AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmед.sld.cu

05/10/2010 AÑO X

NÚMERO 00-113
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No 59/2010. Anexo 2. Pautas a considerar en la Estrategia de Evaluación Clínica de las Vacunas Terapéuticas en Cáncer y SIDA.

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

RESOLUCIÓN No. 59 / 2010

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73 de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 152 de 29 de diciembre de 1999 el que suscribe fue designado como Director del Buró Regularorio para la Protección de la Salud, en lo adelante BRPS y Director en funciones del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de fecha 12 de Agosto de 1994 se establecen las funciones y atribuciones del CECMED, entre las que se encuentran, otorgar certificados, licencias, autorizaciones, otros documentos resultantes de la actividad rectora del Centro.

POR CUANTO Por Resolución Ministerial No.166 del Director del CECMED, del 4 de Octubre del 2000, se aprobó la Regulación No. 21/2000 "Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos".

POR CUANTO Por Resolución No.38 del Director del CECMED, del 4 de Octubre del 2000, se aprobó la Regulación No. 27/2000 "Requerimientos para ensayos clínicos fases I y II con productos en investigación destinados al tratamiento de Cáncer y SIDA".

POR CUANTO: La importancia que reviste las vacunas terapéuticas dentro de la inmunoterapia moderna en el tratamiento de Cáncer y SIDA condiciona la necesidad científica y ética de definir explícitamente algunos puntos a considerar en su estrategia de evaluación clínica centralizados en la flexibilidad, características propias de este grupo heterogéneo de agentes biológicos y cumplimiento de Buenas Prácticas

Clínicas, que permitan fortalecer y agilizar el proceso de evaluación en la etapa de investigación - desarrollo.

POR TANTO: En uso de las facultades que me están conferidas:

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor el Anexo No. 02 de la Regulación No.27/2000 "Requerimientos para ensayos clínicos fases I y II con productos en investigación destinados al tratamiento de Cáncer y SIDA", que se anexa a la presente Resolución.

SEGUNDO: El CECMED queda encargado del cumplimiento de lo dispuesto en la presente regulación y al propio tiempo facultado para dictar las instrucciones y disposiciones complementarias necesarias para ello, así como para aprobar su periódica actualización en correspondencia con los avances y el desarrollo científico y de la reglamentación sanitaria nacional e internacional.

COMUNÍQUESE a, los profesionales que participan en la planificación y ejecución de los ensayos clínicos.

ARCHÍVESE, la presente Resolución quedará archivada en el protocolo de la Asesoría Jurídica del Centro desde el que se emitirán las copias fieles que sean menester.

PUBLÍQUESE, en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

DADA en Ciudad de la Habana a los 05 días del mes de julio del año 2010.

"Año 52 de la Revolución"

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá
Director

Generalidades.

Existen diversos procesos crónicos infecciosos o no, que están integrados en el contexto de desarrollo de nuevas vacunas destinadas a frenar el desarrollo de los mismos, teniendo entre los más representativos, el cáncer y el SIDA, entre otras patologías, que han determinado la posibilidad de que este constituya el campo que mayor diversificación y explosión científica experimenta dentro del tema de vacunas.

Con el término de vacunas terapéuticas se asimila todo lo que siempre estuvo conceptualizado como inmunoterapia activa específica y se ha generalizado para tratar enfermos en diferentes estadios con un enfoque inmunoterapéutico, induciendo respuesta inmune específica, manipulándola y dirigiéndola convenientemente para aliviar la enfermedad, disminuir sus secuelas o gravedad, prevenir complicaciones y extensión de la misma. La importancia que reviste las vacunas terapéuticas dentro de la inmunoterapia moderna, basada fundamentalmente en su evaluación en sujetos enfermos y generalmente en estadios avanzados de su enfermedad, con elevada morbi-mortalidad; carencia de otras terapias efectivas en su enfermedad diana, ventajas con respecto a otras terapias biológicas relacionadas con su buena tolerabilidad, efecto más prolongado por inducción de memoria inmunológica específica, humoral y celular, y posible uso de múltiples dianas; determinan desde el punto de vista ético, científico y social, una valoración riesgo beneficio favorable a la vacuna; cuyo principal propósito es lograr un efecto que redunde en la mejoría de la calidad del proceso defensivo contra la enfermedad, incremento de la supervivencia y la calidad de vida del paciente.

El desarrollo clínico de este grupo heterogéneo de agentes biológicos ha estado limitado por la frecuente aplicación de estrategias desarrolladas para medicamentos convencionales tales como agentes citotóxicos. En este sentido, se identifica la necesidad de revisar los elementos que se agrupan en el ámbito regulador para la evaluación clínica de vacunas terapéuticas, principalmente en las indicaciones de cáncer y SIDA y definir explícitamente algunos puntos a considerar en la estrategia de evaluación clínica, centralizados en la flexibilidad y características propias de las vacunas terapéuticas. De este modo el proceso de evaluación en la etapa de investigación - desarrollo podrá ser más ágil en su revisión por las autoridades reguladoras nacionales e internacionales.

Este documento no es de obligatorio cumplimiento, sin embargo constituye una guía a tener en consideración por los centros productores de vacunas terapéuticas, investigadores, centro de coordinador de ensayos clínicos y autoridad reguladora de medicamentos, para fortalecer el proceso de evaluación clínica de las vacunas terapéuticas, desde los ensayos de prueba de principios y su avance hacia estudios decisivos donde la eficacia de las mismas quede demostrada en el escenario apropiado, y complementar las normativas vigentes, relacionadas con la autorización, modificación, y evaluación de ensayos clínicos. Su aplicación durante la estrategia de evaluación clínica precisa de la revisión y estricto cumplimiento de lo establecido en las Regulaciones Nacionales de:

- Buenas Prácticas Clínicas
- Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos
- Requerimientos para la Solicitud de Modificaciones a Ensayos Clínicos Autorizados.
- Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con Productos en Investigación Nacionales destinados al tratamiento de Cáncer y Sida.
- Requerimientos para la Notificación y el Reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados en los Ensayos Clínicos.
- Requerimientos para el Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes.
- Algoritmo para Evaluación de Riesgo incluida en la Reg. 18-2007.
- Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano.

