

Recomendaciones de la Food and Drug Administration norteamericana para el desarrollo y licencia de vacunas frente al SARS-CoV-2

06/07/2020

En junio pasado la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica publicó un [documento](#) guía para la industria farmacéutica acerca de las recomendaciones, no vinculantes, para el desarrollo y licencia de las vacunas frente a la COVID-19. En ella proporciona una revisión de consideraciones clave para satisfacer los requisitos regulatorios para una nueva droga en investigación. Estos se agrupan en varios apartados:

- Química, manufactura y controles.
- Datos no clínicos en animales para conocer la inmunogenicidad -humoral, celular y funcional-, la seguridad -potenciación de enfermedad respiratoria mediante *challenge* con virus salvaje, respuestas Th1 y Th2-, selección de dosis, vía de administración, toxicidad reproductiva.
- Ensayos clínicos. Dada su trascendencia, este apartado se desarrolla con más profundidad.

Aunque el estudio de la inmunogenicidad es un componente muy importante en la evaluación de la vacuna, en este momento la meta debe ser la de perseguir la vía tradicional de aprobación mediante evidencia directa de la eficacia vacunal para proteger frente a la infección por SARS-CoV-2 o COVID-19.

En las primeras fases, con 10-100 participantes, se deben

reclutar adultos sanos de bajo riesgo de padecer COVID-19 grave; los mayores de 55 años pueden participar desde el principio en la medida que carezcan de comorbilidades. Si es posible e inicialmente, se excluirán los de alto riesgo de exposición (trabajadores sanitarios de primera fila). Los datos preliminares de inmunogenicidad -humoral: anticuerpos neutralizantes y totales y celular: Th1 y Th2- y seguridad se evaluarán para cada dosis y grupo de edad, para apoyar la progresión del desarrollo clínico que permita el reclutamiento de cientos de personas.

Las últimas fases de los ensayos clínicos reclutarán varios miles de voluntarios -al menos 3.000- incluyendo a personas con patologías de base para evaluar la protección frente a COVID-19 grave. Se incluirá, además, a individuos con infección previa por SARS-CoV-2 (historia o evidencia de laboratorio) porque es poco probable un screening prevacunacional en una campaña de vacunación masiva. La FDA insta, también, a que los ensayos incluyan poblaciones muy afectadas por la COVID-19 y específicamente, a minorías étnicas o raciales. En las fases tardías de los ensayos habrá una representación adecuada de personas de avanzada edad y alienta a que la industria incluya a embarazadas o a mujeres en edad fértil que no estén buscando proactivamente evitar un embarazo. También es importante que dispongan de planes para evaluar la seguridad y eficacia en población pediátrica por la posibilidad de que, respecto al adulto, existan diferencias en cuanto a la epidemiología y patogénesis de la COVID-19, así como a la seguridad y eficacia de las vacunas frente al SARS-CoV-2.

La última fase de los ensayos debe incluir un ensayo de eficacia aleatorio (preferiblemente 1.1), doble ciego y controlado con placebo. Para mejorar la eficiencia se puede utilizar un mismo placebo para varias plataformas vacunales. El seguimiento de los vacunados debe durar al menos uno o dos años para evaluar la duración de la protección y el potencial

para una reacción respiratoria inmunopatológica (*Antibody Dependent Enhancement*).

El *end-point* primario de la eficacia lo constituirá una confirmación por laboratorio de padecer COVID-19 o infección por SARS-CoV-2. Para asegurar que una vacuna es efectiva, el *end-point* primario debe ser al menos del 50% con un límite inferior del intervalo de confianza de más del 30%.

En lo concerniente a la evaluación de la seguridad, se monitorizarán durante los primeros siete días los efectos adversos sistémicos y locales solicitados. Los no solicitados se estudiarán al menos durante 21-28 días tras cada dosis de vacuna, en su caso. Los adversos graves o que hayan precisado atención médica se controlarán durante al menos seis meses tras la finalización de la vacunación, aunque en ocasiones, y en el caso de adyuvantes novedosos, estaría justificada una ampliación del periodo de monitorización. Asimismo, todos los protocolos incluirán criterios prefijados de interrupción del ensayo (*halting*). Se seguirán para estudio de los *outcomes* propios del embarazo -incluyendo abortos, partos prematuros y anomalías congénitas- en aquellas embarazadas en las que la fecha de la concepción es previa a la vacunación o en los treinta días posteriores a la vacunación.

La guía aborda también unas consideraciones sobre la evaluación de la seguridad post-comercialización al objeto de detectar efectos adversos muy infrecuentes no detectados en las fases clínicas por el número de voluntarios o por la posibilidad de que los datos prelicencia en ciertas subpoblaciones -embarazadas o enfermos crónicos- no hayan sido suficientes. Los aplicantes deberán presentar un dossier *ad hoc* a la FDA con un Plan de Farmacovigilancia.

Finaliza con unas consideraciones relativas a la **“autorización de uso en emergencias”**, que se aplicará cuando la FDA determine que los beneficios potenciales y conocidos de un producto, utilizado como diagnóstico, para prevenir o para

tratar una enfermedad muy grave, compensa sus riesgos potenciales y conocidos.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente