

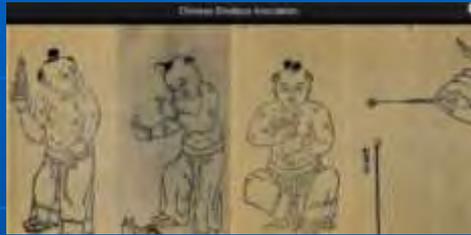
# **Como se desarrolla una nueva vacuna ?**

**Presentado por  
Fabio Liévano, MD.**

**Almería, Octubre 2, 2012**

# Historia de las Vacunas

- <http://www.historyofvaccines.org/activities>



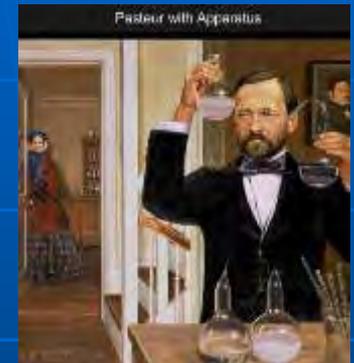
Variolacion 1000 AC-China



Siglo XVII-Europa



1794-Jenner



1852-Pasteur

# Objetivos de la sesión

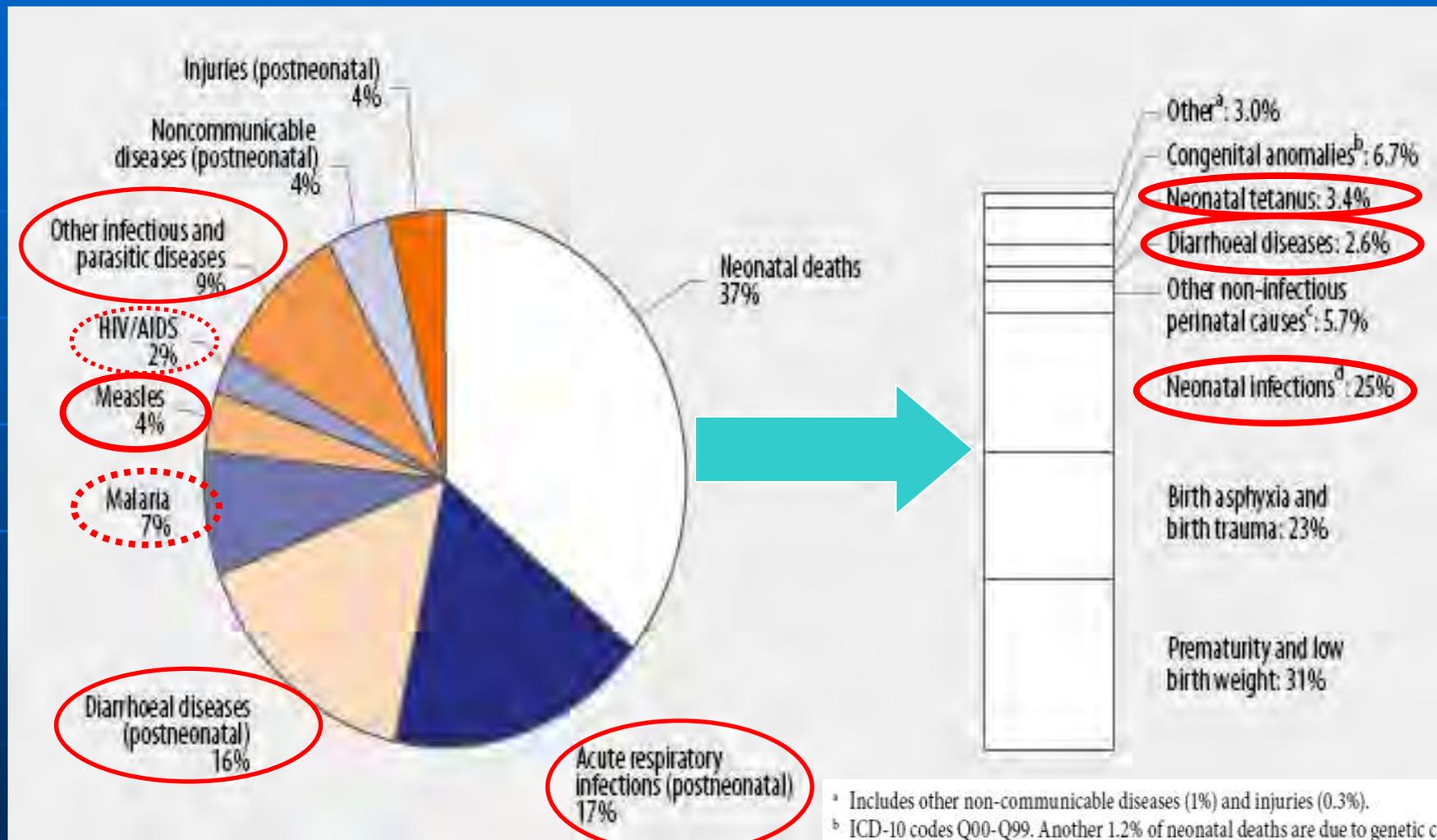
- Significancia del desarrollo de nuevas vacunas
- Descubrimiento de nuevas vacunas en el siglo XXI
  - Diseño de antígenos
  - Diferentes plataformas usadas para estimular el sistema inmunológico
  - Identificación y caracterización de antígenos
- Retos para el desarrollo de vacunas durante la Fase II y III
  - Immunogenicidad vs. criterios de valoración clínica
  - Uso de antígenos claves específicos ligados al agente patógeno
  - No correspondencia entre patrones de inmunidad y protección
  - Uso y aceptabilidad de nuevos adyuvantes
  - Evaluación de eventos adversos raros con vacunas profilácticas

# **I. Significancia del desarrollo de nuevas vacunas**

# Impacto y Retos

- Las vacunas tienen un impacto profundo en salud pública
  - Contribuyeron al aumento de la esperanza de vida en el siglo pasado
  - Erradicaron, eliminaron, o considerablemente disminuyeron la incidencia de enfermedades prevenibles por vacunas (ej; viruela, sarampión, paperas, rubéola, polio, neumococo invasivo)
  - Prevención de enfermedades potencialmente mortales (ejemplo; vacuna VPH)
- Retos pendientes para necesidades específicas de la salud
  - Poblaciones específicas (ej; tercera edad)
  - Enfermedades específicas (ej; RSV, VIH, HCV, Dengue)
  - Cantidades limitadas (ej; pandemia de influenza)
  - Diseño y selección de antígenos para evaluar la eficacia de la vacuna

# Causas de Mortalidad Global en Niños Menores de 5 Años, 2004



Total = 10.4 millones Tomado del OMS, 2004

<sup>a</sup> Includes other non-communicable diseases (1%) and injuries (0.3%).  
<sup>b</sup> ICD-10 codes Q00-Q99. Another 1.2% of neonatal deaths are due to genetic conditions classified elsewhere.  
<sup>c</sup> Other non-infectious causes arising in the perinatal period.  
<sup>d</sup> Includes all neonatal infections except diarrhoeal diseases and neonatal tetanus.

# Causas de Mortalidad Global en Niños Menores de 5 Años, 2010

Major causes of death in neonates and children under five in the world - 2010 (neonatal deaths are 40% of total)

	Deaths of children under five	Neonatal deaths
Pneumonia	14%	4%
Preterm birth complications		14%
Diarrhoea	10%	1%
Birth asphyxia		9%
Malaria	7%	
Neonatal sepsis		6%
Injuries	5%	
Noncommunicable diseases	4%	
Congenital abnormalities		3%
HIV/AIDS	2%	
Measles	1%	
Neonatal tetanus		1%
Other conditions	16%	2%

Total = 7.6 millones

Tomado del OMS, 2012

# Nuevas Vacunas...Contra Que?

- Patógenos que requieren inmunidad específica
  - RSV, Dengue, Estreptococo del Group A
- Parásitos eucariotas que requieren respuesta inmunitaria compleja y a varios niveles (ej; parasito de la malaria)
- Micobacterias
- Virus altamente variables que evaden/incapacitan la respuesta inmunitaria
  - HCV, HIV
- Virus con epidemiología impredecible o cambiante (ej; SARS)
- Patógenos que solo disponen de un tiempo mínimo para vacunar
  - Subtipos de influenza con potencial pandémico

# Barreras Potenciales al desarrollo de Nuevas Vacunas

- Culturales:
  - Aceptación de la vacuna (debido a razones religiosas o éticas)
- Técnicas:
  - Descubrimiento del antígeno óptimo y apropiado
  - Proceso de manufactura a gran escala
- Económicas:
  - Costo del desarrollo de la vacuna en relación con ganancias potenciales (ej: poblaciones especiales)
  - Acceso limitado de la vacuna en todo el mundo
- Regulatorias:
  - Prohibición de productos (ej; ciertos materiales derivados de animales)
  - Falta de correlación entre inmunidad y protección contra la enfermedad
  - Posibilidad de efectuar un ensayo clínico en áreas de poca incidencia
- Legales:
  - Derechos de propiedad intelectual
  - Litigios asociados con eventos adversos a las vacunas

# **II. Descubrimiento de nuevas vacunas en el siglo XXI**

# Diseño de Antígenos

## Método Tradicional

- Atenuación o inactivación
  - Pasteur descubrió el efecto atenuador de exponer los patógenos al aire, químicos o en otro huésped (siglo XIX).
  - Con el desarrollo de cultivos en vitro en 1940
    - Seleccionar mutantes al azar
    - Adaptando su crecimiento a bajas temperaturas
    - Mutación por químicos para inhibir crecimiento
    - Induciendo inhabilidad para sintetizar proteínas
  - Algunos bacterias y virus mantienen virulencia e inmunogenicidad aun muertos
  - Inactivando los microorganismos purificando sub-unidades mas pequeñas del mismo

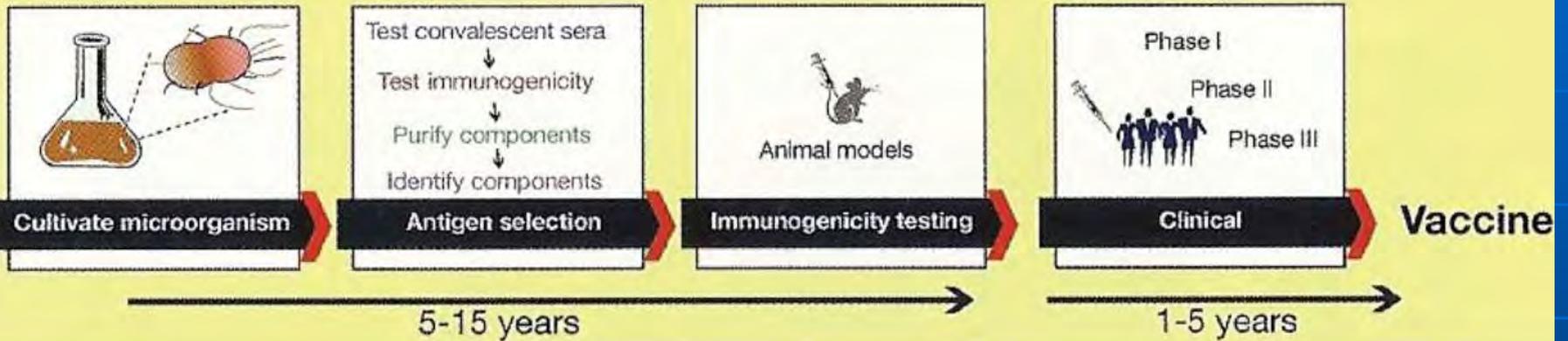
# Diseño de Antígenos

## Método Tradicional- Limitaciones

- Algunos microorganismos son difíciles de cultivar en vitro
- En estas situaciones la producción de vacunas atenuadas, inactivadas o a partir de subunidades es impracticable

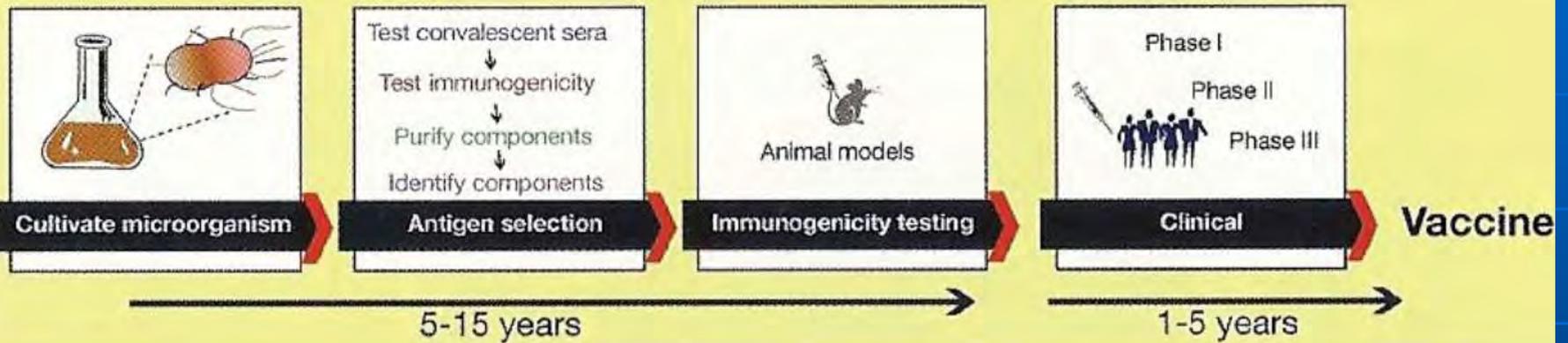
# Método Tradicional vs. Método “En Reversa”

## Conventional vaccinology

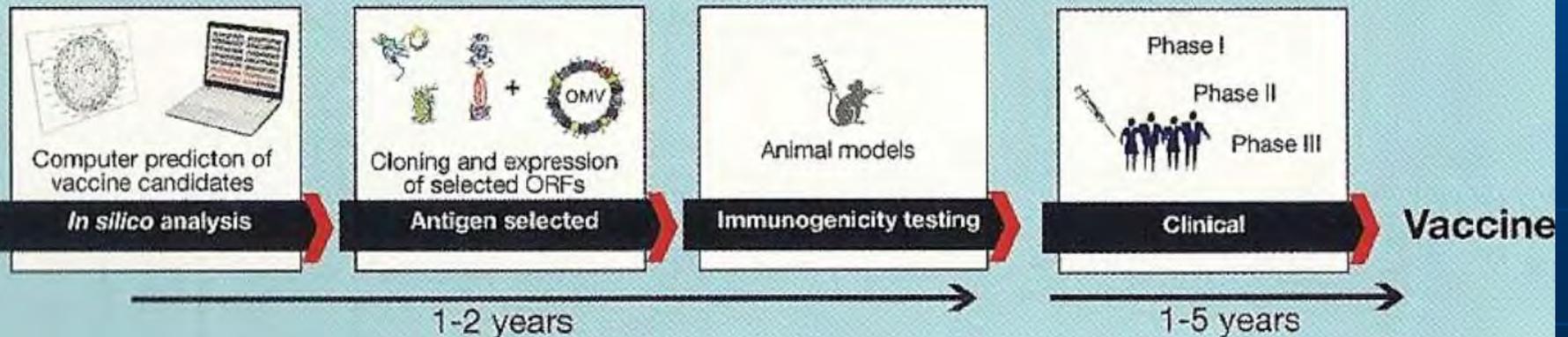


# Método Tradicional vs. Método “En Reversa”

## Conventional vaccinology



## Reverse vaccinology



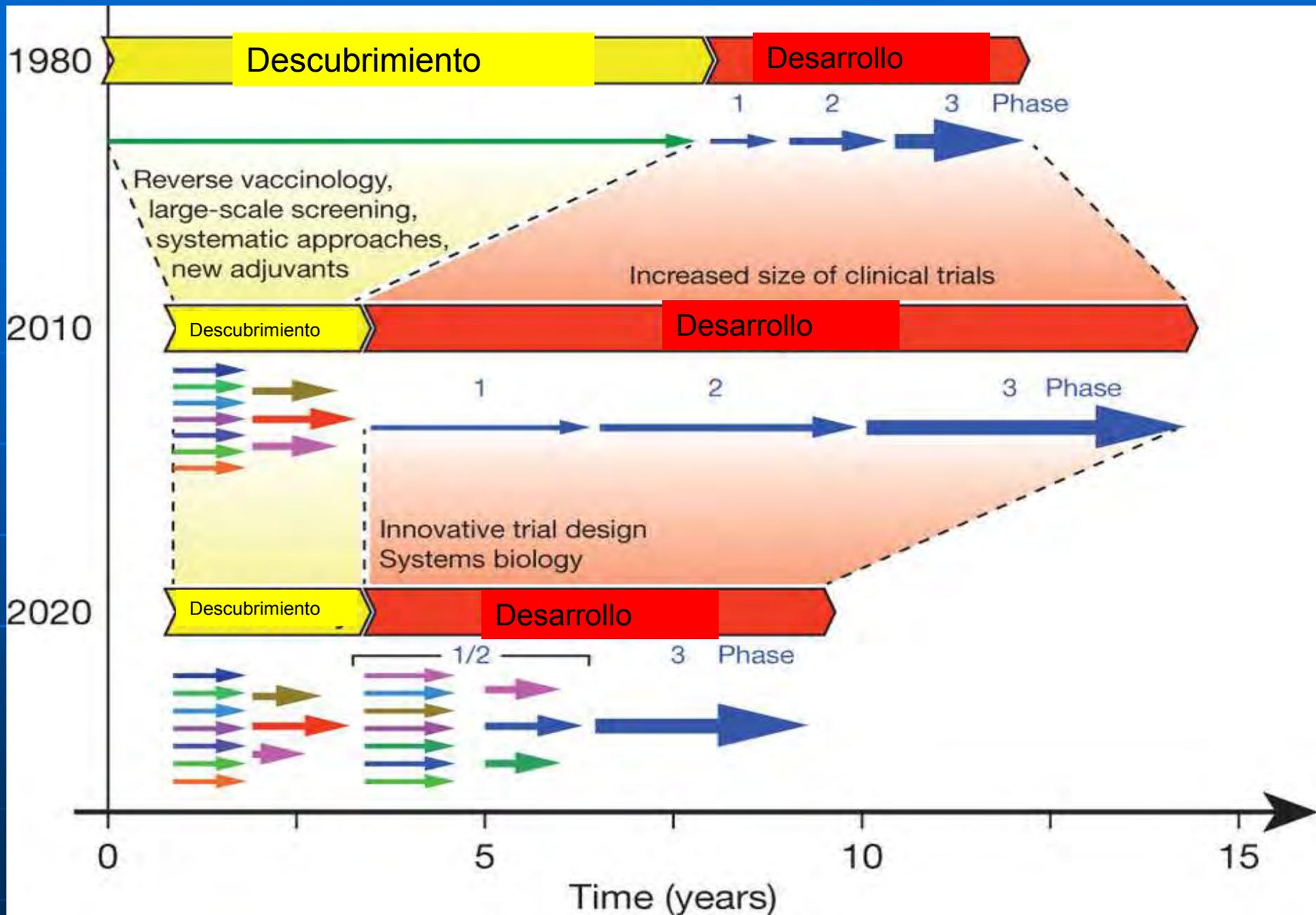
# Tiempo Proyectado Desde el Desarrollo Hasta Aprobación de una Vacuna contra Rotavirus



5 to 7 years	4 years	3 years	1 year	TOTAL
[Red bar]				12 to 14
	[Red bar]			8
		[Red bar]		4
			[Red bar]	1

Cortesía de Georges Thiry, PATH

*Rotavirus International Meeting, Johannesburgo, SRA, Agosto 2010*



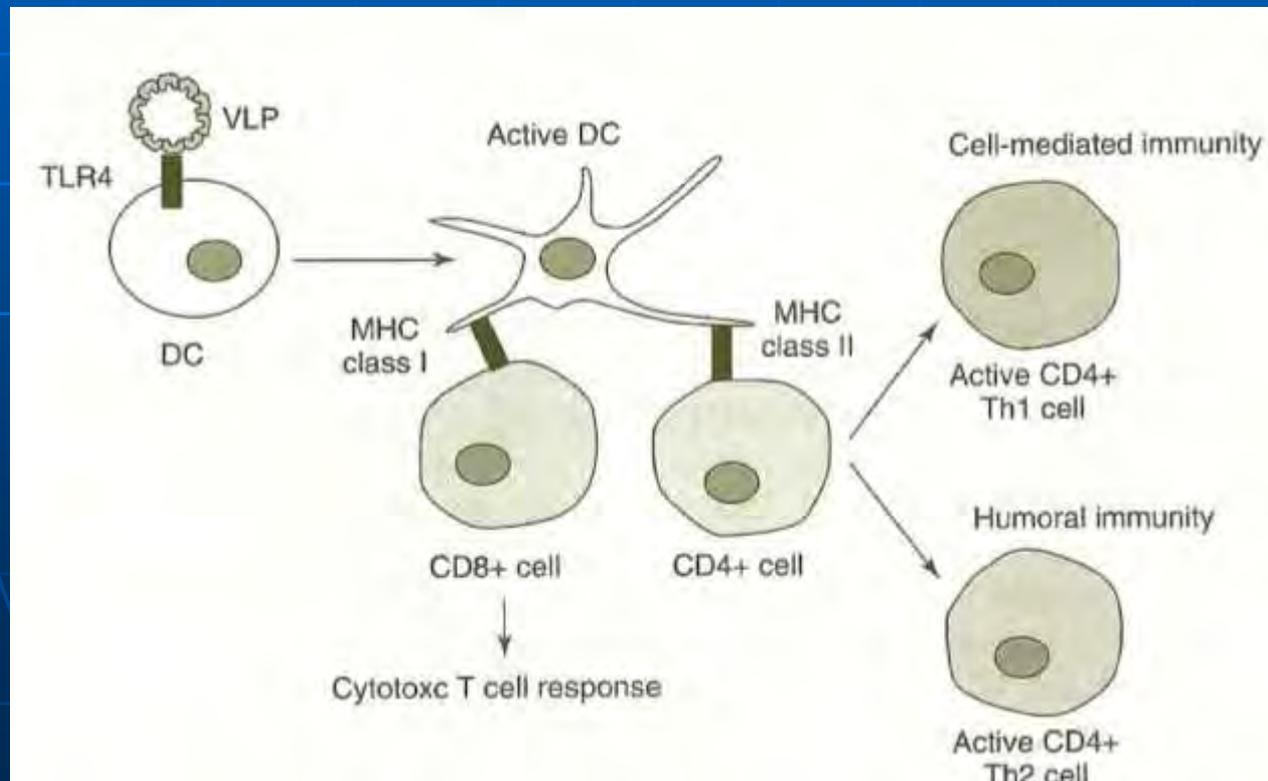
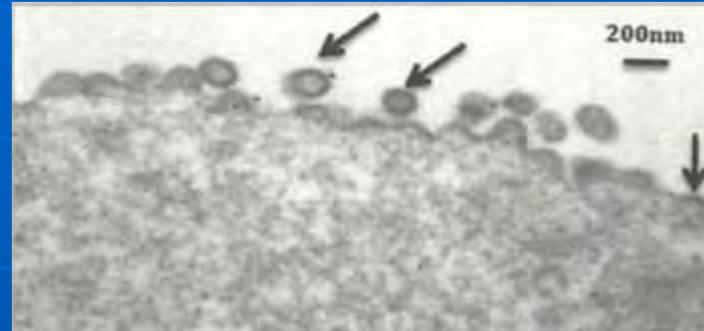
# Diseño de Antígenos-En Reversa

- Primer paso es identificar un numero alto de genes que puedan ser clonados y expresados
- Una vez purificados las proteínas recombinantes se utilizan para inmunizar animales (ratones)
- El suero post-inmunización es analizado para verificar la localización e inmunogenicidad de cada polipéptido y se comparan con los pronósticos de los modelos computacionales
- El suero de inmunidad es luego probado en otro modelo animal en el cual la protección es dependiente de los mismos mecanismos que en los humanos

# Diferentes Plataformas - Partículas Semejantes a Virus\*

- Ventajas
  - Fáciles de producir
  - No son infecciosas
  - Parecen al virus nativo
  - Puede ser administrados por vía parenteral o por vía mucosa
  - Inducen inmunidad celular y humoral
- Limitaciones
  - Podrían revertir para ser non-atenuadas y causar enfermedad
  - Podrían ser menos inmunogénicas
  - Requieren múltiples dosis
  - Requieren adyuvantes