2. Definiciones:

Alternativas terapéuticas satisfactorias: Tratamiento que responde satisfactoriamente para el caso de pacientes que no pueden ser tratados porque no tienen otra opción terapéutica o su enfermedad no responde al tratamiento habitual o recaen a los tratamientos disponibles, o los tratamientos están contraindicados o son inadecuados.

Buenas Prácticas Clínicas: Normas para el diseño, dirección, realización, cumplimiento, monitorización, auditoría, registro, análisis e información de ensayos clínicos, que asegura que los datos y resultados obtenidos son correctos y creíbles y que se protegen los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo.

Enfermedad seria: Enfermedad crónica seriamente debilitante, con un efecto importante en el funcionamiento o en otros aspectos de la calidad de vida del individuo, con impacto de morbilidad (generalmente irreversible). Ej: IMA, Esquizofrenia, Artritis reumatoide, Depresión crónica, Alzheimer, Esclerosis Amiotrófica Lateral, mucositis radiogénas, entre otras.

Enfermedad con compromiso inmediato para la vida: Enfermedad en la cual hay probabilidad razonable de que ocurra la muerte en meses o en la cual es probable una muerte prematura en la ausencia de tratamiento oportuno. Ej: cáncer, SIDA, Enfermedades autoinmune, entre otras.

Ensayo Clínico: Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un

producto en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto en investigación, y/o a estudiar los parámetros farmacocinéticos de un producto en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Ensayo Clínico Fase I: Estudios que incluyen la administración inicial de una nueva droga en investigación a los seres humanos. Se identifican plenamente como estudios de farmacología humana, aunque pueden ser realizados en otros momentos de la secuencia de investigación clínica del producto. Entre los aspectos que se involucran en el desarrollo de estos estudios se encuentran: estimación de la seguridad y tolerabilidad; determinación de parámetros farmacocinéticos; valoración de parámetros farmacodinámicos (efectos farmacológicos) y tempranas evidencias de actividad terapéutica. Pueden ser llevados a cabo en voluntarios sanos o pacientes.

Diseños adaptativos: diseño del ensayo que permite modificaciones de algunos aspectos de los ensayos clínicos, luego de iniciados, sin afectar la validez e integridad del ensayo.

Ensayo Clínico Fase II: Son estudios en los que su objetivo primario es explorar el efecto terapéutico del producto en investigación en los pacientes. Tienen diseños muy variados que generalmente son aleatorizados y controlados. Objetivos importantes lo constituyen la determinación de las dosis y régimen posológico para la Fase III y la evaluación de la eficacia y seguridad para una indicación terapéutica específica. Se incorporan en esta fase los estudios para evaluar el uso de medicación concomitante, efecto en poblaciones especiales y otros. Se llevan a cabo en pacientes con criterios de selección bien definidos y bajo un estricto monitoreo.

Ensayo Clínico Fase III: Son estudios en los que su objetivo principal es confirmar la eficacia terapéutica del producto en investigación en pacientes. Son diseñados para confirmar las evidencias de seguridad y eficacia acumuladas en la Fase II, para la indicación propuesta y la población receptora. Se trata de estudios bien controlados con la intención de proveer la información adecuada para obtener la autorización para la comercialización. Estos ensayos pueden utilizarse para evaluar relación dosis respuesta, explorar el uso del producto en extensas poblaciones, en diferentes estadios de la enfermedad, o en combinación con otras drogas, así como para la administración por largos períodos, entre otros.

Inmunogenicidad: Capacidad de la vacuna para inducir respuesta humoral y celular.

Nivel de respuesta objetiva (RO): Se define como la proporción de pacientes con disminución de la talla del tumor.

Método bayesiano: Un análisis que inicia con una probabilidad particular de un evento (probabilidad previa) e incorpora nueva

información para generar una probabilidad revisada (probabilidad a posteriori).

Pruebas de concepto: Estudios que tiene como objetivo evaluar la factibilidad de ampliar un protocolo para la inclusión de un gran numero de pacientes

Producto en Investigación o estudio: Forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo utilizada como referencia en un ensayo clínico, incluyendo un producto registrado, cuando es usado o presentado (formulado o envasado) de una forma diferente a la autorizada, o cuando es usado para una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional de un uso establecido.

Productos no autorizados: Se incluyen en este grupo los productos en investigación que se encuentran en fase II b o III y finalizados todos los ensayos clínicos necesarios que avalen su uso. También se considerarán productos registrados en otros países que resulten de prioridad ante las características de la enfermedad para las que se indica.

Sobrevida global (SG): Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte del paciente.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE): Se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia del tumor o muerte del paciente

Sobrevida libre de progresión (SLP): Se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor, o la muerte.

Solapamiento o fusión de las fases: Estudios con objetivos combinados de las diferentes fases de los ensayos clínicos durante la estrategia de evaluación clínica de un producto en investigación (Ej. Estudios fase I/II, fase II/III).

Terapia antirretroviral: Combinaciones con fármacos antirretrovirales establecidas en el en el tratamiento de los pacientes de VIH SIDA con al menos 2 inhibidores de la RT y un IP o 3 inhibidores de la RT

Tiempo a la progresión (TP): Se define como tiempo desde la aleatorización hasta la progresión objetiva del tumor.

Tiempo al fallo del tratamiento: Es la medición en el tiempo de una variable compuesta desde la aleatorización hasta la discontinuación del tratamiento por alguna razón incluyendo progresión de la enfermedad, toxicidad del tratamiento y muerte.

Uso expandido (compasivo): Acceso a nuevos producto en investigación o no registrados en el país como opción de tratamiento de pacientes portadores de enfermedades para las

cuales no existen alternativas terapéuticas satisfactorias, que no reúnen criterios para entrar en un ensayo clínico y pueden beneficiarse con estos tratamientos.

Vacuna: Inmunógeno administrado con el propósito de estimular al sistema inmune para la prevención, disminución o terapia de cualquier enfermedad o infección. Las vacunas pueden ser preparaciones de virus atenuados, bacterias o parásitos, organismos completos inactivados, de fracciones crudas o inmunógenos purificados, incluyendo aquellos que derivan del ADN recombinante en células hospederos, conjugados formados por enlaces covalentes de componentes, antígenos sintéticos, polinucleótidos (Ej.: vacunas de plásmidos de ADN), células vivientes de vectores que expresen inmunógenos heterólogos específicos, o células activadas con inmunógenos

Vacuna terapéutica: Modalidad de vacuna para tratamiento de enfermedades crónicas

Variable subrogada: Marcador (Ej. signo físico, prueba de laboratorio), usado en los ensayos clínicos, como una medición sustitutiva o indirecta de un resultado de relevancia clínica, de difícil medición, identificación o que precisa de mucho tiempo para evaluación, tales como sobrevida o mejoría de los síntomas.

Principales problemáticas en la estrategia de evaluación clínica de vacunas terapéuticas

3.1 La novedad y complejidad de las moléculas, que generalmente se tratan de productos biológicos o biotecnológicos.

En cáncer se describen diferentes tipos de vacunas:

- vacunas de células completas (autólogas y alogénicas),
- vacunas de antígenos/adyuvantes (fragmentos de proteínas o péptidos y antígenos de las células tumorales),
- vacunas de células dendríticas,
- vacunas de ADN y vectores virales
- vacunas idiotípicas.

En VIH SIDA se describen las siguientes:

- vacunas de virus completos muertos,
- vacunas de ADN,
- vacunas de vectores virales, bacterianos o células eucariotas,
- vacunas de pseudoviriones

3.2 El amparo normativo escaso y poco específico para el desarrollo clínico de las vacunas terapéuticas en especial en el caso de las indicaciones de cáncer y SIDA.

3.3 La experiencia en este campo es muy escasa aún. La mayoría de los candidatos vacunales se encuentran en la

actualidad en etapa de evaluación clínica, y hasta el momento es reducida la lista de las que han alcanzado la autorización de comercialización. Una de ellas de producción nacional, Cimavax EGF, registrada en junio 2008.

3.4 El comportamiento del cuadro epidemiológico y la historia de la morbi-mortalidad de enfermedades como cáncer y SIDA obligan a los productores, investigadores y ARM's a trabajar por la agilización de los Procesos de Evaluación, para incorporarlas lo mas rápido posible al arsenal terapéutico.

3.5 El acceso a nuevos fármacos en investigación en el país como opción de tratamiento de pacientes portadores de enfermedades para las cuales no existen alternativas terapéuticas, y que no reúnen criterios para entrar en un ensayo clínico que pueden beneficiarse con estos tratamientos.

3.6 El diseño de los estudios clínicos debe tener en consideración los aspectos relacionados con el uso de dianas específicas, perfil toxicológico de las vacunas que generalmente es bajo, heterogeneidad de los pacientes, conocimiento de la biología y características de la enfermedad, tiempo requerido para establecer respuesta inmune celular efectiva, datos históricos apropiados para estimación del comportamiento de las variables en la población diana, así como, lo difícil que resulta demostrar el efecto/eficacia terapéutico en función de su efecto antitumoral o en términos de variables clínicas.

3.7 La racionalidad de las combinaciones terapéuticas con otros tratamientos citotóxicos e inmunomoduladores, la estrategia de evaluación clínica de dichas combinaciones y la ausencia amparo normativo para estas evaluaciones.

3.8 Las variables principales de evaluación que se abordan para demostración de beneficio clínico generalmente están en función de la inmunogenicidad, la sobrevida y hasta la calidad de vida de los pacientes y esto no constituye hasta el momento un paradigma en el proceso de evaluación clínica para la obtención de Registro Sanitario.

3.9 Aun cuando se propone y se analiza agilizar los periodos de evaluación, los estudios para demostrar el posible efecto terapéutico y/o mecanismo farmacológico de las vacunas terapéuticas son muy largos y complejos.

3.10 La agilización de los procesos de evaluación traen consigo:

- Solapamiento de las fases de investigación.
- Disminución del número de sujetos expuestos.

-
- Disminución de los períodos globales de evaluación.
 - La utilización de nuevos métodos y análisis estadísticos teniendo en consideración los diseños adaptativos.
- 3.11 Se requiere por las ARM's, trabajar en el:
- Refuerzo de los Sistemas de Registro.
 - Refuerzo de los Sistemas de Farmacovigilancia
- 4. Principales aspectos a considerar en la planificación de los ensayos clínicos con vacunas terapéuticas.**
- 4.1 Se debe garantizar el cumplimiento de las normas establecidas para el tratamiento convencional y los cuidados estándares en pacientes con cáncer y SIDA (radioterapia, quimioterapia, terapia antirretroviral, entre otros).
- 4.2. Para el caso de los estudios en pacientes VIH/SIDA, se recomienda el uso de técnicas validadas para las determinaciones de carga viral, conteo de CD4, determinación de anticuerpos e identificación y caracterización de las cepas de infección (fenotipos y genotipos) de los pacientes del estudio.
- 4.3. Para el caso de los estudios en pacientes con cáncer, se debe garantizar, en el caso que proceda, el empleo de técnicas de imágenes de alta sensibilidad estandarizadas para la evaluación de actividad antitumoral del preparado vacunal.
- 4.4. Deben estar disponibles las pruebas de laboratorios apropiadas para evaluación de respuesta inmune humoral y celular, u otros marcadores identificados para determinación de actividad farmacológica del preparado en estudio (inhibición de enzimas, receptores de unión, entre otros). La validación de estos ensayos debe incluir datos relevantes de especificidad, sensibilidad, reproducibilidad y robustez.
- 4.5. En todos los casos es necesario tener en consideración que el planteamiento de los objetivos y la hipótesis del ensayo clínico, se corresponda con la fase del desarrollo clínico de la vacuna en estudio, así como, con los métodos de evaluación que se proponen.
- 4.6. Durante la estrategia de evaluación clínica de las vacunas terapéuticas se deben tener en cuenta la evaluación de seguridad potencial de aspectos específicos, según el tipo y características del producto (naturaleza del inmunógeno, obtención por vía recombinante, presencia de vector, adyuvante, combinación con otros agentes como inhibidores reguladores de la respuesta celular y moduladores de la respuesta, entre otros).
- 4.7. El sitio clínico, debe ser un lugar con condiciones, seguridad y competencia en el diagnóstico y manejo de este tipo de pacientes.
- 4.8. Garantizar la experticia y el entrenamiento en materia de ensayos clínicos, BPC, reanimación y resucitación, así como, la experiencia y experticia de los investigadores y otros participantes en ensayos clínicos.
- 5. Sobre el diseño de los ensayos clínicos con vacunas terapéuticas en cáncer y SIDA**
- 5.1. El diseño de los estudios en humanos con los nuevos productos en investigación (PI), debe tener una base racional en los resultados de estudios preclínicos, propiedades farmacológicas, selección del vector, adyuvante entre otras características del producto, enfermedad a que va dirigida, esquema de tratamiento propuesto, vía de administración, resultados de estudios anteriores en el humano, entre otros elementos que aporten un análisis riesgo beneficio favorable.
- 5.2. Se pueden utilizar diferentes diseños para la evaluación del PI, pero es esencial la justificación del método seleccionado para ello, preferiblemente se recomienda la utilización de diseños aleatorizados, controlados y a doble ciegas, fundamentalmente en los estudios confirmatorios de eficacia. En caso de uso de placebo, se especificarán en el protocolo las bases para selección y características del mismo.
- 5.3. Los ensayos exploratorios de fase I y I/II de las vacunas terapéuticas tienen como objetivo principal la evaluación de seguridad, tolerabilidad, e indicios de inmunogenicidad u otra actividad farmacológica.
- 5.4. Otros objetivos incluye los estudios de toxicidad específicos según los hallazgos preclínicos incluyendo autoinmunidad, evaluación de los efectos potenciadores de las combinaciones con los esquemas de tratamientos convencionales u otras terapias específicas, incluyendo posibles afectaciones de un tratamiento sobre otro; las combinaciones terapéuticas.
- 5.5. Los estudios diseñados para evaluación de dosis y esquema de administración para determinación de respuesta inmune óptima, necesitan de criterios de selección bien definidos, estricto monitoreo y seguimiento de los pacientes.
- 5.6. La evaluación de inmunogenicidad, incluye la calidad, cantidad y duración de la respuesta de anticuerpos, incluyendo la determinación de intensidad y diversidad de

- la respuesta de células T citotóxicas, capacidad linfoproliferativa de linfocitos T cuando procede y su relación con las respuestas significativas. Se recomienda una frecuencia de al menos dos ensayos inmunológicos para monitoreo de respuesta antitumoral mediada inmunológicamente.
- 5.7. En cáncer, en la fase exploratoria de vacunas terapéuticas y otros productos biológicos se recomienda la conducción de varios estudios conocidos como pruebas de principios, que generalmente combinan algunos aspectos de fase I y II, y generan hipótesis y datos necesarios para el diseño de la fase confirmatoria o fase III.
- Los objetivos principales incluyen la evaluación del perfil de seguridad e inicio de base de datos de seguridad, demostración de prueba de conceptos de actividad biológica potencial incluyendo inmunogenicidad o actividad clínica, así como el uso de pruebas inmunológicas establecidas y reproducibles, identificación de dosis óptima biológica o farmacológicamente efectiva y esquema de dosis.
 - Las pruebas de principios deben conducirse en poblaciones definidas, en un mínimo de 20 pacientes, preferiblemente en estadios de la enfermedad que no progresen rápidamente, con expectativa de vida que sobrepasa el tiempo requerido para la aparición de una respuesta inmune celular potente y efectiva. En estos estudios se deben incluir la evolución de parámetros específicos de la enfermedad (marcadores moleculares) para demostrar actividad biológica.
 - En las vacunas con antígenos tumorales deben estudiarse signos específicos de inmunización, incluyendo estudios "ex vivo", con el uso de sueros de pacientes y designados para detectar citotoxicidad antitumoral. La biopsia del tumor se considera como un marcador temprano para mostrar los signos de activación inmune, si no existe otra forma para identificación de posible actividad antitumoral.
- 5.8. En estudios sobre VIH/SIDA se debe iniciar evaluación de seguridad del tratamiento combinado con la terapia antirretroviral (TAAE) e inmunogenicidad, incluyendo especificidad de anticuerpos contra el inmunógeno e indicios de efecto en la evolución de los indicadores de progresión de la enfermedad en VIH/SIDA.
- El uso de la terapia antirretroviral podría esperarse que afecte la interpretación de las salidas de los estudios, por lo que debe predeterminarse los niveles de variación de la carga viral, para considerar adecuadamente su impacto en los resultados.
- Previo al inicio de los estudios fase IIb/III en SIDA se necesita información sobre: datos epidemiológicos recientes (Ej. seroincidencia, subtipos endémicos en VIH, indicadores de morbilidad, mortalidad, tratamientos disponibles), datos que sostengan inmunogenicidad, seguridad y evidencias de actividad del producto (bases para selección de la formulación propuesta incluyendo datos sobre el vector de la vacuna en el caso que proceda, dosis, esquema) y el razonamiento científico para conducción del ensayo.
- 5.9. Es importante durante la evaluación de eficacia del PI, la consideración apropiada de las variables de beneficio clínico, conjuntamente con la búsqueda de datos cuantitativos, cualitativos y de duración de la inmunogenicidad para lo cual debe definirse adecuadamente el tiempo de monitoreo, así como la expansión de la base de datos de seguridad.
- 5.10. Si el preparado vacunal estimula anticuerpos específicos, incluyendo CTL, se debe estudiar como reacciona contra el tumor o la cepa del virus según corresponda, teniendo en cuenta que subtipos o clases, así como las subpoblaciones linfoides, y patrón de citoquinas en función de las propiedades farmacológicas, con el objetivo de conocer la probabilidad de obtener una respuesta ampliamente protectora.
- 5.11. Es necesario el seguimiento de los individuos en el ensayo por períodos prolongados para determinar la progresión de la enfermedad, teniendo en cuenta el tiempo requerido para generar respuesta inmune celular, el grado de inmunocompetencia de los pacientes, criterios de respuesta establecidos.
- 5.12. El análisis estadístico del protocolo de los estudios confirmatorios debe incluir información prospectiva y detallada fundamentalmente de la variable principal y con estimaciones de eficacia con 95% de límites de confianza. Los resultados de estimación de eficacia de la variable principal, son de interés tanto por análisis por intención de tratar como por protocolo, siendo posible con este último identificar de manera prospectiva subgrupos homogéneos de pacientes que debido a factores biológicos deben responder de manera más efectiva al tratamiento propuesto.
- 5.13. Se reconoce la realización de estudios aleatorizados de fase II de manera cuidadosa y adecuadamente justificado. También la planificación de estudios combinados de fase II/III con diseños adaptativos, con flexibilidad en reclutamiento, esquema de tratamiento, u otros parámetros. El tamaño de la muestra debe adecuarse atendiendo a evidencias concretas en la marcha de los estudios, análisis de riesgo y con la utilización de métodos estadísticos apropiados (bayesianos y/o frecuentistas).

- 5.14. Las evidencias sólidas de actividad clínica en la fase exploratoria, es un requerimiento absoluto para progresar hacia estudios confirmatorios o de fase III. Ejemplos en el cáncer lo constituyen la remisión completa o al menos remisión parcial duradera y clínicamente relevante en un escenario de enfermedad avanzada o metastásica; las señales clínicamente relevantes de incremento del tiempo libre de eventos en escenario de adyuvancia, consolidación o enfermedad mínima residual.
- 5.15. Las variables y los criterios cuantitativos satisfactorios en estudios confirmatorios serán basados en evidencias sólidas obtenidas de los estudios más tempranos, serán consistentes con el incremento concomitante en los estándares de cuidado al paciente y uso de controles históricos adecuados. Esto debe reflejar la actualización o real conocimiento de las características biológicas de la enfermedad y los mecanismos puntuales de acción.
- 5.16. Las bases para la utilización de los diseños adaptativos serán objeto de análisis caso a caso acorde con las evidencias de toxicidad y actividad farmacológica del PI en los estudios exploratorios. Deberán tener como propósitos:
- En la fase II
- Mejorar la aleatorización para conocer sobre los aspectos de principal interés de la dosis de respuesta,
 - Caracterizar la toxicidad y respuesta de la dosis que será utilizada en la fase III,
 - Permitir la terminación temprana si la droga es ineficaz o demasiado tóxica.
- En la fase II/III
- Obtener monitoreo de datos de seguridad desde la fase II,
 - Tener mayor dosis en fase III, pero recortaría el número de grupos de estudio durante el ensayo.
- 6. Consideraciones sobre la población en estudio.**
- 6.1 Tener en consideración en las etapas más tempranas de estrategia de la evaluación de las vacunas terapéuticas, a los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, tratados previamente, refractarios a tratamiento y/o sin otras opciones terapéuticas.
- 6.2 Deben tenerse cuidado especial en la selección de los pacientes y escenario apropiado para obtención de beneficio con la evaluación de las vacunas, fundamentado en los resultados de estudios exploratorios y análisis pormenorizado de los aspectos que pueden afectar la respuesta potencial de la vacuna (Ejemplos: heterogenicidad de la población, estado de inmunocompromiso y de salud general de los pacientes, uso de biomarcadores de pronóstico, tiempo requerido para el desarrollo e impacto de la respuesta inmune inducida adecuadamente, influencia e interacciones con respecto a tratamientos convencionales y en investigación previos y/o concomitantes, entres otros).
- 6.3 Además debe considerarse la incorporación en el tiempo y secuencia de los diferentes tratamientos disponibles en el esquema de tratamiento con las vacunas, con el objetivo de optimizar la evaluación de seguridad y actividad biológica potencial de tales regímenes de tratamiento.
- 6.4 La definición apropiada de la población blanco, requiere de una amplia información de las características de los pacientes, que permita la identificación prospectiva de subgrupos homogéneos relevantes en base a determinados factores genéticos o biológicos sugestivos de correlación con los efectos clínicos (estadios de la enfermedad al diagnóstico, tipo histológico, tipo de HLA) y que deberán tenerse en cuenta en el diseño y análisis estadístico de los estudios.
- 6.5 Los ensayos clínicos en niños, de vacunas que también son evaluadas en adultos en indicaciones relacionadas, se realizarían una vez establecida de manera razonable la seguridad y estén disponibles datos favorables de actividad biológica de la vacuna.
- 6.6 En el caso de vacunas específicas para tumores pediátricos, en los que no es posible su evaluación en el adulto, los estudios de fase I en dicha población deben iniciarse tan pronto como sea posible en el proceso de desarrollo de las mismas.
- 6.7 Para el caso de los estudios en SIDA, es importante la evaluación de un número suficiente y/o representativo de poblaciones específicas de mujeres y minorías étnicas, lo cual se recomienda debe considerarse lo mas temprano posible durante el proceso de evaluación clínica de la vacuna, para crear las bases del diseño de los estudios de eficacia.
- 6.8 Para el caso de los estudios en SIDA, debe estudiarse la seguridad y eficacia en pacientes co-infectados con hepatitis B y C.
- 6.9 En la selección de los pacientes, es necesario tener en cuenta en los criterios diagnósticos, la determinación del cáncer mediante estudios histológicos/citológicos; y el uso de los criterios del Sistema de Clasificación del Centro para el Control de las Enfermedades (CDC Atlanta. 1993) y del algoritmo cubano para el diagnostico del paciente VIH/SIDA (Pautas cubanas para el tratamiento y manejo de los pacientes VIH/SIDA sometidos a Terapéutica Antirretroviral. 2003).
- 7. Consideraciones sobre la evaluación de efecto/eficacia (variables de respuesta en los ensayos clínicos con vacunas terapéuticas).**

