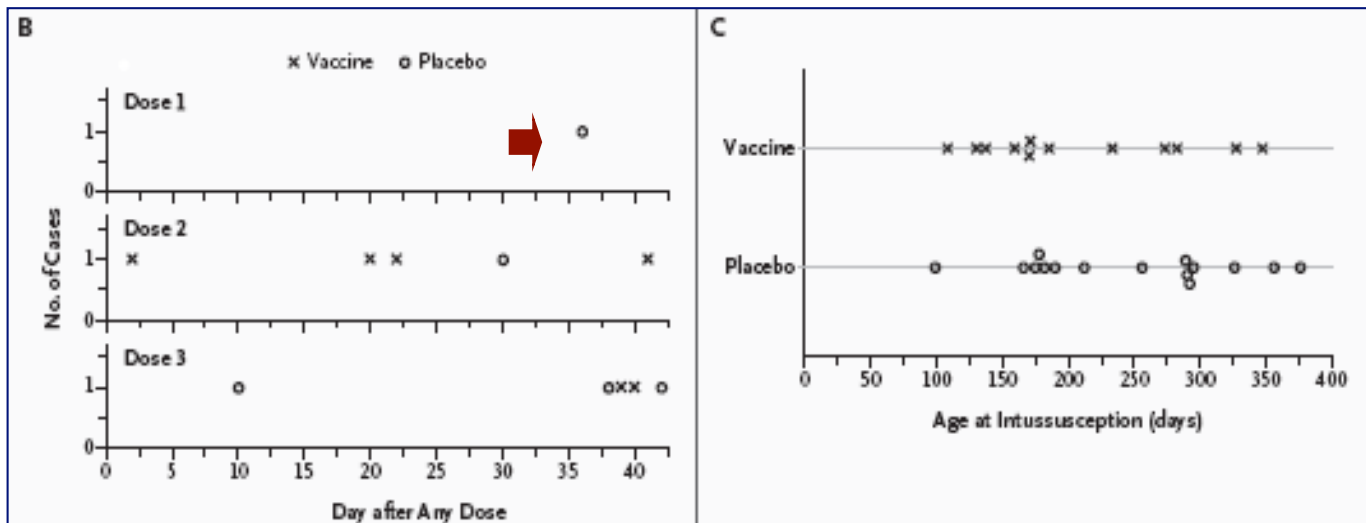
En estudios de fase III, enfoque de eficacia

- –Prospectivamente, las tasas de enfermedad en un grupo de voluntarios vacunados se compara con las tasas de enfermedad en un grupo de voluntarios no vacunados para identificar eficacia vacunal y los posibles efectos secundarios (Ambos grupos deben reflejar la población objetiva y estar en alto riesgo de contraer la enfermedad en cuestión.)

+ Seguridad Rota teq[®]

27 casos invaginación:
12 en vacunados y
15 en placebo
Periodo 42 días postdosis:
6 en vacunados y 5 en placebo

Ninguno tras primera dosis en
vacunados



+ Rotarix® Estudios de seguridad



Ruiz-Palacios et al. *N Engl J Med* 2006; 354:11-22

RR= 0.56 (95%IC 0.25-1.24)

RE= -2.23 / 10.000 vacunados

+ Autorización por las Agencias competentes



Si la vacuna funciona adecuadamente en eficacia y seguridad en el ensayo de la fase III, el laboratorio aplica a la institución regulatoria para la concesión de siguientes autorizaciones:

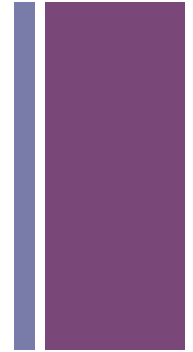
- –Solicitud de autorización de producto biológico:
 - para la vacuna (la licencia del producto) y
 - para el proceso de producción

La institución regulatoria inspecciona cuidadosamente

- –los datos de ensayos clínicos, etiquetado de los productos propuestos, y
- –la planta de fabricación y el proceso antes de otorgar la autorización



Entidades Reguladoras



- 1. EMA: Agencia Europea del Medicamento
- 2. FDA: Food and Drug Administration
- 3. AEM: Agencia Española del Medicamento

+ Tras la autorización



Después de que una vacuna ha sido autorizada es importante el seguimiento de calidad y seguridad

- Los fabricantes envían muestras a la autoridad regulatoria nacional para garantizar la calidad
- VIGILANCIA DE SEGURIDAD.
 - Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización (ESAVI)
 - –Vigilancia pasiva: US FDA and CDC Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)
 - –Vigilancia activa: Laboratorio e Institución regulatoria del gobierno (Estudio Fase IV)

+ Consideraciones generales: Clinical and Ethical Issues (ICH)

- Lo mas importante son los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes.
- El diseño de los ensayos clinicos debe ser cientificamente justificados y deben describir el protocolo detalladamente.
- Los Protocolos deben ser aprobados por la Comision Institucional de Investigacion y Etica. (IRB)
- Los investigadores y el staff de los ensayos clinicos deben de ser apropiadamente entrenados y calificados.
- Se debe mantener la confidencialidad.
- Los participantes deben dar consentimiento informado libremente.