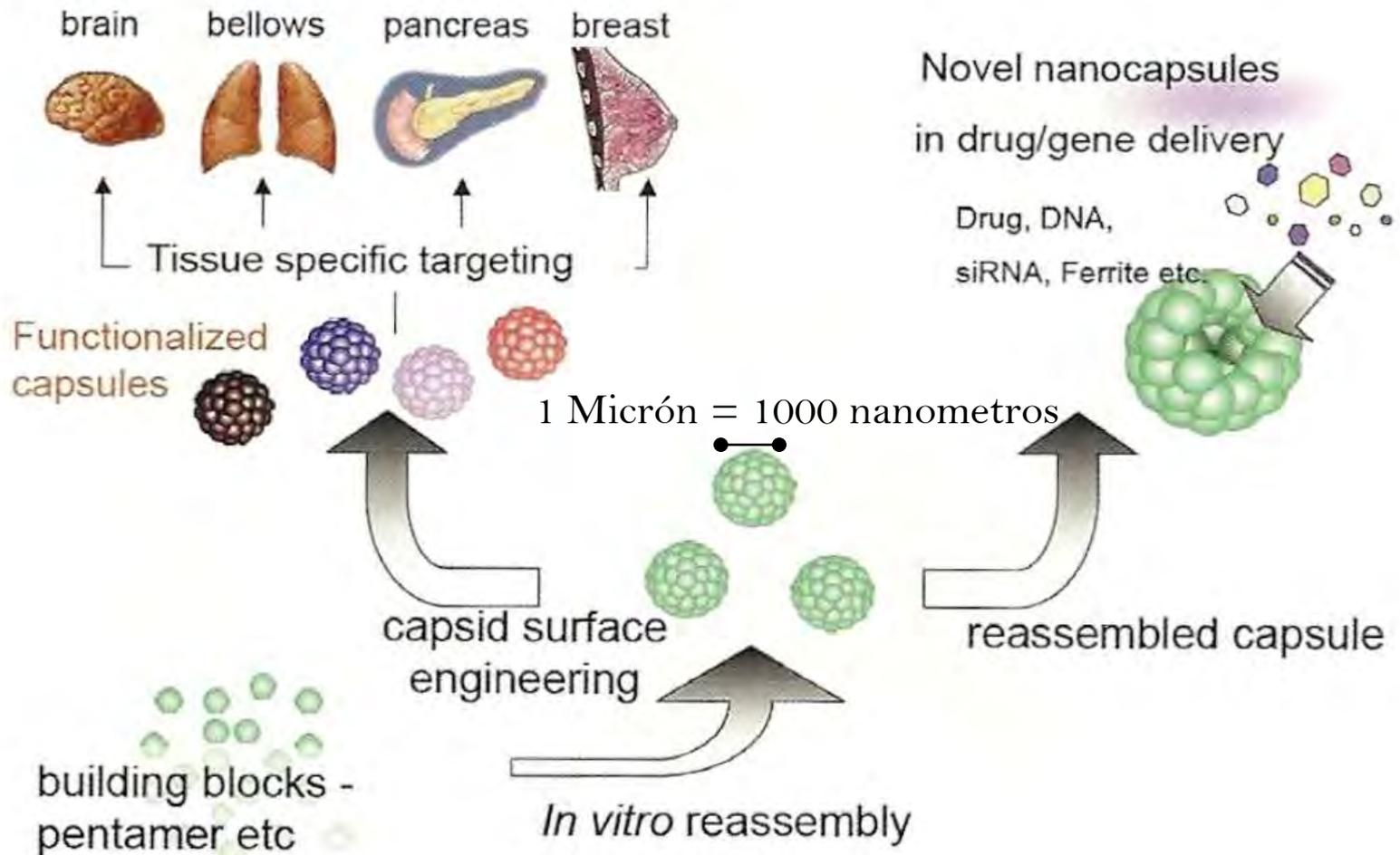
# Partículas semejantes a virus



# Diferentes Plataformas- Nanocápsulas

- Un problema de las partículas semejantes a virus es que los epítopes de estas partículas son muy pequeñas (200 nanómetros) como para acomodar allí antígenos mas grandes como los de la capsula del HIV o influenza.
- Nanocápsulas (que son 5 + veces mas grandes que las partículas) pueden ser usadas para el almacenamiento y transporte de medicinas, polímeros de DNA/ RNA, y proteínas.
- Estas partículas deben ser por lo tanto biodegradables ya que podrían ser toxicas

# Nanocápsulas



1 Milimetro = 1000 micrones

# Caracterización de Antígenos

- La caracterización de antígenos es basada en la necesidades y aplicaciones de la nueva vacuna
- Define la identidad e integridad estructural de los componentes y antígenos
- Algunos antígenos son mas estables que otros
- Pruebas biofísicas son mas rápidas, precisas, menos complicadas que pruebas inmunológicas ej; vacunas para influenza pandémica
  - Espectrometría

**III. Retos Para el  
Desarrollo de Vacunas  
Durante las  
Fases Clínicas II y III**

# Selección de Criterios de Valoración Clínica Vs. Inmunológica para Nuevas Vacunas

## Clínicos: Enfermedad o Infección

- La vacuna candidata sea la primera para esta indicación o la primera en clase
- La incidencia de la enfermedad es lo suficientemente alta para ser evaluada en estudios clínicos en Fase II y/o Fase III (ej; RSV)
- Disponibilidad de herramientas de diagnóstico: definición del cuadro clínico y/o el test de laboratorio (ej; virus de la Influenza)
- La infección puede terminar rápidamente en la muerte del paciente (ej; Ébola)

## Criterios de Immunogenicidad

- Tiempo prolongado entre infección y desarrollo de la enfermedad (ej; Hep B)
- Baja incidencia de la enfermedad (ej; meningococo invasivo)
- Existencia de co-relación entre marcadores de protección
- Existencia de vacuna ya licenciada con eficacia probada y/o mecanismo de acción (bio-marcador disponible) que puede ser usado como comparador durante el desarrollo de la vacuna

# Criterios de Immunogenicidad

## *Variables de Correlación y Marcadores*

- Importante identificar marcadores inmunológicos que puedan co-relacionar con protección de la infección o enfermedad.
- Estudios para el desarrollo, evaluación y utilización de las vacunas:
  - Trabajo Preclínico: Selección del antígeno, número de dosis, forma de administración y cobertura de vacunación posible.
  - Estudios clínicos en humanos: Selección de la potencia óptima de la vacuna y la expiración de esa potencia, régimen de dosis, uso con otros productos biológicos, criterios de valoración clínica cuando la incidencia de la enfermedad es muy baja y estudios clínicos no son prácticos o posibles.
  - Estudios después del lanzamiento: Generalización a poblaciones no incluidas durante la fase del desarrollo clínico.
- Se debe tener en cuenta controversias en la literatura acerca de las definiciones y metodologías para la evaluación cuantitativa.
- La interpretación de estas variables puede ser diferente para diferentes investigadores.

# Variables de Correlación vs. Substitución

## Que Significan Para el Bio-Estadístico?

Termino	Definición	Clase de estudio	Métodos Analíticos
Correlación del Riesgo	Una medida inmunológica que se correlaciona con una incidencia o un criterio de valoración clínica para evaluar la eficacia de la vacuna	Estudio de eficacia o un Estudio Observacional	Modelos de Regresión
Substitución de Protección Nivel 1	Una medida inmunológica que se correlaciona con la eficacia vacunal pre-establecida en los estudios iniciales		
Substitución de Protección Nivel 1	La relación entre la inmunidad y el riesgo que el criterio de valoración sea el mismo en vacunados y no-vacunados	Estudio amplio y simple de eficacia	Modelos Estadísticos
Substitución de Protección Nivel 1	(1) Sujetos con ausente/bajo efectos de vacunación, no eficacia de la vacuna y (2) alta respuesta a la vacuna con una eficacia adecuada	Estudio amplio y simple de eficacia	Modelos Estadísticos
Substitución de Protección Nivel 2	Una medida inmunológica del Nivel 1 y que es predictiva de la eficacia vacunal en diferentes circunstancias (ej. poblaciones, lotes de	Múltiples estudios de eficacia y post	Meta-análisis

# Variables de Correlación vs. Substitución

## *Que Significan Para el Clínico?*

<u>Termino</u>	<u>Definición</u>
■ Correlación	Una respuesta inmunitaria que es responsable y esta estadísticamente interrelacionada con protección
■ Correlación Absoluta	Un nivel específico de respuesta inmunitaria altamente correlacionada con protección; el umbral
■ Correlación Relativa	Un nivel de respuesta inmunitaria variable y correlacionada con protección
■ Co-correlacionado	Uno, dos, o mas factores que correlacionan con protección alternativa; puede ser en forma aditiva o sinérgica
■ Substitución	Es una respuesta inmunitaria que substituye por

# Ejemplos de valores de correlación y valores sustitutos de protección en vacunación

Vaccine	Test	Level required
Anthrax	Toxin neutralization	1,000 IU/ml
Diphtheria	Toxin neutralization	0.01–0.1 IU/ml
Hepatitis A	ELISA	10 mIU/ml
Hepatitis B	ELISA	10 mIU/ml
Hib polysaccharides	ELISA	1 µg/ml
Hib conjugate	ELISA	0.15 µg/ml
Human papillomavirus	ELISA	ND <sup>b</sup>
Influenza	HAI	1/40 dilution
Japanese encephalitis	Neutralization	1/10 dilution
Lyme disease	ELISA	1,100 EIA U/ml
Measles	Microneutralization	120 mIU/ml
Meningococcal	Bactericidal	1/4 (human complement)
Mumps	Neutralization?	ND
Pertussis	ELISA (toxin)	5 units
Pneumococcus	ELISA; opsonophagocytosis	0.20–0.35 µg/ml (for children); 1/8 dilution
Polio	Neutralization	1/4–1/8 dilution
Rabies	Neutralization	0.5 IU/ml
Rotavirus	Serum IgA	ND
Rubella	Immunoprecipitation	10–15 mIU/ml
Tetanus	Toxin neutralization	0.1 IU/ml
Smallpox	Neutralization	1/20
Tick-borne encephalitis	ELISA	125 IU/ml
Tuberculosis	Interferon	ND
Varicella	FAMA gp ELISA	≥1/64 dilution; ≥5 IU/ml
Yellow fever	Neutralization	1/5
Zoster	CD4 <sup>+</sup> cell; lymphoproliferation	ND

<sup>a</sup> Also see the text.

<sup>b</sup> ND, not defined.

# Adyuvantes de Vacunas

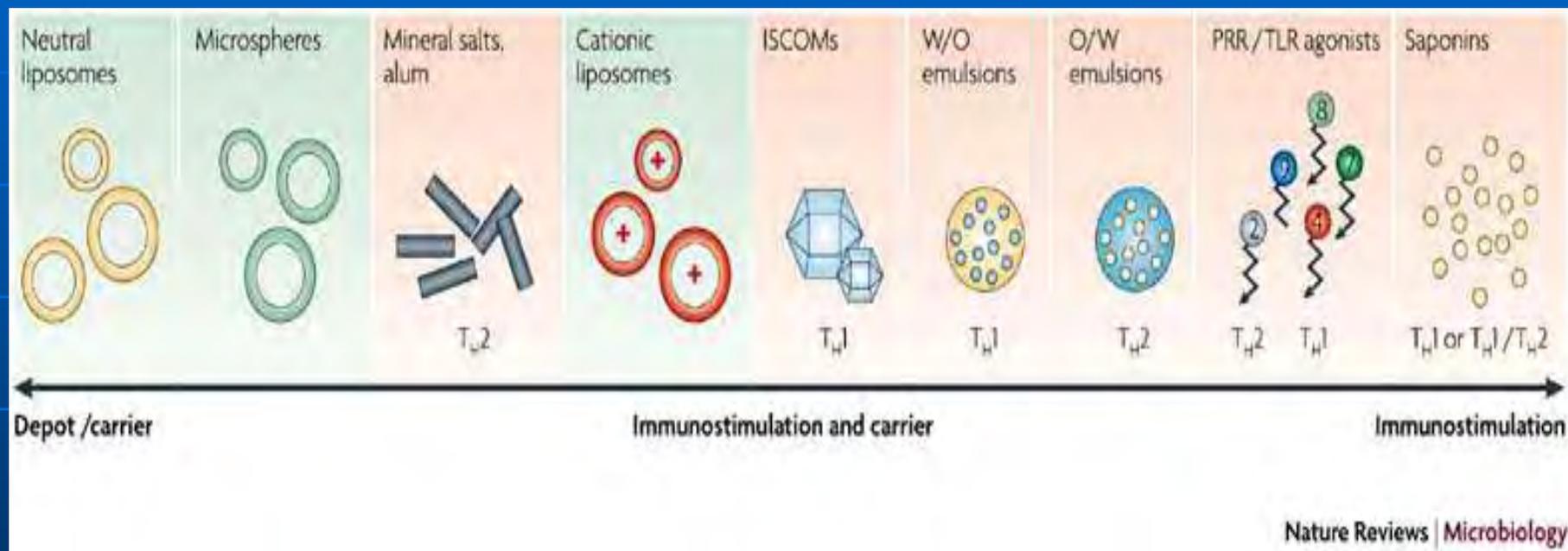
Componentes usados para aumentar la respuesta inmunitaria al antígeno

- Varios adyuvantes han sido evaluados en estudios preclínicos en animales pero pocos han sido licenciados y usados en humanos
  - Sales de Aluminio: Adyuvantes más usados [ $\text{AlPO}_4$  o  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ]
  - Emulsiones: Aceite en agua (MF59, AS03)
  - Saponificantes: QS21, ISCOMs<sup>®</sup>/ISCOMATRIX<sup>®</sup>
  - Agentes Inmuno-estimuladores (CpG, LPS, y otros TLRs)
- Modo de acción posible
  - Prolongan la exposición al antígeno/ aumenta la cantidad del antígeno para ser captado por las células inmunes especializadas en el sitio de administración.
  - Directamente o indirectamente atraen ambos antígenos; específico/inespecífico
- Gran resistencia por parte de agencias regulatorias al uso de nuevos adyuvantes
  - Estudios preclínicos no siempre excluyen riesgos potenciales (eventos raros)
  - Consideraciones de riesgo/beneficio en sujetos sanos
  - Falta de conocimientos sobre los efectos o riesgos a largo término
  - Faltan datos adecuados (poblacionales) sobre la incidencia y prevalencia de condiciones (ej: enfermedades autoinmunes) estratificados por edad y sexo

# Porque se necesitan Nuevos Adyuvantes?

- Identificar el adyuvante para un antígeno para mejorar la inmunidad y/o reducir la cantidad de antígeno de la vacuna es importante en estas condiciones:
  - Cáncer
  - Influenza en la tercera edad
  - Influenza Pandémica
  - Tuberculosis
  - Malaria
- Mejorar la respuesta (humoral y celular, Th1, CD8)
- Persistencia de protección a Largo-termino
  - Respuesta inmunitaria mas alta
  - Memoria inmunológica mejorada
- Mejorar la inmunidad debilitada
  - Inmunosupresion (cáncer)
  - Inmunosenescencia (tercera edad)

# Tipos de Adyuvantes y Efectos al Sistema Inmunitario



Guy Nat Rev Microbiol 5:505, 2007

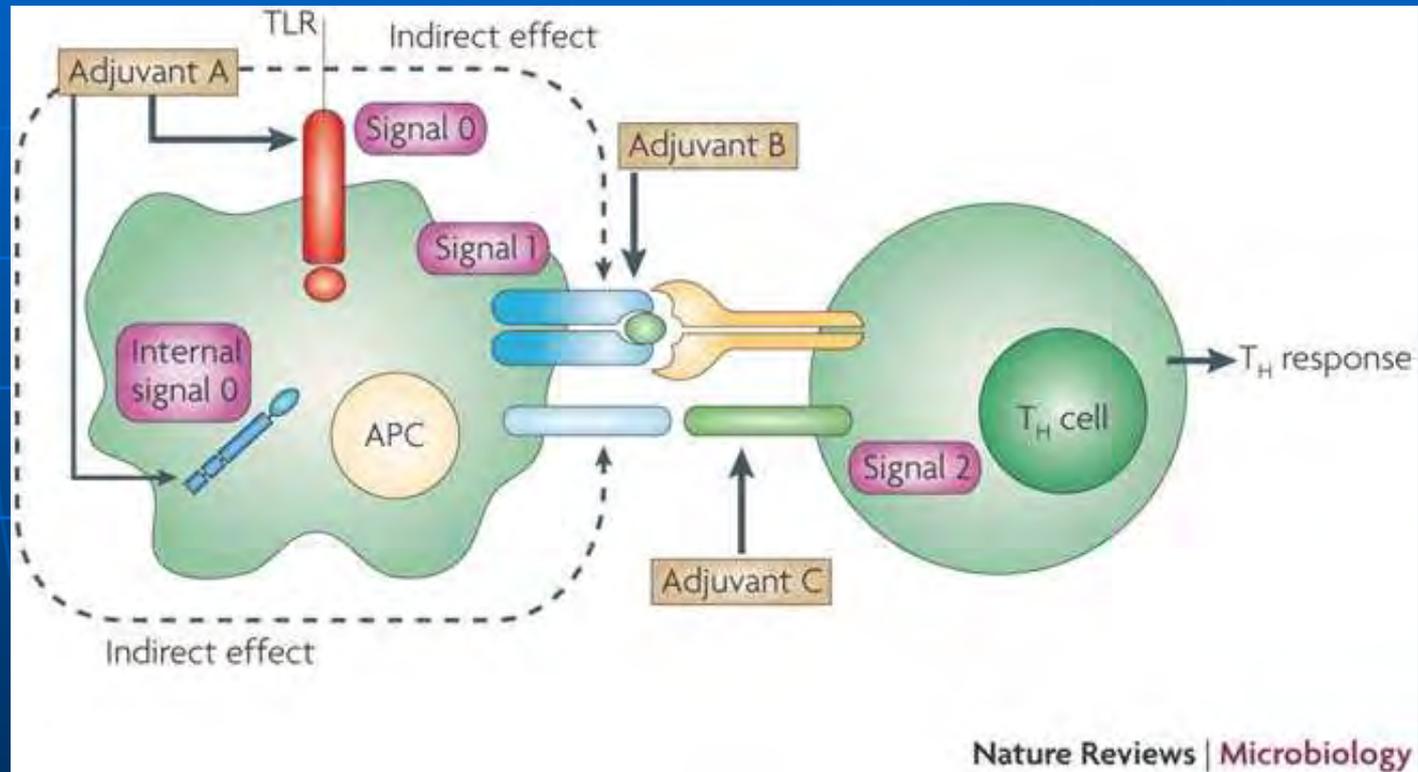
# Beneficios Potenciales de los Adyuvantes

- Aumentan al máximo la respuesta inmune al antígeno específico
- Alteran el balance de la respuesta inmune hacia un lado del sistema inmunitario (humoral vs. mediado por células inmunitarias; Th1/Th2)
- Reducen el monto de antígeno necesario para alcanzar la respuesta óptima de antígeno específico
- Inducen una respuesta inmune más rápida (menos dosis)
- Inducen una respuesta inmune más amplia (más variantes/serotipos)

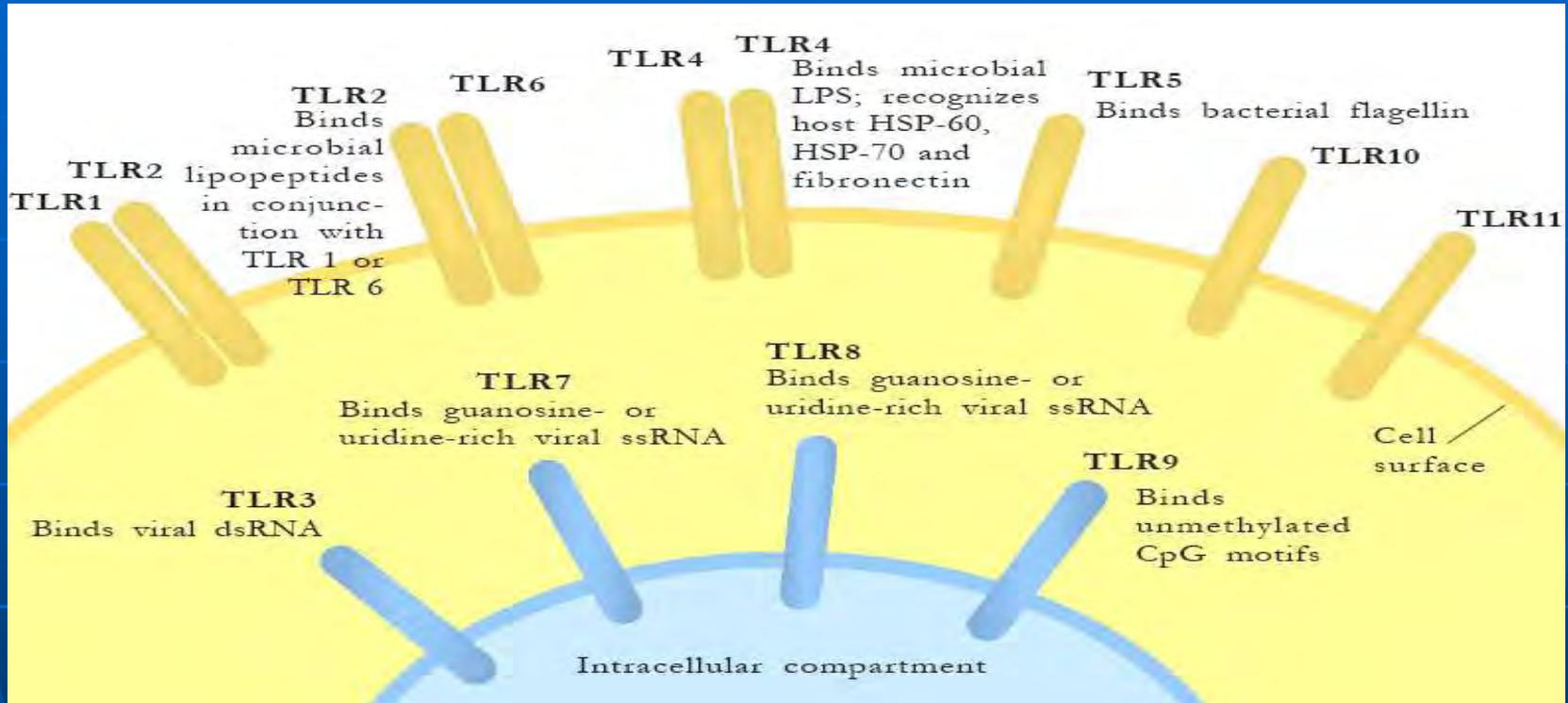
# Propiedades Deseadas de los Adyuvantes

- Idealmente deben ser no-tóxicos, no pirogénicos, tengan una toxicidad mínima a la dosis requerida para ser efectivos
- Puedan ser usado con una variedad de antígenos
- Estimulen una respuesta humoral y/o de células T inmunitarias
- Faciliten una buena memoria inmunitaria o de largo termino
- No induzcan autoinmunidad
- No sean mutagénicos, carcinogénicos, o teratogénicos
- Sean estables a un rango amplio de cambios en tiempo, temperatura, y pH