Para la obtención del registro sanitario de este tipo de productos resulta esencial, la muestra de evidencias directas de beneficio clínico o mejoría de las variables subrogadas establecidas, como resultado de la evaluación de eficacia.

7.1 Cáncer. Se consideran 2 tipos de variables:

7.1.1 Variables de evidencia directa de beneficio clínico:

- a. Sobrevida global (SG): Constituye la variable más fiable, aceptada como "Gold Standard" para demostrar beneficio clínico en el tratamiento de esta indicación y debe ser evaluada en estudios controlados aleatorizados.

En los estudios de confirmación de eficacia generalmente es utilizada como variable primaria conjuntamente con la evaluación de SLE/SLP como variables secundarias y viceversa, debiendo existir en el diseño un balance entre la necesidad de un periodo de seguimiento razonable y la necesidad para una población de pacientes determinada con mas probabilidad de que responda al tratamiento. Generalmente se incluye como variable secundaria en los estudios exploratorios.

La evaluación de SG puede prestarse a confusiones por terapias subsecuentes y no siempre es una variable apropiada para demostración de beneficio en tratamientos iniciales de varios tipos de cáncer, ni en la evaluación en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad.

La estimación de los efectos del tratamiento en la sobrevida debe ser suficientemente precisa como para asegurar que no existen efectos negativos relevantes en esta variable. El incremento de esta variable debe formar parte del análisis riesgo beneficio para evaluación del beneficio clínico. Generalmente resulta consistente con los resultados de SLP y con el efecto del tratamiento en la sobrevida. Debe ser evaluada en la población por intención de tratar. La demostración estadísticamente significativa del incremento de sobrevida, con un perfil de toxicidad aceptable del PI se considera de relevancia clínica y habitualmente puede servir de soporte para el registro.

- b. Evaluación de síntomas/signos relacionados con el tumor: Entre las variables primarias de eficacia esta evaluación de síntomas/signos relacionados con el tumor, deben ser representativos de mejoría sintomática en los pacientes con esta indicación (Ej: aumento de peso corporal, disminución de la expansión del tumor, u otras).

Existen otras variables que son instrumentos complementarios como evaluación de capacidad funcional, calidad de vida global, sin embargo, sus evidencias suelen ser más representativas de baja toxicidad que de efectividad. A los efectos del Registro se considera esencial la

posibilidad de distinción entre la mejoría de los síntomas y la falta de toxicidad del PI. Otra variable a considerar es el tiempo a la progresión de los síntomas de cáncer.

Las principales desventajas del análisis de estas variables son:

- posibles pérdidas de pacientes en el tiempo a la progresión sintomática,
- evaluaciones parciales debido al cegaje de los estudios,
- posibles retrasos entre la progresión del tumor y la aparición de los síntomas,
- con frecuencia se inician otros tratamientos que pueden originar confusión en el análisis.

La evaluación exige adecuados procesos de selección y monitoreo de los pacientes y análisis categórico de la respuesta teniendo en cuenta su estado basal y discontinuación del tratamiento entre otros parámetros.

7.1.2 Variables subrogadas establecidas para evaluación del beneficio clínico:

Relacionadas con la respuesta antitumoral. El análisis de estas son particularmente útiles en estudios abiertos. Una característica importante de las vacunas terapéuticas a tener en cuenta en el análisis de estas variables, esta relacionado con su mecanismo de acción y el tiempo requerido para lograr una respuesta inmune efectiva y que se manifieste clínicamente su efecto, que implica generalmente que la respuesta antitumoral puede ocurrir sin reducción del tumor y los efectos del tratamiento pueden ser retardados en el tiempo, detectándose con frecuencia progresiones tumorales tempranas antes de regresiones tumorales eventuales.

- a. Sobrevida libre de enfermedad (SLE): Su mayor utilidad esta relacionada en la evaluación y definición de tratamientos adyuvantes después de concluida la cirugía o radioterapia y se considera también una variable importante cuando hay un porcentaje considerable de pacientes que logra respuesta completa con quimioterapia.

Constituye una variable importante donde la sobrevida debe ser prolongada. La SLE se evalúa en función de la magnitud del efecto, su relación riesgo beneficio, la enfermedad y los beneficios que representan a los tratamientos estándares.

- b. Sobrevida libre de progresión (SLP): Es la variable de mejor correlación con la sobrevida global. Se considera de mayor utilidad en escenario de enfermedad avanzada y metastásica.

