

# El complejo recorrido de una vacuna



# Una mirada al desarrollo clínico de una vacuna

Las vacunas continúan revolucionando nuestra capacidad de prevenir enfermedades, salvar vidas y mejorar la salud de las personas. La comunidad científica, entre ellos los investigadores de las compañías asociadas a AMIIF, comparten la motivación y propósito de mejorar la tecnología de las vacunas y llevar los beneficios de la inmunización a todas las personas del mundo. Con cada avance tecnológico, nuestros asociados tienen oportunidades únicas para acortar la brecha entre los descubrimientos científicos y las vacunas revolucionarias, para ofrecer mayor protección en contra de infecciones debilitantes y de riesgo mortal. Sin embargo, desarrollar nuevas vacunas es un proceso complejo, y los beneficios de estos avances no se verán por completo a menos de que también haya importantes avances en las áreas regulatorias.

Este folleto explica por qué el ambiente regulatorio es crítico para permitir el desarrollo oportuno de las vacunas, contestando las siguientes preguntas:

¿Por qué es tan complejo el desarrollo de una vacuna?

¿Cómo afecta el desarrollo clínico la disponibilidad de las nuevas vacunas?

El desarrollo de nuevas vacunas es un proceso de largo plazo. Normalmente toma entre diez y quince años desarrollar una nueva vacuna, establecer su calidad, seguridad y eficacia. Los tres principales factores que contribuyen a estos plazos son:

## 1. La complejidad del desarrollo de las vacunas

Las vacunas son productos biológicos complejos administrados a individuos sanos. Por ello, asegurar su inocuidad es fundamental. El desarrollo de las vacunas usualmente implica hacer grandes y robustos estudios que requieren tiempo y recursos para poder descartar cualquier problema de seguridad y poder así establecer la eficacia de la vacuna.

## 2. Desarrollo clínico globalizado

Usualmente se requieren datos clínicos de distintos países y regiones para la aprobación regulatoria de una vacuna. Sin embargo, los países tienen requisitos y plazos diversos para la aprobación y realización de los estudios clínicos, lo que suma complejidad a la tarea de llevar a cabo ensayos clínicos alrededor del mundo.

## 3. Requisitos regulatorios divergentes

Los requisitos regulatorios para estudios clínicos (química, fabricación y control) varían considerablemente entre países y regiones. Esto puede significar retrasos importantes en el desarrollo de nuevas vacunas.

# 1. La complejidad del desarrollo de las vacunas

Las vacunas son productos biológicos complejos administrados a individuos sanos para evitar:

Infecciones por agentes de enfermedades infecciosas actuales o emergentes (patógenos como virus, bacterias y parásitos)

Infecciones por enfermedades para las que los medicamentos convencionales han dejado de ser efectivos (por ejemplo contra bacterias resistentes a los antibióticos)

El desarrollo de las vacunas es un proceso largo y complejo que difiere significativamente del desarrollo de medicamentos convencionales, por lo que su evaluación regulatoria implica un mayor reto técnico. Por ejemplo, hay patógenos que pueden mutar o que tienen distintos subtipos, o puede ser difícil activar al sistema inmunológico en respuesta a la vacuna, entre otras dificultades. Esto vuelve más complejo el desarrollo de una vacuna. Además, algunas vacunas incluyen más de un componente (algunas contienen hasta 23 antígenos diferentes). Adicionalmente, muchas vacunas van dirigidas a bebés sanos, agregando mayor complejidad al proceso de desarrollo de las vacunas.

A diferencia de los productos farmacéuticos convencionales que tratan enfermedades en personas que ya viven con determinado padecimiento, el propósito de una vacuna es prevenir una infección o enfermedad en la población sana. Ya que las vacunas son administradas a individuos saludables a lo largo de su vida -desde la infancia a la tercera edad- es necesario establecer una extensa base de datos de seguridad, llevando a cabo numerosas pruebas con miles de participantes, antes de que una vacuna puede ser autorizada. Los beneficios de una vacuna siempre deben superar, ampliamente, cualquier riesgo.

Antes de que una vacuna pueda ser autorizada y comercializada, se somete a un largo y riguroso proceso de investigación, seguido por muchos años de pruebas clínicas. El desarrollo general de una vacuna consiste normalmente de la fase de descubrimiento, la fase pre-clínica, la fase de desarrollo clínico (fases I a III) y la fase posterior a la autorización (fase IV). El proceso entero toma en promedio entre 10 y 15 años.

**"Normalmente toma entre diez y quince años desarrollar una nueva vacuna, establecer su calidad, seguridad y eficacia"**

Figura 1: Descripción general del desarrollo de un medicamento o vacuna



Figura 1: Descripción general del desarrollo de un medicamento o vacuna



## 2. Desarrollo clínico globalizado

Las enfermedades infecciosas no respetan fronteras y las pruebas clínicas son un proceso esencial para asegurar la seguridad, eficacia y calidad de las vacunas. La globalización del desarrollo clínico requiere llevar a cabo ensayos clínicos multinacionales en sitios con distintos niveles de madurez de infraestructura y de capacidad regulatoria.

Algunas consideraciones adicionales para los fabricantes, reguladores, sitios de pruebas clínicas e instituciones son:

En algunos países se piden pruebas oficiales de control de calidad, requiriendo la transferencia de los estudios a laboratorios gubernamentales, lo que puede implicar retrasos significativos en el inicio del ensayo.

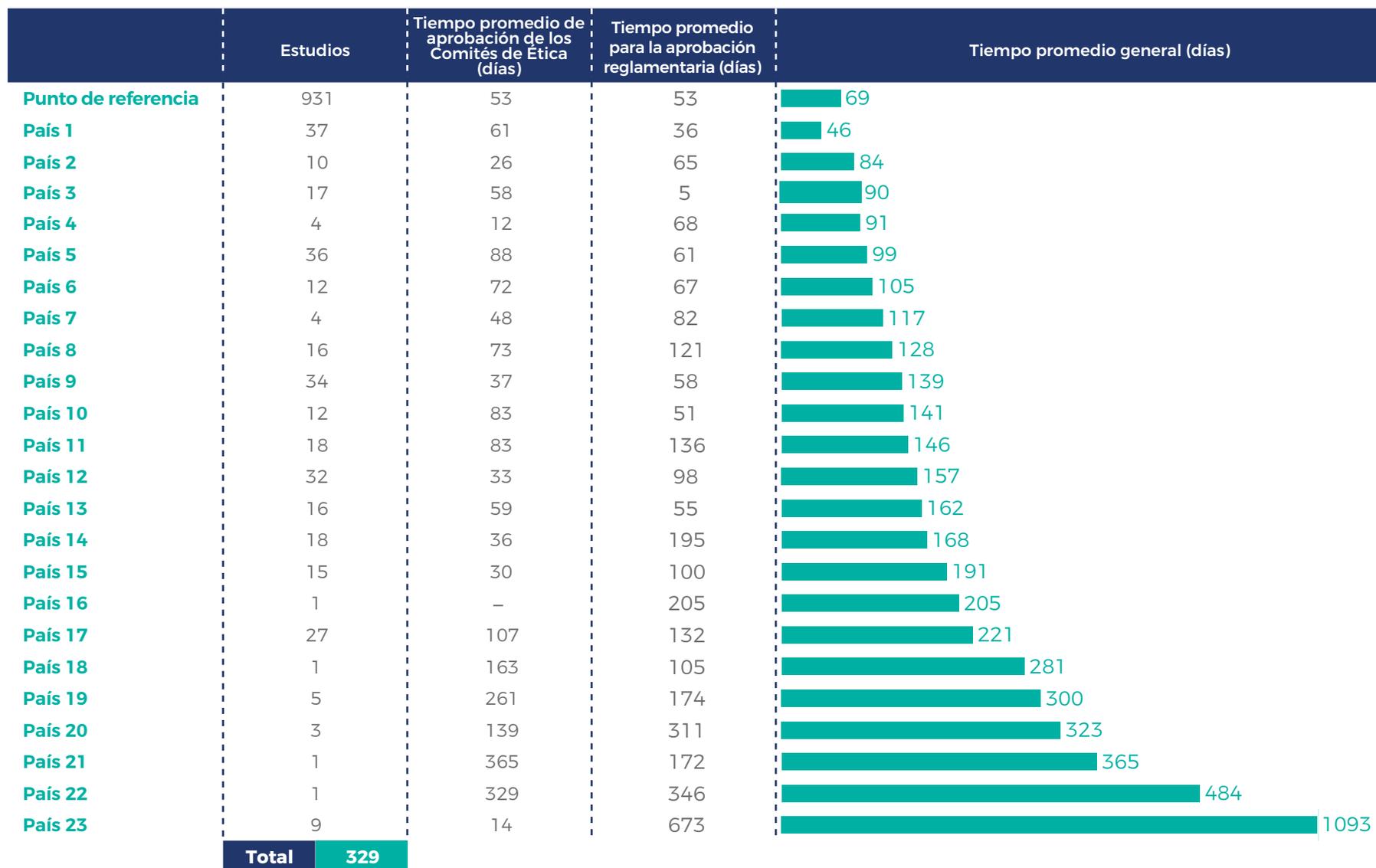
La cadena de suministro de vacunas para ensayos clínicos puede ser muy compleja, ya que muchas vacunas deben ser transportadas y almacenadas en refrigeración. En algunos casos, la infraestructura de la cadena de frío requerida debe ser establecida antes de que los materiales clínicos puedan ser enviados.

Muchos países y regiones tienen distintos requisitos de etiquetado clínico, que incluyen requisitos específicos para el envase principal (por ejemplo: caducidad, números de registro, advertencias específicas del país, etcétera) y que lleva a tener múltiples versiones de un producto candidato que, al menos en las etapas tempranas del desarrollo, se fabrica en cantidades limitadas. Esto puede crear dificultades a la hora de suministrar una cantidad suficiente de vacunas candidatas de manera oportuna.

Las diferencias en plazos de aprobación con frecuencia impactan negativamente el proceso general de la organización de los ensayos y pueden ocasionar un retraso significativo a la hora de recolectar datos clínicos relevantes y establecer el equipo de estudio y el número de sitios.

Para ensayos multinacionales, las muestras de los ensayos clínicos se analizan, normalmente, en un laboratorio central para asegurar que los datos sean recolectados de manera consistente y confiable. Sin embargo, en algunos países, la exportación de muestras clínicas puede representar un reto importante por los obstáculos administrativos y normativos locales.

Figura 2: Plazos de aprobación regulatoria para ensayos clínicos a nivel mundial



Aun cuando se superan los retos mencionados, existe una gran variabilidad e incertidumbre en relación a los plazos de aprobación para dar inicio a los ensayos clínicos. Algunas posibles causas son:

La revisión involucra a distintas autoridades reguladoras y comités de ética, en procesos secuenciales que podrían ser simultáneos y agilizar el proceso.

Con frecuencia no existe la posibilidad de interactuar con los comités de ética y las autoridades reguladoras previo a presentar el formulario de solicitud de ensayo clínico. Si esto fuera de otra manera, se lograría mejor comprensión mutua de los requisitos y especificaciones del producto antes de hacer la solicitud.

Los organismos modificados genéticamente (OMG) usualmente se regulan por medio de distintos departamentos/secretarías (en algunos casos la secretaría de agricultura), mientras que los formularios de solicitud de ensayo clínico son procesados por la secretaría de salud. Típicamente las distintas secretarías no están alineadas, tanto en plazos de solicitud como en plazos de aprobación. Además, las secretarías encargadas de supervisar los OMGs usualmente no tienen conocimiento sobre ensayos clínicos con productos OMG medicinales, lo que lleva a retos y retrasos adicionales.

# Diferencias entre las vacunas y los medicamentos

## Medicamentos



Amplia variedad de horarios para ingerirlos



Amplia variedad de lugares donde se los pueden administrar



Los efectos secundarios en ocasiones obligan a tener una fase III con más de 80,000 individuos



Las enfermedades raras exigen grandes estudios de puntos finales

## Vacunas



Cadena de frío para mantenerlas



Basadas en la comunidad más que en los hospitales



Largos periodos de fabricación en ensayos clínicos para generar un lote

### 3. Requisitos regulatorios cada vez más complejos

Las autoridades regulatorias son esenciales para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de una vacuna, pero cuando los requisitos y procesos regulatorios no convergen esto puede afectar el desarrollo clínico oportuno y la disponibilidad de nuevas vacunas para los pacientes. Por ejemplo:

Los plazos de revisión pueden variar dramáticamente de país en país. En algunos países, ciertas normas varían hasta de región en región. La aprobación de ensayos clínicos puede tomar de 30 días a más de 250 – como sucede en México-. En algunos países, aunque generalmente se limita a situaciones de emergencia, se han desarrollado procesos acelerados de aprobación.

En muchos países, en lugar de procesos simultáneos hay procesos secuenciales de (a veces múltiples) comités de ética y bioseguridad previos a la presentación ante la autoridad reguladora nacional.

En muchos casos, no hay normas claras u orientación disponible que describa los requisitos para ensayos clínicos previos a la presentación. A veces existen documentos de orientación, pero usualmente solo se aplican parcialmente. Con frecuencia implica también tiempos de espera innecesarios para responder a dudas que podrían ser resueltas en la fase inicial de la solicitud, resultando en un gasto de recursos, tanto del productor como por parte de la autoridad reguladora/comité de ética. Esto se traduce en retrasos adicionales para la aprobación del ensayo.

Tampoco hay un estándar mundial con respecto al contenido y el formato del expediente; muchos países han introducido requisitos particulares. Algunos países y regiones requieren solicitudes electrónicas, mientras que otros las requieren en papel. Esto es: para un solo estudio hay que preparar expedientes diferentes, complicando aún más el proceso de llevar a cabo ensayos clínicos globales multinacionales.

### Figura 3: Múltiples aprobaciones

Información del mundo real de una prueba multiregional

- Aprobación regulatoria nacional
- Aprobación regulatoria local/provincia
- Bioseguridad
- Comités de Ética



Con información de: "The Complex Journey of a Vaccine",  
elaborado por la International Federation of Pharmaceutical  
Manufacturers & Associations (IFPMA), 2019.