# Adyuvantes: Mecanismo de Acción

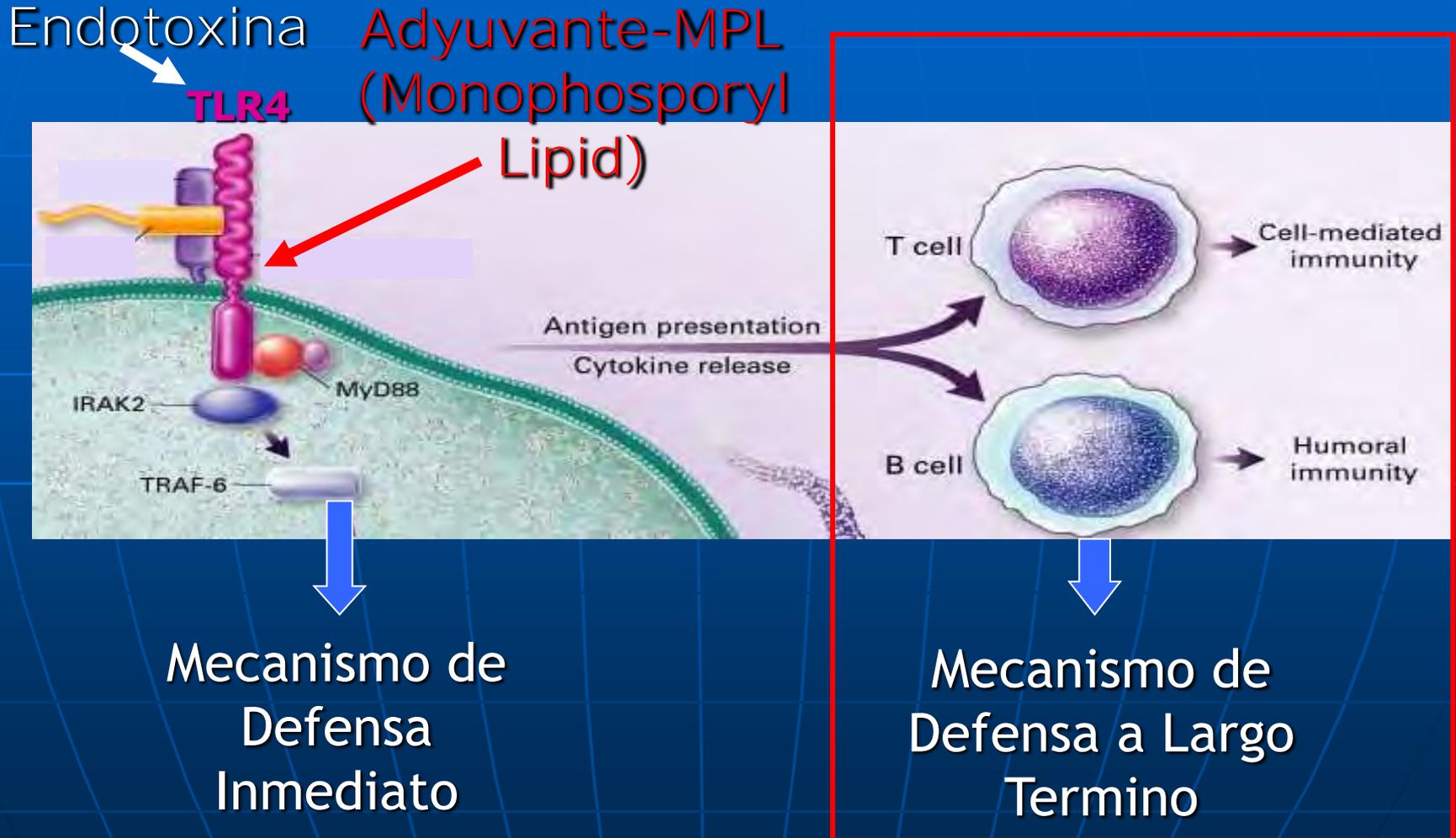


# Adyuvantes



Los receptores (Toll-Like Receptor) TLR tipo I son proteínas que están involucradas en la inmunidad natural. Se han descubierto 12 tipos. Se clasifican según su posición en la membrana celular o dentro de ella. Algunos pueden inducir el interferón Tipo I. TLRs pueden trabajar en equipo para reconocer diferentes patógenos.

# Interrelación Entre La Inmunidad Innata y la Inmunidad Adaptativa



# Fases Secuenciales de Estudios Clínicos para el Desarrollo de Vacunas

## ■ Fase I

- Evaluación enfocada en el riesgo (+ inmunogenicidad) de la vacuna candidata en docenas de voluntarios sanos (y a bajo riesgo de la enfermedad)
- Podría incluir estudios evaluando diferentes niveles de dosis y/o regimenes

## ■ Fase II

- Evaluación del riesgo e inmunogenicidad en cientos de voluntarios.
- Podría servir para probar el concepto de la nueva vacuna (Fase IIb)
- Incluye pruebas de validación para uso in estudios en Fase III

## ■ Fase III

- Provee evidencia estadística del riesgo y eficacia de la vacuna candidata en la población objetivo (miles de sujetos)
- Uso de criterios de valoración clínica y/o marcadores inmunológicos aprobados (que son correlacionados con protección inmunológica)
- Demuestra la efectividad de la vacuna de varios lotes de origen y el uso concomitante con otras vacunas

## ■ Fase IV

- Confirma la efectividad de la vacuna y el perfil de seguridad

# Problemas Logísticos/Operacionales Relacionados a los Estudios Clínicos

En la Fase II y III del programa

- Selección de la población objetivo
  - Racional sobre las características de la población objetivo
  - Criterios de inclusión y exclusión
  - Distribución de los sujetos para el estudio por región/país
  - Lugar del estudio y número de sitios para el estudio
  
- Reclutamiento y retención de los sujetos para el estudio
  - Entender los objetivos del estudio y procedimientos por parte de investigadores
  - Beneficio para los sujetos en el estudio
  - Tiempo necesario para el reclutamiento de los sujetos del estudio y la terminación de todos los procedimientos
  
- Recolección de datos en una forma consistente
  
- Envío, almacenamiento y manejo de las vacunas.
- Recolección, envío, almacenamiento y retención de las muestras del estudio.
- Evaluación pronta de las muestras clínicas

# Planificación de la Fase II

## “Prueba del Concepto”

- La seguridad y el riesgo fueron aceptables en los estudios de Fase I. Así como el nivel de dosis, régimen, y ruta de administración.
- El diseño del estudio es aceptable basado en la indicación que se busca
- Los sujetos seleccionados representan la población objetivo para la Fase III y la indicación primaria de la vacuna. Podría ser un estudio internacional.
- Los criterios de valoración clínica se basan en la indicación clínica mas importante de la eficacia vacunal y/o el uso de un marcador de protección que puede ser correlacionado o sustituto:
  - El criterio es apoyado por evidencia epidemiológica o datos de incidencia y una muestra representativa durante Fase II y posteriores.
  - El criterio de inmunogenicidad se basa el uso de estudios clínicos confiables, reproducibles, robustos, y altamente sensitivos y específicos (con un numero suficiente de controles + y -).
  - El uso de un marcador sustituto solo si demuestra que se correlaciona con el marcador biológico indicativo de protección, si incidencia de enfermedad es muy baja.

# Resultados Esperados de los Estudios en Fase II de “Prueba del Concepto”

- Demostración de la seguridad y eficacia de la vacuna
- Los datos son altamente predictivos de un resultado positivo en Fase III
  - Se ven una clara observación del resultado deseado en los sujetos vacunados:
    - Mejores resultados en comparación con placebo
    - Resultados no inferiores a los observados en una vacuna comparable
- Confirmación de la dosis y el régimen óptimos
- El nivel de la dosis y la potencia están asociados con la eficacia vacunal
- Evaluaciones clínicas validadas para ser usadas en la Fase III
  - Recolección y almacenamiento de muestras en suficiente cantidad para las diferentes pruebas
  - Asegurar el suficiente y adecuado número de reactivos para pruebas
- Definir el proceso de manufactura
- Determinar condiciones de almacenamiento, duración de los lotes

# Puntos Claves en la Preparación de Fase III

- Conseguir consenso interno con respecto a:
  - Proceso de manufactura
  - Indicaciones clave de la vacuna candidata y población blanco
  - Lista de estudios de Fase III (Diseños y objetivos relacionados)
  - Secuencia de los estudios (ej; los mas extensos deben comenzar antes)
  - Validar los reactivos que se requieran
  - Buen entendimiento del perfil de seguridad comparado
  - Anticipar elementos clave para ser incluidos en el prospecto de la vacuna (para un perfil de riesgo/beneficio que sea favorable)
- Obtener consenso con las agencias reguladoras en lo siguiente:
  - Demostrar que la eficacia de la vacuna candidata (seguridad/ inmunogenicidad/ eficacia) en Fase I/II es aceptable y merita su evaluación en III
  - Criterios de valoración clínica y/o de inmunogenicidad para la Fase III
  - Indicaciones clave para el licenciamiento
  - Aceptabilidad para inclusión en los estudios de sujetos de otros países
  - Perfil de seguridad requerido para licenciamiento

# Puntos Claves en el Desarrollo de Fase III

- El estudio confirmatorio de la vacuna candidata (seguridad y eficacia/immunogenicidad) al nivel y régimen de dosis óptimo
  - Identificar factores de correlación y sustitución para conferir protección
  - Determinar la persistencia mínima de la respuesta inmunitaria adecuada
- Demostrar la consistencia de la potencia de la vacuna en varios lotes manufacturados (usualmente 3 lotes diferentes)
- Demostrar el perfil de seguridad global en un número de pacientes aceptables (base de datos suficientemente grande)
  - Discutir y evaluar cualquier evento de seguridad observado durante las fases previas del desarrollo (ej, es el tamaño de la muestra muy pequeño?)
  - Identificar problemas de seguridad potenciales y proponer planes para estudios adicionales en el seguimiento después del lanzamiento

# Elementos Adicionales para Considerar Durante la Fase III

- Determinar la potencia mínima y máxima y tiempo para la expiración para establecer la “ventana de manufactura”
- Determinar el régimen y dosis para incluir en la aplicación a las agencias regulatorias
- Uso concomitante con otras vacunas en la población blanco
- Plan de la investigación pediátrica en el caso de aplicación a EMA
- Uso de vacunas en poblaciones especiales (ej; HIV)
  - Algunas poblaciones especiales podrían ser incluidas en estudios clínicos de Fase III en un numero suficiente para permitir un análisis adicional y que podría ser aceptable para las agencias regulatorias
- Plan de actividades de farmacovigilancia después del lanzamiento
- Estudios de seguridad t/o efectividad durante el mercadeo

# Evaluación de Seguridad de las Vacunas

- Factores que afectan la seguridad de las vacunas:
  - Tipo de vacuna
  - Mecanismo de acción
  - Población
  - Ruta de administración
- Importancia de evaluar los riesgos y beneficios de vacunas
- Evaluación de eventos adversos locales y sistémicos
- La vacunación puede causar reacciones alérgicas y anafilácticas
- Algunas vacunas (ej; virus atenuado) podrían causar enfermedad similar a aquellas producida por el virus salvaje (ej; brote pustular con varicela, o sarampión, polio).
- Reacciones sistémicas pueden ocurrir dentro de los pocos días a las pocas semanas después de la vacunación.
- Importante evaluar temporalidad, severidad y duración de reacción
- Base de datos grande antes del licenciamiento de la nueva vacuna, particularmente si la vacunas es administrada a sujetos sanos.

# Eventos Adversos Raros y Serios

## Evaluación de los Eventos Adversos y Raros

- Se hace necesario una base de datos grande para detectar señales.
- Si hay un evento específico identificado, un estudio clínico extenso puede ser diseñado para evaluar la seguridad (ej; intususcepción y vacuna del rotavirus).
- Se necesita un estudio post-mercadeo que sea suficientemente grande y un plan de farmacovigilancia para monitorear la seguridad.

## Problemas Analíticos

- Evaluación de la seguridad de forma activa versus pasiva.
- Incidencia/Prevalencia del evento en la población general.
- La relación con la vacunación puede ser temporal y no causal.
- Un sujeto podría ser expuesto a muchos agentes desde la vacunación y muchas vacunas serian a menudo administradas concomitantemente con la vacuna candidata.
- El problema es establecer la relación causa efecto si no hay una asociación con la infección natural.

# Conclusiones

## Antes de la fase IIb de los ensayos clínicos

- Claro entendimiento de riesgo/beneficio de la vacuna candidata en la población blanco para la indicación propuesta.
- Comprensión del panorama de mercadeo y competidores.
- Selección de criterios de valoración clínica y de valoración inmune apropiados.

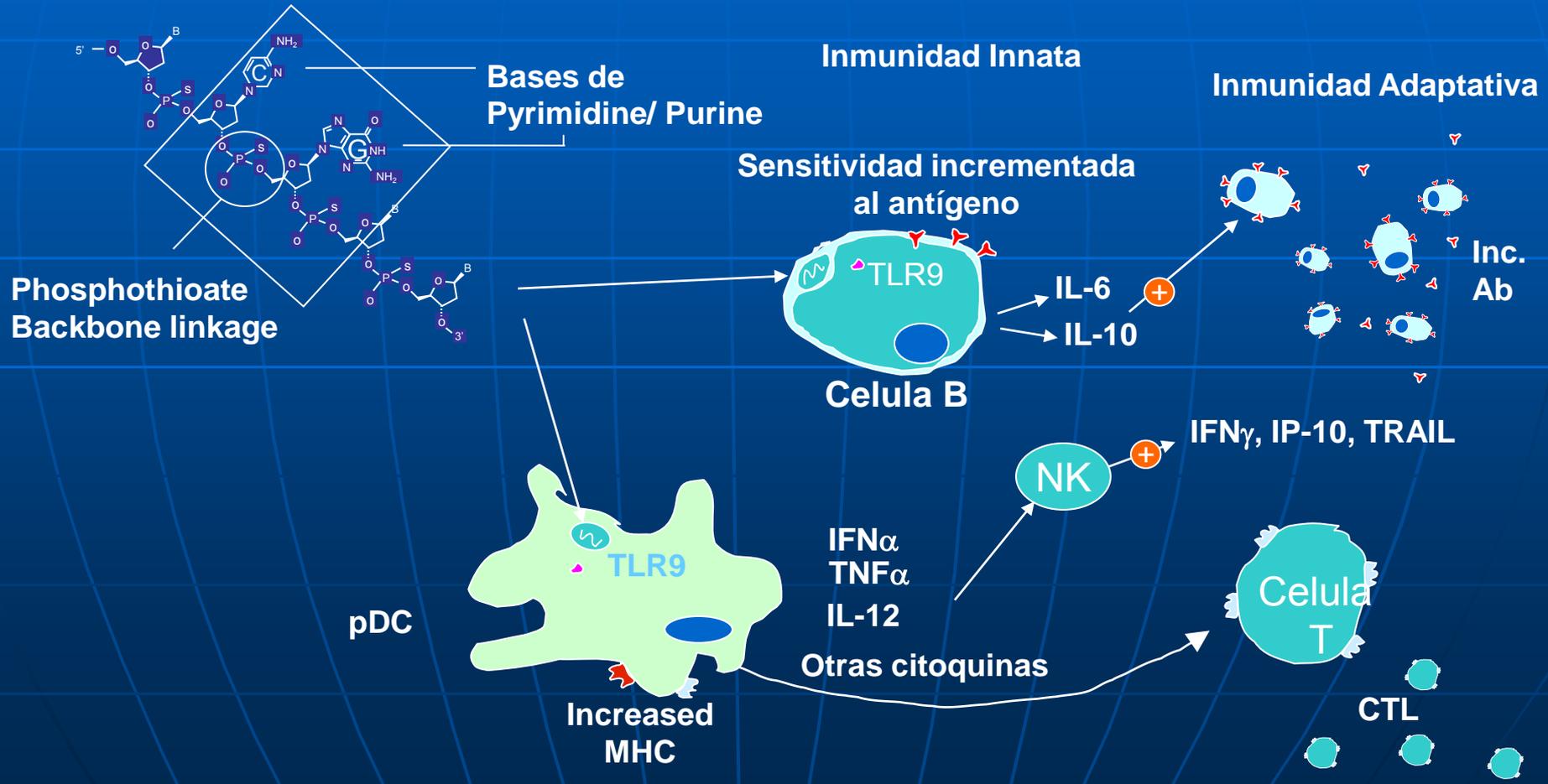
## En conclusión

- Immunogenos seleccionados y el diseño de la vacuna (incluyendo la necesidad de adyuvante) deben mostrar un perfil de seguridad, inmunogenicidad y eficacia en Fase II, y altamente predictivo de un resultado + en la Fase III.
- Debe existir una idea clara de la indicación para la vacuna candidata en la población apropiada basado en resultados de la Fase II.
- Evidencia que el ensayo clínico seleccionado es apropiado.
- Conocer los estudios clínicos clave para apoyar la indicación (es)
- Clara evidencia de al camino a seguir desde el punto de vista regulatorio, incluyendo las bases para el licenciamiento y los posible requerimientos para monitorear la seguridad.
- Acuerdo del proceso de manufactura final para la Fase III y la Fase IV.

# **Diapositivas Adicionales**

# Mecanismos de Acción del Adyuvante Oligodeoxinucleotido CpG

Secuencia del Nucleotido: 5' – TCG TCG TTT TGT CGT TTT GTC GTT – 3'



# Eventos Adversos Raros y Serios

- Se requiere una base de datos muy grande para evaluar la seguridad de las vacunas y detectar posibles señales.
- Extensos estudios post-mercadeo son necesarios y farmacovigilancia para evaluar la seguridad de la vacuna de manera continua e identificar eventos raros y serios.
- Regla de Tres:  $3/n$  con un nivel de confianza del 95% para observar la incidencia real ( $P$ ) cuando 0 eventos son observados en un número  $n$  de sujetos.
- Ejemplo: Un programa de vacunas de  $n=5,000$  participantes, incidencia  $P=0.06\%$  para eventos no observados en estudios.
  - La administración de la vacuna a 1 millón de personas podría en teoría resultar en 600 eventos raros y serios.
- Si se identifica un evento adverso, un estudio clínico grande y simple debería ser diseñado para evaluar la seguridad de la vacuna.