

REVISTA

CIENCIA Reguladora

EDICION ESPECIAL SOBRE
INNOVACION

Año 3 | Número 5 | Octubre 2019



ESCRIBEN

Carlos Chiale, Waldo Beloso,
profesionales de la ANMAT
y miembros del equipo INCUINTA
del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria.

anmat 

AUTORIDADES DE LA NACIÓN

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio MACRI

Jefe de Gabinete de Ministros

Lic. Marcos PEÑA

Ministra de Salud y Desarrollo Social

Dra. Carolina STANLEY

Secretario de Gobierno de Salud

Prof. Dr. Adolfo RUBINSTEIN

Secretaria de Regulación y Gestión Sanitaria

Dra. Josefa RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Dr. Carlos CHIALE - Administrador Nacional

Dr. Waldo Horacio BELLOSO - Sub Administrador Nacional

Ciencia Reguladora de la ANMAT es una revista virtual de acceso abierto y publicación semestral (abril y octubre). Desde su génesis, la revista se constituyó en un canal de comunicación de trabajos vinculados a las actividades regulatorias en materia de productos para la salud que nuclea artículos de investigación desarrollados por profesionales de diversas disciplinas, informes que describen la situación actual de eventos vinculados a este campo del conocimiento y artículos que revelan la mirada institucional ante temáticas de su competencia.

Destinada a reguladores de productos para la salud, grupos de investigación, sociedades científicas, y a toda la comunidad en general, con cada publicación buscamos promover el intercambio científico de manera de sentar las bases del conocimiento, abrir el debate en materia de regulación, y generar una colección de evidencias universales y validadas que, a su vez, se constituyan en las herramientas necesarias para la toma de decisiones.

COMITÉ EDITORIAL

Responsables Editoriales

Karina BALBUENA
Gabriel Leandro LEPERA

Coordinadora Editorial

Cecilia VÁZQUEZ

Gestión y revisión de artículos

Agustín MARTILOTTA
Marcelo MAITO
Augusto POPP

Revisión de idioma

Noelia RODRIGUEZ GIBÚ

Bibliotecaria

Natalia FAVAROLO

PRODUCCIÓN EDITORIAL

Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria

Sebastián DUARTE
Rodrigo PIÑEIRO
Federico TORRADO

ORGANISMO EDITOR

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.
Av. de Mayo 869 (C1084AAD). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Teléfono: (+54) 11 4340 0800
Correo electrónico: revistacr@anmat.gob.ar
ISSN (en línea): 2618-2009

Editorial

Preparándonos para el futuro	04
Waldo H. Belloso y Carlos A. Chiale	

Enfoque Regulatorio

El desafío de la innovación desde la perspectiva regulatoria	05
Waldo H. Belloso	

El apoyo a la innovación desde las agencias regulatorias. Experiencia internacional y nacional: el equipo multidisciplinario de apoyo a la innovación de ANMAT	14
Waldo H. Belloso, Augusto G. Popp, Marcela Rizzo, Carlos A. Chiale	

Protocolos maestros: enfoque regulatorio de nuevos diseños en ensayos de farmacología clínica	19
Laura Traversi, María L. González, María A. Murias, Cristina Papayannis, Inés Sammartino, Valeria Pallavicini	

Nuevas Tecnologías

Nanoanticuerpos derivados de llamas: una alternativa innovadora para controlar las diarreas por rotavirus y norovirus humano	26
Gladys V. Parreno, Cecilia G. Vega, Marina Bok, Matías Adúriz, Lucía Maffey, Andrea Aguilar, Lorena Garaicoechea, Andrés Wigdorovitz	

Revisión

Innovación: consideraciones regulatorias de las vacunas de ADN	31
Lucía Cragnaz, Emilia Ojeda, Paola Cassano, Patricia Aprea	

Reglamento para Autores	39
--------------------------------------	----

Editorial

PREPARÁNDONOS PARA EL FUTURO GETTING READY FOR THE FUTURE

La innovación está hoy en el centro de la escena de la atención de la salud. Por su propia naturaleza la ciencia avanza de la mano de la novedad, pero nunca antes en la historia moderna se prestó tanta atención a la innovación como sustento tanto del sistema como del universo de los productos para el cuidado de la salud.

Pero, innovar no sólo se trata de proponer nuevas ideas. Se trata, también, de convertirlas en realidad de manera factible y accesible. Y en ese sentido la innovación no solo requiere de un desarrollo sino también de un usuario y un contexto. Y el control del proceso de aplicación para el caso de los productos para la salud recae en la órbita de la autoridad regulatoria. Por ello, la ANMAT se prepara para los desafíos del futuro acompañando la innovación con acciones concretas, tales como el resurgimiento del Equipo Multidisciplinario de Apoyo a la Innovación (EMAI), el fortalecimiento de las áreas de la Administración en contacto más cercano con proyectos y desarrollos innovadores, la promoción de foros de información y discusión tales como el 1er Congreso Nacional de Ciencia Reguladora de la ANMAT 2019 y este número especial de nuestra revista institucional.

En este número de la Revista Ciencia Reguladora podrán encontrar tanto definiciones operativas que adoptamos para el abordaje de la problemática de la innovación, así como aspectos puntuales de gestión que están ya implementados o en proceso de implementación, y ejemplos concretos de desarrollos innovadores que muestran la diversidad de la mirada regulatoria que los tiempos actuales demandan.

El significado etimológico de “innovar” es “estar en la novedad”. La ANMAT acepta este desafío con mentalidad abierta, ojos atentos y la mirada siempre puesta en la seguridad y el bienestar de la población.

Waldo H. Belloso
Carlos A. Chiale

EL DESAFÍO DE LA INNOVACIÓN DESDE LA PERSPECTIVA REGULATORIA

The challenge of innovation from a regulatory perspective

Waldo H. Belloso

Subadministrador Nacional - *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.*

Contacto: waldo.belloso@anmat.gob.ar

RESUMEN

Actualmente, la innovación está en la agenda de diferentes actores del sistema de salud. Tanto empresas privadas como pequeños desarrolladores, pagadores y reguladores interpretan de manera creciente a la innovación como un componente esencial de su desarrollo. Cada uno de los interesados debe identificar el aspecto innovador de un nuevo producto o desarrollo en relación a su área de competencia. Aun cuando no exista una definición consensuada sobre innovación, se entiende que ésta -a diferencia de la invención- se refiere a la transformación de una buena idea en una solución práctica. En este sentido, la implementación de una innovación requiere de la adopción (decisión) y de la aplicabilidad, sustentadas no solamente en los atributos del desarrollo en sí, sino también en las características de los proveedores, usuarios y organizaciones adoptantes, y en las del ambiente externo. Muchas veces, las agencias reguladoras se enfrentan a las innovaciones con normativas que resultan obsoletas o insuficientes, y con mayor grado de incerteza respecto de su desempeño. La interacción temprana entre los desarrolladores y equipos multidisciplinarios establecidos a tal fin en las agencias reguladoras puede resultar un instrumento fundamental a los fines de acortar los plazos de evaluación y registro, y de establecer mecanismos adecuados de evaluación de calidad. La participación de la comunidad tanto en la adopción como en la vigilancia de desarrollos innovadores completa el proceso de definición de sus potenciales usos y roles.

Palabras claves: Innovación, ciencia traslacional, agencias reguladoras, control de calidad.

ABSTRACT

Innovation has become an increasingly common topic in healthcare at present. Private companies, developers, payers and regulators think of innovation as a crucial component of their development. Each one of the interested parties may identify the innovative aspect of a new product or development related to their disciplinary field. Even when there is no definition agreement on innovation, it is understood -as opposite to invention- that it refers to turning a good idea into a practical solution. Implementation recognizes adoption and applicability as key components in which not only the innovation attributes are considered but also the characteristics of the providers, users and implementing organizations, as well as the external environment. Regulatory agencies often face innovations with obsolete or inadequate normative framework, and also, high degrees of uncertainty regarding its performance. Early interaction between developers and multidisciplinary teams established to that effect at regulatory agencies may become a fundamental instrument to speed up the times of evaluation and registration, and establish suitable mechanisms for quality evaluation. Involvement of the community in both the adoption and vigilance of innovative developments complete the process of defining its potential roles and uses.

Keywords: Innovation, translational science, regulatory agencies, quality control.

INTRODUCCIÓN

¿Cómo establecer el encuadre regulatorio de un producto que combina un dispositivo médico con un medicamento? ¿Cómo definir la validación de calidad de productos médicos que no se producen en serie o que se desarrollan en el hogar destinados a un uso personal? ¿Cómo regular un desarrollo de base nanotecnológica que podrá destinarse tanto a insumos de diagnóstico como a medicamentos o incluso a productos alimenticios? La innovación impacta de manera horizontal a todos los actores del sistema de salud, incluyendo lógicamente a las agencias regulatorias.

Ahora bien, ¿De qué hablamos cuando hablamos de innovación? La primera dificultad que aparece es conceptual, dado que no existe una sola definición universalmente aceptada. De hecho, existen más de 40 definiciones distintas propuestas por distintas disciplinas. Y aún dentro del mismo ámbito disciplinar, la existencia de múltiples actores involucrados dificulta aún más la descripción taxativa. Podría argumentarse que innovación implica un cambio de matriz o procedimiento, hacer algo que no se hacía de esa forma previamente. Pero, lógicamente, la resultante de

esta premisa es distinta para un desarrollador pequeño respecto a una empresa multinacional, un representante del sector público, una empresa de servicios de salud o una agencia regulatoria. Por otro lado, si entendemos que la lógica de la ciencia de la salud es el progreso -de forma lineal o más probablemente secuencial por imposición de nuevos paradigmas- orientado a mejores métodos de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades en los seres humanos, todos los nuevos desarrollos deben incluir una cuota de innovación respecto de lo ya conocido para ser pertinentes^[1,2]. En este sentido, la innovación en ciencias de la salud lejos de ser un aditamento, debería constituir la base de sustentación de los nuevos procesos y productos, el piso más que el techo.

Existen, por supuesto, diferentes grados y profundidades de la innovación. Algunas disciplinas distinguen entre innovación “disruptiva” y “no disruptiva”, siendo la primera la más radical, revolucionaria o transformadora mientras que la segunda se refiere a la mejoría predecible de desarrollos previamente conocidos^[3,4]. La innovación es hoy el combustible de la transformación -e incluso de la subsistencia- de diferentes tipos de organizaciones dentro del área de las ciencias de la salud. Tanto la industria biomédica como centros académicos y reguladores adoptan de manera creciente estrategias tendientes a capitalizar el interés y desafíos de la innovación^[5]. La ausencia de una definición consensuada ha sido señalada como una barrera potencial en el arduo camino de traducir ideas innovadoras a realidades en la práctica clínica de rutina^[6].

Vivimos en una era de conocimiento integrador en la que las ciencias de la salud no solamente coexisten sino que en realidad conectan e intercambian permanente y progresivamente con ingeniería, matemática, física, tecnología, ciencias sociales y otras disciplinas. Este proceso ha sido referido como “convergencia de disciplinas” o simplemente “convergencia”^[7,8]. Los límites entre los distintos conocimientos científicos se vuelven cada vez menos precisos, en favor de una intersección del lenguaje metodológico y de los objetivos de responder a las crecientes demandas de la sociedad, las expectativas de los pacientes en general y las transformaciones económicas. En términos generales esta realidad puede interpretarse en la forma en que economistas como Klaus Schwab han denominado como la Cuarta Revolución Industrial, definida por la fusión de las tecnologías digital, física y biológica^[9,10]. Podría haber acuerdo general en interpretar como verdaderas innovaciones a los proyectos y desarrollos de ciencias de la salud enmarcados dentro del concepto de convergencia. La terapia celular de avanzada, los productos médicos digitales, los productos personalizados generados mediante impresión 3D, el reposicionamiento de fármacos, el desarrollo de medicamentos con nuevos mecanismos de acción y la telemedicina, entre otros ejemplos, pueden ser interpretados con facilidad como innovadores, dado que introducen soluciones novedosas y abren nuevos campos para futuros desarrollos. Una de las principales preocupaciones en la promoción e implementación de la innovación *disruptiva* tiene que ver con la

discusión acerca de cuál es el marco regulatorio apropiado para aplicar, cuáles los procesos de validación adecuados para exigir y cuáles los desafíos para el sistema de vigilancia, más que con las particularidades del proceso o el producto en sí mismos. En este sentido se puede argumentar que este tipo de incertidumbres serían mejor gestionadas a través de la existencia de grupos multidisciplinarios especializados dentro de las organizaciones y compañías, mientras que las innovaciones *no disruptivas* pueden ser abordadas de manera más eficiente por las áreas específicas que cuentan con el conocimiento disciplinar.

¿Innovación? ¿En qué sentido?

No debería sorprender que diferentes actores no se refieran a lo mismo cuando hablan de innovación. Este amplio concepto tiene seguramente distintos significados según quien sea el emisor. Por otro lado, un producto novedoso desde el punto de vista de su mecanismo de acción, su proceso de manufactura o su estructura de costos no necesariamente será innovador por sus aspectos regulatorios. Aún en ámbito de una lógica conceptualmente similar, cada actor particular deberá identificar el aspecto de interés para su disciplina dentro de la polisemia conceptual de lo que entendemos por innovación.

De este modo, las agencias regulatorias tienen la tarea específica de reconocer aquellos proyectos, procesos y desarrollos que implican un desafío, fundamentalmente en el marco normativo o en el encuadre regulatorio. Desarrollos tales como los nanoanticuerpos -cuya flexibilidad permite avizorar su uso tanto en productos médicos como en medicamentos biotecnológicos o incluso en alimentos modificados- o los productos obtenidos por impresión 3D para uso individual son ejemplos de innovaciones que seguramente requieren enfoques regulatorios novedosos^[11,12].

A semejanza de la interpretación multidisciplinaria de la innovación en la ciencia actual, el análisis regulatorio de la innovación disruptiva debe incluir una combinación variada de conocimientos, a medida que los límites de los productos “tradicionales” para la salud se van desdibujando.

Aplicación de la Innovación

Si bien la innovación puede encontrarse en cualquier paso de un proceso científico, habitualmente se la enmarca dentro del campo de la ciencia aplicada y la tecnología. Más allá de la definición utilizada, la mayoría de las opiniones acuerdan que la innovación, a diferencia de la invención, tiene relación con la aplicabilidad, es decir con la ejecución de las buenas ideas en sentido de agregar valor a un producto o proceso ya sea para el usuario o bien para la sociedad en su conjunto^[13].

Los componentes principales sobre los que se sustenta la innovación son la novedad y la aplicabilidad. De acuerdo con Lansialmi y otros investigadores la existencia de una intención de beneficio, ya sea desde la perspectiva del paciente individual o de la sociedad en su conjunto es un tercer aspecto que debería considerarse como esencial^[14-16].

El grado de “novedad” de la innovación define, según se ha referido a la tecnología, procesos o productos enmarcados en la innovación “disruptiva”. Ellos son los que intrínsecamente tienen la capacidad de generar nuevos mercados y nuevas cadenas de valor^[17,18]. Por otro lado, está el aspecto fundamental de la aplicabilidad. Novedoso no necesariamente debe significar más complejo. De hecho, la simplicidad de la innovación constituye uno de los principales atributos de su aplicabilidad^[19]. A pesar de sus obvios atractivos, la innovación genera a la vez nuevas fuentes de incertezas para los actores involucrados, sean conscientes o no de ello.

En los últimos años se ha generado un creciente interés en la comprensión de los factores organizacionales que pueden afectar tanto la adopción de innovaciones -la decisión de iniciar una intervención basada en evidencia- como su implementación, definida como el proceso de poner en uso una innovación o bien su integración dentro de un escenario definido^[20]. La adopción de innovación implica no solamente los beneficios aparentes del propio producto sino también tiene en consideración los determinantes subyacentes de las preferencias de los usuarios. De acuerdo con Derek Thompson en su libro “*Hit makers*”, las personas tienden a mover sus elecciones en un equilibrio entre la familiaridad y los desafíos. Un exceso de familiaridad puede llevar a la falta progresiva de interés, mientras que un desafío excesivo puede resultar inmanejable para la mayoría. Raymond Loewy, considerado el “padre del diseño industrial” acuñó el criterio filosófico de “MAYA” (en inglés, *Most Advanced, Yet Acceptable*, más avanzado pero aceptable) para describir el secreto de la elección de las personas^[21]. Este criterio implica que, en términos de la adopción de innovaciones, se debe ofrecer a los usuarios el diseño más avanzado, pero no más avanzado que aquél que puedan aceptar.

En ciencias de la salud, este principio puede aplicarse en forma más directa al área de los productos médicos -sobre todo a productos médicos personalizados- que al desarrollo de nuevos medicamentos.

Existen distintos ejemplos de investigaciones cualitativas acerca de predictores de adopción en distintas áreas de las ciencias de la salud, aunque no existe un marco teórico universalmente aceptado dentro del cual se realicen y presenten análisis sistemáticos^[22-25]. La selección de este marco no solamente considera al tipo y características de la innovación sino también al escenario general de la implementación y al usuario final^[26,27]. De este modo puede no haber un solo modelo, sino que distintas organizaciones y estructuras podrían seleccionar su marco particular de implementación. Durlak y DuPre revisaron meta-análisis y análisis cualitativos acerca de los predictores de implementación exitosa en más de 500 estudios^[28]. En base a su trabajo - el Marco consolidado para la implementación de investigación (CFIR, por sus siglas en inglés) - se concluye que tanto el escenario externo y normativo, la capacidad organizacional, las características específicas del proveedor, además de los factores

propios del tipo de innovación son predictores fundamentales del desenlace de innovaciones. Un análisis similar al planteado por el CFIR ha sido empleado por diferentes investigadores en la revisión de las características particulares de las organizaciones involucradas en la adopción de innovaciones^[29,30]. Otros marcos conceptuales incluyen la perspectiva de los pacientes, dado que como usuarios finales, influyen decisivamente en desenlace final de distintos procesos de implementación^[31,32]. En la **Tabla 1** se presenta un resumen de las principales variables predictivas identificadas por los diferentes marcos conceptuales en relación a la pre-adopción y la adopción de innovaciones en el área del cuidado de la salud^[33,34].

Lógicamente el costo y la costo-efectividad influyen decisivamente en la posibilidad y el ritmo de adopción de productos innovadores. En términos generales la innovación es costosa. En ocasiones este costo está bien justificado, mientras que en otros puede resultar excesivo en relación al valor agregado provisto^[35]. De hecho la generación del precio final de los productos para la salud -en especial los medicamentos- es un proceso complejo y en su mayor parte poco conocido en el que se considera no solamente el costo de producción sino también el grado de innovación, el tamaño final del mercado al que va dirigido, el estado y expectativas del mercado y costos indirectos vinculados con el nicho comercial focalizado. En otras áreas de tecnología aplicada, la innovación se asocia mucho más directamente con la simplificación y la reducción de costos que en las áreas relacionadas con la salud. Sin embargo, sería deseable que en este tipo de innovaciones se enfoque la atención no solamente hacia la necesaria respuesta a necesidades insatisfechas sino también a la optimización de productos y procesos actualmente existentes con el objetivo de reducir costos y ampliar el acceso. De hecho, la misma Organización Mundial de la Salud hace referencia explícita a la “eficiencia, efectividad, calidad, sostenibilidad, seguridad y accesibilidad” en su visión sobre la innovación en el cuidado de la salud^[36]. En este sentido, la interacción entre la industria farmacéutica y biomédica con el sector público, la academia y organismos no gubernamentales sin fines de lucro parecería ser el camino más adecuado a transitar.

El salto entre la evaluación clínica empírica de un producto novedoso y su adopción en la práctica clínica -referido en la literatura como el “segundo valle de la muerte”- requiere no solamente de recursos sino también de tiempo^[37]. Este tiempo, calculado por distintos investigadores al principio del siglo como de aproximadamente 17 años, refleja la complejidad inherente del proceso que, a partir de un mejor entendimiento de sus determinantes subyacentes, es sin dudas hoy mucho menor^[38-42]. La articulación entre la visión y la estrategia que sostiene la innovación, la presencia de una organización o un área específica dedicada a las actividades de difusión, la existencia de financiamiento específico y la existencia de canales adecuados de comunicación entre los distintos actores del sistema de salud y -de ser necesario- con la opinión pública en general son aspectos relevantes de la

optimización del proceso de implementación de innovaciones^[43]. En los últimos años la aceleración de los procesos de implementación ha llevado a que, tanto las empresas como así también los reguladores y pagadores, consideren a la innovación y al desarrollo de productos innovadores como una parte sustancial tanto de su realidad actual como de su futuro previsible.

“El futuro ya no es lo que solía ser”. Obstáculos a la implementación

Del mismo modo que se pueden identificar con creciente precisión los determinantes que facilitan la adopción e implementación de innovaciones existen desafíos y potenciales obstáculos ya conocidos. Este conocimiento ayuda a entender las razones por las cuales algunas innovaciones tardan mayor tiempo en su completa implementación y otras nunca se logran incorporar en la práctica cotidiana^[44]. En particular la inexistencia de metodología estandarizada para la evaluación de riesgos y beneficios de tipos particulares de innovación representa una barrera concreta para los esfuerzos desplegados en la ciencia de la implementación^[45]. La implementación requiere a la vez determinación y prudencia en el análisis de las múltiples variables a considerar cuyas consecuencias potenciales pueden parecer hasta contradictorias a primera vista^[46,47]. Un resumen de los desafíos a considerar para alcanzar una implementación efectiva incluyendo la inercia inicial a vencer y las potenciales consecuencias de las decisiones intermedias se muestra en la **Tabla 2**^[48,49].

Uno de los principales aspectos que afectan la implementación efectiva es el tipo de evidencia requerida para sustentar la introducción de un producto o proceso innovador. La mayor parte de las decisiones acerca de la implementación son tomadas en base a datos incompletos. Habitualmente la aprobación regulatoria se basa en datos sobre la eficacia del producto innovador analizado bajo condiciones óptimas mientras que la efectividad requiere el análisis de su comportamiento bajo condiciones más semejantes a las de la “vida real” en la que se va a utilizar el producto ya registrado. De este modo la variable “generalizabilidad” -o validez externa- es muy difícil de establecer en ese momento^[50]. La implementación debe ser considerada como un continuo en el cual las actividades de monitoreo post-adopción son fundamentales en la validación subsecuente de la decisión tomada inicialmente. Para todos los innovadores en general el principal desafío de la innovación es el de tener la valentía de “fallar y aprender” para seguir intentándolo^[51].

Si bien la autoridad regulatoria debe basar la evaluación y eventual autorización de los nuevos productos en relación a los datos presentados referidos a la calidad, seguridad y eficacia sin incurrir en consideraciones económicas, la articulación de su función con las áreas del sistema de salud que regulan la cobertura de la tecnología sanitaria es fundamental tanto a los fines de homogeneizar criterios de evaluación como también para optimizar los requerimientos y plazos de los nuevos registros^[52-55].

Desde el punto de vista económico la fragmentación del sistema de salud, la desconexión entre las áreas clínicas y de plani-

ficación económica, la ausencia de directrices claras tanto en el sector público como en el privado de apoyo a la innovación y la incapacidad de conectar la inversión actual en innovación con los ahorros futuros constituyen las principales barreras estructurales para la implementación^[56].

“Ayude a su regulador”

La regulación cumple un rol fundamental en el proceso de la innovación en salud, proveyendo el marco referencial de análisis de calidad. Pero las regulaciones se generan para dar respuestas a los desafíos contextuales, por ello resulta natural que la verdadera innovación plantee desafíos para los reguladores no solamente en relación al encuadre normativo sino también en la definición de los requisitos específicos de verificación de calidad, de seguridad y de eficacia/efectividad. Los productos innovadores que ingresan en el camino de autorización y registro cuentan, en general, con menor cantidad de antecedentes que aquellos que representan una mejora o variación de un producto previamente existente y evaluado. Lógicamente esto puede conducir a demoras en los tiempos regulatorios hasta definir la mínima cantidad de información necesaria para la toma de decisiones en el marco conceptual de la ciencia reguladora. Ya sea a partir de la inclusión de instancias de validación externa o por parte de los mismos desarrolladores, la presentación de una justificación adecuada y un plan de evaluación tanto de calidad como clínica -si fuera necesario- tendrá un impacto decisivo sobre el proceso de análisis por parte de la autoridad regulatoria. Nadie es más consciente de las potenciales deficiencias y puntos críticos de una innovación que el mismo responsable de su desarrollo. Ejemplos de esto son desarrollos de productos mixtos que combinan tecnología médica con medicamentos o bien los productos médicos personalizados.

El proceso de aprobación de un producto o proceso innovador es complejo y es, posiblemente, el paradigma de la toma de decisiones en el contexto de incertidumbre, dado que en el mejor de los casos estas innovaciones ingresarán en el mercado respaldadas por datos limitados respecto de su eficacia y seguridad^[57]. Por esta razón la evaluación regulatoria es un continuo, y una vez ya disponible en el mercado, debe obtenerse la mayor cantidad posible de información acerca del desempeño y la seguridad de los productos innovadores continuando así el proceso de su conocimiento que a su vez será informativo para la renovación periódica de las decisiones tomadas^[58]. El fortalecimiento de las estrategias de fármaco y tecnovigilancia son cruciales para este fin. El registro y la autorización sanitarios deben ser siempre considerados como un punto de partida más que como una culminación.

La innovación tiene lugar para todos

Desde luego, la innovación requiere de un innovador, pero a los fines de la implementación de un nuevo proceso o producto también requiere de una instancia de validación -establecida habitualmente a través de la autoridad regulatoria- y de la participación de proveedores y usuarios. El proceso por el cual una innovación penetra en las distintas capas de una sociedad ha sido objeto de un estudio más profundo desde la aparición del tratado de Everett Rogers "Difusión de Innovaciones" hace ya cerca de cincuenta años atrás^[59]. En él se establecen cinco categorías de usuarios para el proceso de adopción en base a distintos factores incluyendo la propia percepción de la innovación, los canales de comunicación, el tiempo y los distintos sistemas sociales: Innovadores, Adoptantes tempranos, Mayoría temprana, Mayoría tardía, y Rezagados. La curva de la adopción habitualmente se grafica como una S (o "curva logística") con una fase inicial que afecta a unos pocos usuarios, un área intermedia de rápida expansión y una fase final más lenta que impacta sobre los usuarios remanentes. Si bien el grupo de los "Innovadores" es el más propenso a tomar riesgos en la adopción de novedades, sólo representa una muy pequeña fracción del espectro total, mientras que los Adoptantes tempranos son quienes ejercen el mayor grado de liderazgo de opinión requerido para lograr el punto crítico de una adopción exitosa. La Mayoría temprana en general acompaña, y la visión más cautelosa de la Mayoría tardía puede incluso ayudar a reconocer mejor no sólo los beneficios reales sino también los riesgos derivados de la implementación^[60]. La participación activa de escépticos pertenecientes a la Mayoría tardía puede tener un rol decisivo en el refinamiento y mejoría de la innovación a través del fortalecimiento de los sistemas continuos de vigilancia. Con frecuencia las innovaciones evolucionan a partir de su versión original a productos o procesos algo diferentes a partir de la introducción de mejoras y adaptaciones^[61].

De todas maneras, la diseminación de las innovaciones casi nunca es un proceso lineal ni homogéneo. Aún cuando pudieran identificarse las principales variables asociadas al éxito de una implementación particular, el resultado final sigue consistiendo en una suma algebraica de decisiones individuales para las cuales los componentes identificados tendrán distinta relevancia o prioridad. En consecuencia, estas diferentes interacciones determinan no uno sino varios patrones de difusión dentro del ambiente generalmente fragmentado del cuidado de la salud.

Consideraciones finales

La transformación de una nueva buena idea en una nueva realidad es un proceso complejo y muchas veces subestimado que depende no solamente de los atributos propios de la innovación sino también de un conjunto de características particulares de los usuarios, proveedores, reguladores y del ambiente existente dentro de la institución o sistema al cual va dirigido el nuevo proceso o producto.

La innovación disruptiva plantea desafíos particulares no solamente hacia los desarrolladores sino también a los cuerpos regulatorios y a los potenciales adoptantes, y puede requerir el establecimiento de áreas o grupos multidisciplinarios específicos para su adecuado manejo.

Una implementación exitosa requiere la participación de diferentes actores con diferentes responsabilidades. Si bien la discusión acerca de inventos o creaciones puede quedar restringida a pequeños grupos, la innovación nunca puede ser limitada a un ámbito de élites dado que requiere inexorablemente de la adopción y validación por parte de la comunidad. A mayor o menor velocidad la innovación acompaña la evolución de la sociedad, y su adecuada utilización constituye uno de las mejores herramientas que disponemos para construir el futuro.

TABLA 1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS ASOCIADAS CON LA ADOPCIÓN DE INNOVACIÓN EN EL CUIDADO DE LA SALUD.

Dominio	Característica	Comentario
Atributos de la Innovación	Ventaja relativa, relevancia	Un propósito claro y una necesidad bien identificada se asocian con adopción precoz
	Simplicidad	Las innovaciones simples tienden a diseminarse más rápido
	Costo-eficacia y factibilidad	Si el beneficio percibido excede el costo esperado se incrementan las posibilidades de pre-adopción
	Evidencia	Mayor evidencia sobre eficacia y efectividad promueve la adopción
	Facilitadores y barreras	La identificación temprana facilita la adopción
	Riesgos asociados	El bajo riesgo percibido se asocia con mayor pre-adopción de innovaciones
	Posibilidad de testeo previo	La posibilidad de testear la innovación contribuye con su adopción
Características de la Organización	Capacidad de absorción/ disposición al cambio	Predisposición y preparación son predictores de más fácil adopción
	Liderazgo	Promoción del cambio desde la estructura de conducción
	Trabajo en equipo	Equipo con desarrolladores y consultores
	Normas y valores	Los valores culturales compartidos promueven la adopción
	Tamaño y estructura	Disponibilidad de recursos técnicos y humanos para la adopción
	Clima social	El clima social es determinante del éxito de adopción
	Posibilidad de entrenamiento	La capacitación previa facilita la adopción
Personal (Proveedores y Clientes/usuarios)	Valores sociales	La existencia de valores compartidos entre la organización y el personal facilita la pre-adopción
	Control de calidad y retroalimentación	Monitoreo del progreso de la adopción
	Habilidades y experiencia previa	El conocimiento y competencia previa impacta en la adopción final
	Actitud y motivación	La actitud hacia el cambio influye en la adopción
	Características del cliente/ usuario	La predisposición y preparación del usuario final para la adopción influye en la velocidad de pre-adopción
Influencia externa / Ambiente	Ambiente externo	Si está alineado y no es adverso, refuerza la adopción
	Políticas y regulaciones	La presencia de una regulación clara se asocia positivamente con adopción
	Incentivos financieros	Asociados positivamente con adopción final
	Red laboral y social	Grado de relación/diálogo entre organizaciones e individuos dentro del mismo sistema

(Modificado de 31, 33 y 34)

TABLA 2. PRINCIPALES DESAFÍOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE INNOVACIÓN EN EL CUIDADO DE LA SALUD.

	Desafío	Comentario
1	Definir el problema / la necesidad	Las intervenciones deberían enfocarse a problemas que sean más fácilmente percibidos como reales
2	Identificar la solución propuesta como la correcta	La intervención debe ser convincente para superar la inercia y el statu-quo
3	Proveer adecuada información, evidencia y control	Suficiente como para respaldar la adopción pero no demasiada como para saturar a proveedores y usuarios
4	Planificar una implementación prudente	Proveer recursos (humanos y económicos) y tiempo adecuados para la correcta implementación
5	Contextualizar la implementación	Analizar el contexto político, el ambiente social (comunitario y organizacional) y los requerimientos regulatorios antes de la implementación
6	Obtener soporte de la conducción	Evitar la percepción de falta de liderazgo en el proceso de implementación
7	Comprometer liderazgo a múltiples niveles	Identificar y promover líderes respetados para participar activamente en el proceso de implementación
8	Incentivar con demostración de resultados	La demostración de mejoras visibles y clara evidencia beneficio para pacientes/usuarios puede estimular el compromiso
9	Asegurar la sostenibilidad	Las iniciativas deben ser idealmente neutras o más eficientes respecto del uso de recursos para ser sustentables. La implementación colaborativa y participativa tiende a ser más sustentable
10	Anticipar consecuencias	Se debe mantener un estado de alerta durante todo el proceso dado que la implementación puede producir consecuencias no buscadas ni deseadas

(Modificado de 49, 50 y 51)

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuhn TS. The structure of scientific revolutions. Chicago, University of Chicago Press, 1970. ISBN 0-226-45803-2.
2. Bunge M. La ciencia: Su método y su filosofía, Editorial Sudamericana, 2005. ISBN 9875660930.
3. Christensen CM, Raynor ME, McDonald R. What is Disruptive Innovation? Harvard Business Review, Dec 2015.
4. Omachonu VK, Einspruch NG. Innovation in healthcare delivery systems: a conceptual framework. Innov J: The Public Sector Innovation Journal 2010; 15(1):1-20.
5. Edler, J Fagerberg. Innovation Policy: What, Why and How. Oxford Review of Economic Policy 2017; 33 (1), 2-23.
6. Kimble L, Massoud MR. What do we mean by innovation in healthcare? EMJ Innov, 2017; 1(1):89-91.
7. Sharp P, Hockfield S. Convergence: the future of health. Science 2017; 355(6325):589.
8. Convergence: the future of Health (www.convergencerevolution.net/2016-report/).
9. Schwab K. the fourth Industrial revolution: what it means, how to respond. World Economic Forum <https://www.weforum.org/agenda/2016/01/the-fourth-industrial-revolution-what-it-means-and-how-to-respond/>.

10. Schwab K. *The Fourth Industrial Revolution*. Crown Business Books. World Economic Forum, 2016.
11. Steeland S, Vandenbroucke RE, Libert C. Nanobodies as therapeutics: big opportunities for small antibodies. *Drug Discovery Today* 2016; 21(7). <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.1016%2Fj.drudis.2016.04.003>.
12. Ventola CL. Medical applications for 3D printing: current and projected uses. *Pharmacy and Therapeutics* 2014; 39(19):704-11.
13. Fagerberg J. A guide to the literature. In: *The Oxford Handbook of Innovation*. Fagerberg J, Mowery D and Nelson R (eds). Oxford University Press, 2004.
14. Lansisalmi H, Kivimaki M, Aalto P, Ruoranen R. Innovation in Healthcare: A Systematic Review of Recent Research. *Nursing Science Quarterly* 2006; 19(1): 66-72.
15. Anderson NC, De Dreu C, Nijstad BA. The Routinization of Innovation Research: A Constructively Critical View of the State-of-the-Science. *Journal of Organizational Behavior* 2004; 25: 147-173.
16. Faulkner A, Kent J. *Innovation and Regulation in Human Implant Technologies: Developing Comparative Approaches*. *Social Science and Medicine* 2001; 53: 895-913.
17. Christensen CM. *The innovator's solution: creating and sustaining successful growth*. Harvard Business Press, 2003.
18. Danneels E. Disruptive technology reconsidered: a critique and research agenda. *The Journal of Product Innovation Management*, 2004; 21(4):246--58.
19. Charness N, Best R, Evans J. Supportive home health care technology for older adults: attitudes and implementation. *Gerontechnology* 2016; 15(4):233-42.
20. Nilsen P. Making sense of implementation theories, models and frameworks. *Implement Sci* 2015; 10:53.
21. Thompson D. *Hit makers: The science of popularity in an age of distraction*. Penguin Press, 2017.
22. Minassian LM, Carpenter WR, Weiner BJ, Anderson DE, McCaskill-Stevens W, Nelson S, Whitman C, Kelaghan J, O'Mara AM, Kaluzny AD. Translating research into evidence-based practice: the National Cancer Institute Community Clinical oncology program. *Cancer* 2010; 1(6): 4440-9.
23. Teal R, Bergmire DM, Johnston M, Weiner BJ. Implementing community-based provider participation in research: an empirical study. *Implement Sci* 2012;8:7-41.
24. Weiner BJ, Helfrich CD, Savitz LA, Swiger KD. Adoption and implementation of strategies for diabetes management in primary care practices. *Am J Prev Med* 2007; 33(1 Suppl): S35-44.
25. Cucinello M, Lapsley I, Nasi G, Pagliari C. Understanding key factors affecting electronic medical record implementation: a sociotechnical approach. *BMC Health Serv Res* 2015 Jul 17; 15:268
26. Moulin JC, Sabater-Hernández D, Fernández-Llimós F, Benrimoj SI. A systematic review of implementation frameworks of innovations in healthcare and resulting generic implementation framework. *Health Res Policy Syst* 2015:13:16.
27. Carlford S, Lindberg M, Bendtsen P, Nilsen P, Andersson A. Key factor influencing adoption of an innovation in primary health care: a qualitative study based on implementation theory. *BMC Fam Pract* 2010; 11:60.
28. Durlak JA, DuPre EP. Implementation matters: A review of research on the influence of implementation on program outcomes and the factors affecting implementation. *Am J. Community Psychol* 2008;41(3-4):327-50.
29. Allen JD, Towne Jr SD, Maxwell AE, DiMartino L, Leyva B, Bowen DJ, Linnan L, Weiner BJ. Measures of organizational characteristics associated with adoption and/or implementation of innovations: A systematic review. *BMC Health Serv Res* 2017; 17:591.
30. Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implement Sci* 2009; 4:50.
31. Chaudoir SR, Dugan AG, Barr CHI. Measuring factors affecting implementation of health innovations: a systematic review of structural, organizational, provider, patient and innovation level measures. *Implement Sci* 2013;8:22.
32. Holden RJ, Karsh B. The technology acceptance model: its past and its future in health care. *J Biomed Inform* 2010; 43(1):159-72.
33. Wisdom JP, Chor KH, Hoagwood KE, Horwitz SM. Innovation adoption: a review of theories and constructs. *Adm Policy Ment Health* 2014; 41(4):480-502.
34. Feldstein AC, Glasgow RE. A practical robust implementation and sustainability model (PRISM) for integrating research findings into practice *Jt Comm J Qual Patient Sci* 2008; 34(4):278-43.
35. Dzau VJ, Asch DA, Hannaford B, et al. Debate on the cost of innovation in healthcare: is it too costly? *BMJ Simulation and Technology Enhanced Learning* 2017;3:S33-S36.
36. World Health Organization. Innovation. Available at <https://www.who.int/topics/innovation/en/>. Ultimo acceso 2 Ene 2019.
37. Fernandez-Moure JS. Lost in translation: the gap in scientific advances and clinical application. *Front Bioeng Biotechnol* 2016; 4:43.
38. Green L, Ottoson J, García C, Hiatt R. Diffusion theory and knowledge dissemination, utilization, and integration in public health. *Annu Rev Public Health* 2009;30:151-74.
39. Balas E, Boren S. Managing Clinical Knowledge for Health Care Improvement. In: van Bemmel JH, McCray AT, eds. *Yearbook of Medical Informatics*. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, 2000:65-70.
40. Grant J, Green L, Mason B. Basic research and health: a re-assessment of the scientific basis for the support of biomedical science. *Res Eval* 2003;12:217-24.
41. Slote-Morris Z, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *J R Soc Med* 2011; 104:510-20.