La SLP asume las muertes de los pacientes que están relacionadas con la progresión del tumor el incremento del número de muertes tempranas, puede reducir la sensibilidad de los estudios con respecto a la definición

de actividad antitumoral. El análisis de esta variable puede reflejar crecimiento del tumor, y debe ser evaluado antes de la determinación del beneficio de sobrevida, el incremento de SLP dependerá de la magnitud de su efecto, teniendo en cuenta que en determinadas muestras de pacientes puede ser mayor que el efecto de sobrevida global, así como el análisis riesgo beneficio del nuevo tratamiento comparado con las terapias disponibles. Es considerada también entre las variables primarias útiles para evaluación y aprobación de tratamientos adyuvantes. Esta puede basarse en los criterios de RECIST u otros criterios apropiados y la metodología para su medición, evaluación y análisis

- c. **Tiempo a la progresión (TP):** En situaciones donde la mayoría de las muertes son no relacionadas con el cáncer, esta se puede considerar una variable aceptable para la evaluación del efecto del producto. Se considera una variable muy apropiada de evaluación de actividad antitumoral. Igualmente requiere que este documentado en el protocolo los criterios de progresión del tumor y la planificación de intervalos cortos en el seguimiento para evaluación del tumor.
- d. **Tiempo al fallo del tratamiento:** Esta no es una variable recomendada para medición del efecto pues no permite distinguir adecuadamente la eficacia de otras variables adicionales, como toxicidad, retiro del estudio, o intolerancia al tratamiento.
- e. **Nivel de respuesta objetiva (RO):** Habitualmente se mide la duración de la respuesta por evaluaciones radiológicas y examen físico, desde que se inicia hasta que es documentada la progresión. En su evaluación se considera la suma de respuesta parcial y respuesta completa, la enfermedad estable no debe ser un componente ya que puede ser reflejo de la historia natural de la enfermedad. Constituye una medida directa de actividad antitumoral o efecto terapéutico fundamentalmente de tratamientos citotóxicos, que generalmente es menos relevante en la evaluación de eficacia de vacunas en el tratamiento de tumores sólidos. Se evalúa mediante los criterios de la OMS o la clasificación dada por RECIST para la evolución de la respuesta antitumoral en tumores sólidos.

7.1.3 Para la evaluación de la respuesta de los preparados vacunales se deben emplear métodos validados para las mediciones de las lesiones dianas y la respuesta inmunológica frente al antígeno (seroconversión, subpoblaciones celulares, respuesta linfoproliferativa frente, patrón de citoquinas, según las características del PI).

7.2 Para el caso del VIH/SIDA:

- Se considera revelante la evaluación de factores de progresión de VIH en la respuesta clínica, inmunológica (CD4) y virológica.

- Para la evaluación de los eventos clínicos, se debe tener en cuenta los criterios de clasificación de la infección por VIH y definición de caso SIDA por el Centro para el Control de las Enfermedades (CDC Atlanta.1993).

- Las variables principales de eficacia mas frecuentes son la capacidad de protección contra la infección crónica, reducción de la progresión de la infección o enfermedad SIDA, y los niveles de infectividad, cuya evaluación puede ser a través de las variables de respuesta y/o marcadores subrogados.

- a. Magnitud de protección contra la infección comparando nivel de infección en vacunados y no vacunados. Importante la duración mínima de la protección que abordó la vacuna, lo que va a constituir el soporte para su uso en los programas de salud pública y está relacionado con el uso de los Booster.
- b. Nivel de ARN de VIH en plasma como medida de progresión de la infección y/o enfermedad,

Se tendrá en cuenta en su evaluación:

- la variación en el tiempo de la carga viral teniendo en cuenta los niveles basales antes de la administración (4 -6 meses antes),
- proporción de individuos con baja carga viral según niveles predefinidos luego de la intervención,
- tiempo de doblaje,
- tiempo en que se alcanza el equilibrio en los valores de carga viral luego de interrumpido el tratamiento, valor de la carga en el equilibrio y su relación con el valor basal para cada paciente entre otras variables recomendadas.

- c. Conteo de CD4 como medida de pronóstico.

d. Hallazgos de correlatos potenciales de protección inmune, como niveles de anticuerpos y linfocitos citotóxicos siguientes a la vacunación. Los correlatos deben ser útiles para interpretar ensayos clínicos con variables de respuesta inmune tales como los estudios puentes.

- e. Hallazgos clínicos de SIDA o mortalidad.

-Si se utiliza la carga viral como variable principal, debe considerarse la validación de los métodos de laboratorio, para su medición con n diferentes subtipos de VIH-1 y en diferentes poblaciones diana, así como, la realización de varias mediciones de la carga viral para determinar el "punto crítico" antes de iniciar el tratamiento.

-Entre los indicadores de la respuesta inmunológica se considera además del conteo de CD4, la respuesta de anticuerpos específicos y subclases de anticuerpos, variación de las subpoblaciones linfoides CD8, CD3, CD45 y NK, interleuquinas IL 2, IL 4, IL 10 e IFN γ , y evaluación de la

función T a través de la prueba de sensibilidad retardada contra tuberculina.

- Como parte del análisis de calidad de vida, se consideran la evaluación de la necesidad de tratamiento antirretroviral, control de peso corporal, presencia de enfermedades oportunistas menores o mayores, anemia, así como el comportamiento de parámetros de laboratorio clínico.

8. Consideraciones para evaluación de seguridad.

La evaluación de seguridad incluye la caracterización e identificación de eventos adversos relacionados, teniendo en cuenta los factores que pueden influenciar en la toxicidad (características del producto, su relación con la dosis, vía de administración, esquema de tratamiento como monoterapia o de combinaciones, tratamientos concomitantes, disfunción de órganos), evidencias de toxicidad subaguda y acumulativa en función de la acumulación de dosis en el órgano diana o función en estudio.

Para la misma se precisa de criterios de toxicidad predefinidos, eventos adversos locales y sistémicos, criterio de identificación y tiempo de duración de los mismos; en función de la cual se establecen la evaluación de la evolución de los parámetros de laboratorio (hematológicos, bioquímicos, orina) examen físico, estudios imagenológicos, ECG y cualquier otro que se considere apropiados.

Los eventos adversos deben ser evaluados en frecuencia, tiempo de inicio, duración, intensidad, seriedad, gravedad, conducta tomada y relación de causalidad, siguiendo los sistemas reconocidos para su evaluación (Ej: criterios de toxicidad de OMS, CTCAE, algoritmos de causalidad). Se recomienda consultar al respecto en la Reg. No. 45-2007 "Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos" del CECMED.

Se evaluarán las muertes ocurridas durante el estudio atendiendo a su posible relación con la administración del producto en estudio, incluyendo la autopsia siempre que sea posible.

La evaluación de riesgo sanitario de este tipo de productos debe ser evaluada mediante el algoritmo de evaluación de riesgo que aparece descrito en el Anexo No.7 de la Reg. 18-2007 "Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia".

9. Otras Consideraciones

- 9.1 En la Estrategia para el la autorización de Comercialización, en las indicaciones que clasifican como enfermedades debilitantes, con amenazas para la vida y con pocas opciones terapéuticas, se considerará

la solicitud de Registro Condicionado, acorde a lo establecido en las resoluciones vigentes.

- 9.2 Para la solicitud de Registro Sanitario Condicionado será imprescindible la presentación informes finales de estudios de fase II/III controlados, aleatorizados, con resultados favorables de seguridad y efecto terapéutico mostrado en el análisis de las variables principales o subrogadas, que permitan predecir el beneficio clínico de manera razonable.

- 9.3 Para el Registro Sanitario definitivo, las evidencias directa de eficacia clínica (beneficio clínico en Prolongación de sobrevida global, mejoría de síntomas, efecto favorables de las variables subrogadas establecidas y variables compuestas) tendrán que ser demostradas en estudios confirmatorios. Se tendrá en consideración la presentación de resultados de estudios de farmacovigilancia (Programa de Uso Expandido de Medicamentos no Autorizados (PUEM), estudios de utilización, Informes de Seguridad, u otros) y estudios internacionales, como aval de seguridad del producto.

- 9.4 Durante la etapa final del desarrollo clínico de las vacunas terapéuticas se puede solicitar al CECMED la aprobación de un PUEM con el fin de facilitar el acceso a nuevos fármacos en investigación o no registrados en el país, como opción de tratamiento de pacientes portadores de enfermedades para las cuales no existen alternativas terapéuticas, que no reúnen criterios para entrar en un ensayo clínico, sin embargo pueden beneficiarse con el tratamiento. Metodológicamente, el uso de estos programas no reemplaza los propósitos de investigación del ensayo clínico (evaluación de eficacia y seguridad de un producto) aunque permita coleccionar información que puede constituir un aval de seguridad del producto.

- 9.5 Por las características, novedad e importancia de las vacunas terapéuticas se considera en el proceso de evaluación de estos ensayos clínicos realizar un mecanismo acelerado, teniendo en cuenta el valor particular en la salud pública. Siempre tendrán menor periodo de evaluación que el resto de las solicitudes, dependiendo del grado de completamiento de la información.

- 9.6 Dada la novedad de la investigación clínica con vacunas terapéuticas y la rápida incorporación de nuevos criterios de evaluación que permiten un mejor conocimiento del impacto real en términos de eficacia de este tipo de fármacos esta guía debe ser sometida a evaluación cada 2 años para su enriquecimiento y perfeccionamiento.

10. Bibliografía

- Resolución 20/2000. Buenas Prácticas Clínicas. CECMED. 2000
- Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena

- Práctica Clínica. (BPC). Biomedical Systems. El medicamento I+D. Investigación Clínica N° 2. Barcelona. 1997.
- EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Clinical evaluation of New Vaccines. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London. 1998.
 - ICH. Harmonised Tripartite Guideline. General Considerations for Clinical Trials. Released for Consultation at Step 2 of the ICH Process on 7 November 1996 by the ICH Steering Committee.
 - Requisitos para Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. CECMED. 2000.
 - Regulación sobre los Requerimientos para Manejo y Uso de los productos en investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las partes. CECMED. 1999.
 - EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance. Evaluation of anticancer medicinal products in man, 2005.
 - FDA. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer drugs and Biologics, 2007.
 - WHO. Meeting National and Regional Frameworks to Support HIV Vaccine Development in Developing Countries. 2004.
 - The VIH/SIDA researches' orientation to the process of preparing a US FDA application for an investigational new drug (IND): what it is all about and how you start by preparing for your pre-IND meeting. Vaccine 20, 1261-1280, 2002.
 - Acceso futuro de vacunas de VIH Reporte de OMS-UNAIDS, Octubre 2000.
 - Scientific considerations for the regulation and clinical evaluation of HIV/AIDS preventive vaccines. WHO-UNAIDS report, AIDS, 16: W1-W11. 2002.
 - National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health. Clinical research on HIV vaccines. Overview. AIDSinfo. 2006
 - EMEA. Agencia Europea para la evaluación de productos farmacéuticos. Guía sobre desarrollo clínico de productos medicinales para el tratamiento de la infección por VIH. 2005.
 - FDA. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical. Considerations for Accelerated and Traditional Approval. 2002.
 - EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicines for Human Use. Guideline on Compassionate use of Medicinal Products, pursuant to article 83 of regulation (EC) No726/2004. London, 19 July 2007.
 - FDA. Federal Register/ Vol.71, No.240/ Thursday, December 14, 2006/Proposed Rules.
 - Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano,. CECMED. MINSAP. Cuba 2000
 - Requisitos para la Solicitud de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano, 5ta edición. CECMED. MINSAP. Cuba. 2000,
 - R. M. No. 14/2002 vigente para Registro Condicional en la actividad de medicamentos, productos biológicos y diagnosticadores .CECMED. MINSAP. Cuba 2002,
 - R. M. No. 46/2003 vigente con medidas complementarias para aplicación adecuada de Registro Condicional en la actividad de medicamentos y productos biológicos .CECMED. MINSAP. Cuba. 2003.
 - Chang M. Adaptive Design for Clinical Trials. Invited paper for International Symposium on applied stochastic Models and Data Analysis, France 2005, 1252-1261. <http://asmda2005.enst-bretagne.fr/IMG/pdf/proceedings/1251.pdf>
 - Gottlieb S. Conference on Adaptive Trial Design, Washington, FDA. 2006,
 - Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design, 2007,

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmmed@cecmmed.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la
Calidad de los Medicamentos.

CECMED