42. Alt S, Helmstadter A. Market entry, power, pharmacokinetics: what makes a successful drug innovation? *Drug Discovery Today* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2017.09.009>.
43. Parston G, McQueen J, Patel H, Keown OP, Fontana G, Al Kuwari H, Darzi A. The Science And Art Of Delivery: Accelerating The Diffusion Of Health Care Innovation. *Health Affairs* 2015; 34(12):2160-2166.
44. Rabin BA, Glasgow RE, Kerner JF, Klump MP, Brownson RC. Dissemination and implementation research on community-based cancer prevention: a systematic review. *Am J Prev Med* 2010; 38:443-56.
45. Haines A, Kuruville S, Matthias B. Bridging the implementation gap between knowledge and action for health. *Bull World Health Organ* 2004; 82:724-31.
46. Dixon-Woods M, McNicol S, Martin G. Ten challenges in improving quality in healthcare: lessons from the Health Foundation's programme evaluations and relevant literature. *BMJ Qual Saf* 2012; 21:876-84.
47. Shortell SM, Bennett CL, Byck GR. Assessing the impact of continuous quality improvement on clinical practice: what it will take to accelerate progress. *Milbank Q* 1998; 76:593-624.
48. Halladay M, Bero L. Getting research into practice: implementing evidence-based practice in health care. *Publ Money and Management* 2000; 20:43-50.
49. Christodoulakis C, Asgarian A, Easterbrook S. Barriers to adoption of information technology in healthcare. Proc of ACSM CASCON conference. Toronto, Canada, Nov 2017. DOI:10.475/123_4.
50. Glasgow RE, Lichtenstein E, Marcus AC. why don't we see more translation of health promotion research to practice? Rethinking the efficacy-to-effectiveness transition. *Am J Public Health* 2003; 93:1261-7.
51. Dixon-Woods M, Amalberti R, Goodman S, Bergman B, Glasziou P. Problems and promises of innovation: why health-care needs to rethink its love/hate relationship with the new. *BMJ Qual Saf* 2011; 20(Suppl1):i47-i51.
52. Tafuri G, Pagnini M, Moseley J, Masari M, Petavy F, Behring A, Catalan A, Gajraj E, Hedberg N, Obach M, Osipenko L, Russo P, Van de Castele M, Zebeldin EM, Rasi G, Vamvakas S. How aligned are the perspectives of EU regulators and HTA bodies? A comparative analysis of regulatory-HTA parallel scientific advice. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82:965-73.
53. Wonder M, Backhouse M, Hornby E. Early scientific advice obtained simultaneously from regulators and payers: findings from a pilot study in Australia. *Value in Health* 2013; 16:1067-73.
54. Wang T, McAuslane N, Liberti L, Leufkens H, Hovels A. Building synergy between regulatory and HTA agencies beyond processes and procedures. Can we effectively align the evidentiary requirements? A survey of stakeholder perceptions. *Value in Health* 2018; 21:707-14.
55. Eichler HG, Hurts H, Broich K, Rasi G. Drug regulation and pricing-can regulators influence affordability? *N Engl J Med* 2016; 374(19):1807-9.
56. Heitmueller A, Bull A, Oh S. Looking in the wrong places: why traditional solutions to the diffusion of innovation will not work. *BMJ Innov* 2016; 2:41-7.
57. Gispén-de Wied CG, Leufkens HGM. From molecule to market access: drug regulatory science as an upcoming discipline. *Eur J Pharmacol* 2013; 719:9-15.
58. Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, Rowland M, Schneider CK, Bloechl-Daum B. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulatory's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(7):495-506.
59. Rogers E. *Diffusion of Innovations*, 2003. (5th Ed) Simon and Schuster ISBN 978-0-7432-5823-4.
60. Berwick DM. Disseminating innovations in health care. *JAMA* 2003; 289(15):1969-75.
61. Schroeder RG, Van der Ven AH, Scudder GD, Rolley D. Managing innovation and change processes: findings from the Minnesota Innovation Research Program. *Agribusiness Manage* 1986; 2:501-23.

EL APOYO A LA INNOVACIÓN DESDE LAS AGENCIAS REGULATORIAS. EXPERIENCIA INTERNACIONAL Y NACIONAL: EL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO DE APOYO A LA INNOVACIÓN DE LA ANMAT

Innovation support from Regulatory Agencies. National and international experiences: The case of the multidisciplinary innovation support team of the ANMAT

Waldo H. Belloso¹, Augusto G. Popp², Marcela Rizzo³, Carlos A. Chiale⁴.

¹Subadministrador de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

²Coordinación de Capacitación e Investigación Científico Sanitaria.

³Directora de Evaluación e Investigación de Productos No Clasificados y/o Innovadores.

Dirección Nacional de Productos Médicos. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

⁴Administrador de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Contacto: waldo.belloso@anmat.gob.ar

RESUMEN

En la actualidad existe un notable desarrollo de productos innovadores orientados a dar nuevas soluciones en materia de salud. En este marco, caracterizado por un escenario de conocimientos nuevos, multidisciplinario y, a su vez con pocos antecedentes a nivel regulatorio, las agencias sanitarias tienen el gran desafío de establecer el marco normativo para asegurar la seguridad y eficacia de estos productos. Por otro lado, dichos organismos se imponen el deber de propiciar el desarrollo de nuevas tecnologías de manera de impulsar, lo más pronto posible, su llegada a las personas que lo necesiten. Esta breve revisión se enfoca en analizar algunas de las iniciativas llevadas a cabo por algunas de las más importantes agencias regulatorias internacionales (EMA, FDA, Health Canada), organismos de referencia en salud (OMS, OPS) y espacios de convergencia regulatoria (IMDRF) en la evaluación e impulso a la innovación y, en particular, se hace hincapié en describir el trabajo del Equipo Multidisciplinario de Apoyo a la Innovación (EMAI) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, orientado a brindar asistencia a proyectos y productos que revistan carácter de innovadores y resulten de interés para la salud pública.

Palabras claves: Disposición 1719/17, Grupo de Trabajo de innovación, Laboratorio de Innovación, IMRDF, Equipo Multidisciplinario de Apoyo a la Innovación, EMAI.

ABSTRACT

Currently, there is a remarkable development of innovative products aimed at offering new solutions in matters of health. In this scenario, characterized by new multidisciplinary knowledge and little regulatory background, sanitary agencies address the great challenge of establishing the regulatory framework to ensure the safety and efficacy of these products. On the other hand, these organizations have the duty to encourage the development of innovative technologies in order to promote, as soon as possible, the arrival to people who need them. This brief review focuses on analyzing some of the initiatives carried out by some of the most important international regulatory agencies (EMA, FDA, Health Canada), health reference organizations (WHO, PAHO) and regulatory convergence spaces (IMDRF) on the evaluation and promotion of innovation and, in particular, it emphasizes describing the work of the Multidisciplinary Innovation Support Team of ANMAT (Argentinian regulatory agency), aimed at providing assistance to projects and products that are innovative and of interest to public health.

Key Words: Disposition ANMAT 1719/17, EMA Innovation Task Force, FDA Innovation Lab, IMRDF, EMAI.

INTRODUCCIÓN

La innovación impone desafíos no solamente a quien la desarrolla sino también a los usuarios y al sistema regulatorio. El ámbito de los productos para la salud ha sido siempre un terreno fértil para la innovación en búsqueda de hallazgos que den soluciones a necesidades médicas insatisfechas o a la mejora y simplificación de las soluciones ya existentes.

En este sentido, la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), así como otras agencias regulatorias, no solamente debe regular las actividades y productos bajo su competencia disponibles en el mercado actual, sino que también debe prepararse para definir las regulaciones para aquellos productos que brindarán nuevas soluciones en el área de salud en un futuro cercano.

La innovación está presente en diferentes profundidades en cada nuevo desarrollo que se presenta. Sin embargo, algunas innovaciones plantean un desafío regulatorio concreto, ya sea porque el tipo de producto o desarrollo no se enmarca fácilmente dentro de la caracterización de lo ya establecido por la normativa o bien porque la normativa existente resulta insuficiente o inadecuada para regular de manera adecuada su complejidad. Este tipo de innovaciones, la mayoría de ellas “disruptivas”, nos presentan aspectos de lo que será el futuro regulatorio y demandan instancias de aprendizaje y actualización por parte de la autoridad regulatoria, las cuales son abordadas más eficientemente desde un enfoque multidisciplinario.

En este sentido, las principales agencias regulatorias del mundo han establecido recientemente mecanismos y programas específicos para evaluar y sentar la normativa para la regulación de los productos innovadores y, por otro lado, alentar tales desarrollos. En esta breve revisión nos interesa mostrar un panorama internacional de tales programas en las distintas agencias y principalmente describir los objetivos y funciones del Equipo Multidisciplinario de Apoyo a la Innovación (EMAI) de la ANMAT.

EXPERIENCIAS INTERNACIONALES EN LA REGULACIÓN Y APOYO AL DESARROLLO DE PRODUCTOS PARA LA SALUD INNOVADORES

Agencia Europea de Medicamentos

(EMA, por sus siglas en inglés)

En 2014, la EMA creó el Grupo de Trabajo de Innovación (ITF, por sus siglas en inglés) de funcionamiento horizontal e intersectorial, cuyas principales acciones se centran en terapias y tecnologías emergentes. Este grupo tiene por objeto proveer un foro de diálogo precoz con solicitantes, analizar terapias y tecnologías emergentes, proveer orientación regulatoria, aumentar el conocimiento y aprendizaje de la innovación dentro de la agencia sanitaria y evaluar el impacto de tecnologías y terapias emergentes en aspectos científicos, legales y regulatorios^[1]. Además, conduce discusiones acerca de aspectos vinculados al encuadre normativo para productos combinados y *borderline*, y coordina la Red Europea de Foros de Innovación, la cual promueve el intercambio de información y la transferencia tecnológica para be-

neficio de la salud pública. Algunas de las áreas temáticas abordadas por el ITF, recientemente, incluyen diversas tecnologías innovadoras tales como nanomedicinas, biomateriales, farmacogenómica, biología sintética, modelado y simulación, y el uso de dispositivos móviles para apoyar la atención médica^[2].

Administración de Medicamentos y Alimentos

(FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos de América

En 2011, el Centro de Dispositivos y Salud Radiológica (CDRH, por sus siglas en inglés) de la FDA creó el programa *Camino de Innovación*, con el objetivo prioritario de ayudar a que los dispositivos médicos lleguen a los pacientes de manera oportuna al mejorar la colaboración entre la FDA y los desarrolladores^[3]. En 2015, la FDA inauguró el “*Innovation Lab*”, un espacio para facilitar la colaboración entre el gobierno federal y el sector privado en la aplicación de prácticas que permitan avances en la medicina. En este marco, se analizan desde breves informes de presentación de nuevas ideas hasta prototipos, pruebas piloto y “pruebas de concepto” (prototipo que está diseñado para determinar la viabilidad). La discusión acerca de nuevas tecnologías y desarrollos tiene lugar en actividades tales como “*tech-talks*” (breves charlas informativas por parte de expertos del sector regulado), seminarios para agentes de la administración, “charlas con expertos” del propio organismo, sesiones de “brainstorming” y demostraciones de prototipos^[4].

Departamento de Salud de Canadá (*Health Canada*)

Health Canada creó, dentro de la Oficina de Dispositivos Médicos, un espacio específico en el cual el Comité Científico Asesor en Tecnologías Digitales de la Salud (SAC-DHT por sus siglas en inglés) apoya el desarrollo de productos innovadores relacionados a las tecnologías digitales^[5].

Las áreas claves incluyen a los dispositivos médicos inalámbricos, las aplicaciones médicas móviles, la telemedicina, el software como dispositivo médico, la inteligencia artificial y la seguridad cibernética, entre otros. Estas tecnologías podrían mejorar el acceso a la información de atención médica, facilitar diagnósticos y tratamientos más oportunos y mejorar el acceso a la atención de pacientes en el hogar, en instituciones sanitarias, así como comunidades rurales^[6].

Asimismo, *Health Canada*, en octubre de 2018, emitió un documento borrador que proporciona una guía pre-comercialización para los fabricantes de productos médicos implantables Clase III y Clase IV fabricados mediante procesos de impresión 3D^[7]. Ese mismo año, emitió otro documento borrador de requisitos previos a la comercialización para la seguridad cibernética de dispositivos médicos, el cual proporciona recomendaciones a los fabricantes de dispositivos médicos sobre las prácticas, respuestas y medidas de mitigación que pueden mejorar la ciberseguridad de su dispositivo^[8]. Estos documentos son ejemplos de las nuevas necesidades de regulación y encuadre de los productos innovadores mediante la elaboración de guías y normativas.

Foro Internacional de Reguladores de Dispositivos Médicos (IMDRF, por sus siglas en inglés)

El IMDRF es un grupo de reguladores de dispositivos médicos de todo el mundo que se han unido voluntariamente para armonizar los requisitos reglamentarios para productos médicos que varían de un país a otro^[9].

Este grupo ha desarrollado pautas que apuntalan a la innovación y el acceso oportuno a software como un dispositivo médico (SaMD por sus siglas en Inglés) seguro y efectivo a nivel mundial. Para ello, se encuentran disponibles guías sobre sus definiciones claves^[10], posible marco para la categorización de riesgos y las consideraciones correspondientes^[11] y su aplicación en un sistema de gestión de la calidad^[12].

Por otro lado, IMRDF se encuentra trabajando en una guía sobre ciberseguridad de productos médicos, para promover un enfoque globalmente armonizado de la seguridad cibernética que garantice la seguridad y eficacia de estos productos^[13] y otro documento sobre evaluación clínica y evidencia de software como un dispositivo médico^[14].

Otro campo importante es la producción de dispositivos médicos individualizados, por ejemplo, utilizando aquellos obtenidos a través de métodos de fabricación aditiva (impresión 3D) basados en tomografías computarizadas o resonancias magnéticas de pacientes^[15].

La ANMAT forma parte de tres grupos de trabajo dentro de IMDRF: "Evaluación clínica de productos médicos", "Principios de la clasificación de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*" y "Productos Médicos Personalizados" y es coordinador de su grupo espejo a nivel regional en la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

Organización Panamericana de Salud (OPS)

En el 2012 en el "Encuentro de las Autoridades Reguladoras para el Fortalecimiento de la Capacidad Reguladora de los Dispositivos Médicos en la Región de las Américas", organizado por la OPS, se creó el Grupo de Trabajo Regional sobre regulación de dispositivos médicos, del cual la ANMAT forma parte. Este grupo tiene como objetivo fortalecer la capacidad reguladora de estos dispositivos y avanzar hacia la armonización de los requisitos regulatorios, mediante el intercambio regional de información de la "Plataforma Regional sobre Acceso e Innovación para Tecnologías Sanitarias" (PRAIS)^[16]. Dicha plataforma está compuesta por una serie de herramientas destinadas a promover la innovación tecnológica, el acceso, el uso racional, la regulación y la gobernanza de las tecnologías sanitarias desde la perspectiva de la salud pública^[17]. La OPS se convirtió en Organización Afiliada de IMRDF en el 2014.

Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS ha sido un instrumento importante en el apoyo a la innovación de dispositivos médicos para entornos de bajos recursos, particularmente a través de iniciativas como su compendio

de tecnologías sanitarias innovadoras publicado en 2016-2017, cuyo objetivo es proporcionar una plataforma neutral para estas tecnologías que pueden tener el potencial de mejorar resultados de salud y la calidad de vida, o para ofrecer una solución a una necesidad de salud no satisfecha. Este compendio ilustra algunas tecnologías innovadoras que tienen el potencial de mejorar la salud (prototipos) y otras que ya están disponibles comercialmente^[18]. Dentro de los prototipos se pueden encontrar prótesis para miembros superiores realizadas por impresión 3D, medición de la presión arterial y otros signos vitales a través de un teléfono inteligente para la detección de enfermedades cardiovasculares, ultrasonido portátil para situaciones de emergencia mediante una aplicación de teléfono inteligente (sus imágenes y los videos pueden ser transferidos a un centro asistencial), colposcopio portátil basado en teléfono celular y prueba de hemoglobina en el punto de atención con aplicación móvil asociada^[19].

EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO DE APOYO A LA INNOVACIÓN DE LA ANMAT (EMAI)

Creación del EMAI

A fines de 2009, se creó el "Grupo de Trabajo de Apoyo a la Innovación" con el propósito de estimular la innovación en la industria farmacéutica y de dispositivos médicos para aportar al desarrollo de las capacidades nacionales en la fabricación de productos con alto valor agregado^[20].

Posteriormente, en 2011, el organismo advirtió la necesidad de avanzar aún más en las estrategias de acompañamiento y creó el "Programa para Apoyo a la Innovación en Medicamentos y Productos para la Salud" (Disposición ANMAT N° 1719). El objetivo del programa fue disponer de una plataforma específica para la asistencia de proyectos de investigación y desarrollo. Para su implementación se estableció el "Equipo Multidisciplinario de Apoyo a la Innovación" (EMAI) con función de dar asistencia a los proyectos y productos que revistan carácter de innovadores y resulten de interés para la salud pública^[21]. A fines de 2018 el EMAI fue revitalizado y ampliado, imprimiéndole una nueva dinámica de trabajo y promoviendo el desarrollo de nuevas actividades y procedimientos en respuesta a los nuevos desafíos regulatorios.

Proyectos

Los tipos de proyectos que pueden ser presentados ante el EMAI incluyen diversas áreas de incumbencia de la ANMAT (medicamentos, productos médicos, productos para diagnóstico de uso *in vitro*, productos combinados, etc.). Dentro de estas nuevas tecnologías se encuentran la terapia génica y celular, la ingeniería de tejidos, la nanomedicina, los productos *borderline*, los sistemas de liberación complejos de medicamentos, sistemas diagnósticos innovadores y de monitoreo con base en técnicas moleculares, los nuevos diseños de estudios en humanos y métodos estadísticos, entre otros.

Conformación

El EMAI está compuesto por representantes de distintas áreas de la Administración, lo que le da un carácter claramente heterogéneo y multidisciplinario. El grupo de trabajo incluye a las autoridades del organismo y representantes de las distintas dependencias, tales como el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), el Instituto Nacional de Alimentos (INAL), la Dirección Nacional de Productos Médicos, la Dirección de Asuntos Jurídicos, la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria y la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias^[23].

Reuniones

Los objetivos primarios de las presentaciones de proyectos y/o productos en las reuniones (Figura 1) del EMAI son discutir el encuadre y marco normativo correspondiente, orientar al grupo investigador o desarrollador acerca de la forma más eficiente de presentación de su producto ante la Administración para su evaluación formal y planificar acciones a seguir con procesos o proyectos de características similares. En estas reuniones no se realiza la evaluación sistemática y profunda de los proyectos y/o procesos mencionados, sino que esta tarea queda a cargo de cada una de las áreas correspondientes. Allí se seleccionan desarrollos o productos presentados como innovadores, en particular aquellos relacionados con innovaciones de *tipo disruptiva* o que generen desafíos desde el punto de vista regulatorio.

El producto final del análisis de cada proyecto por parte del EMAI es un informe que se remite al investigador y/o desarrollador principal. Allí, se especifican los documentos e información analizada, la metodología utilizada, las preguntas específicas abordadas por el equipo de trabajo y las sugerencias u observaciones que se emiten a modo de guía para su posterior presentación regulatoria. Asimismo, como resultado de la evaluación del EMAI, se puede definir la necesidad de actualizar la reglamentación vigente o bien de elaborar nuevas normativas y/o guías complementarias a las ya existentes para disponer así de un marco regulatorio adecuado.

Tal como sucede con otros espacios de innovación en agencias regulatorias del exterior, el rol principal del EMAI es el acompañamiento pre-registral. Si bien la evaluación final del *dossier* del producto considerará los antecedentes de interacción entre el desarrollador y la Administración, en ningún caso los informes elaborados por el EMAI son vinculantes o condicionantes de la evaluación regulatoria definitiva, ni de la aprobación del proyecto, desarrollo o producto innovador por parte del área correspondiente.

El minisitio en línea del EMAI puede ser consultado desde la página web de ANMAT o a través del siguiente hipervínculo <https://www.argentina.gob.ar/anmat/innovacion>

CONCLUSIÓN

Las distintas agencias reguladoras y foros internacionales, actualmente, se encuentran implementando programas dedicados a la regulación de productos innovadores. A través de estos mecanismos se desarrollan guías y/o normativas que apoyan el acceso oportuno a diversas tecnologías en todo el espectro de los productos para la salud. Dicho apoyo al desarrollo de tales productos es clave para propiciar su llegada al mercado con eficacia y seguridad adecuada, en un lapso acorde, de manera de mejorar la salud de las personas que lo requieren.

Para los organismos regulatorios tales como la ANMAT, resulta un desafío definir qué productos presentados como innovadores demandan una instancia de conocimiento especial y un análisis multidisciplinario complejo y, por otro lado, cuáles de ellos pueden ser abordados de mejor manera desde las estructuras organizativas preexistentes. Por otra parte, es importante remarcar la necesidad de que las distintas agencias reguladoras del mundo se unan para armonizar criterios y cooperar, a través del intercambio de información y conocimiento, en la evaluación de estas nuevas tecnologías.



Figura 1: Reuniones de trabajo del Equipo Multidisciplinario de Apoyo a la Innovación (EMAI).

BIBLIOGRAFÍA

1. EMA: European Medicines Agency. 2014. Mandate of the EMA Innovation Task Force (ITF). EMA/484400/2014.
2. EMA: European Medicines Agency [Internet] 2006. [actualizado 14 Marzo 2013; citado 14 jul 2019]. Innovation in medicines. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines#eu-innovation-network-section>.
3. FDA: Federal and Drug Administration [Internet]. [citado 14 jul 2019]. CDRH Innovation. Disponible en: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHInnovation/InnovationPathway/default.htm>.
4. FDA: Federal and Drug Administration [Internet] 2018. [citado 15 jul 2019]. Innovation Lab. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/innovation-fda/innovation-lab>.
5. Gobierno de Canada [Internet] 2018. [citado 17 jul 2019]. Meath Canada's Approach to Digital Health Technologies. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/activities/announcements/notice-digital-health-technologies.html>.
6. Gobierno de Canadá [Internet] 2018. [citado 17 jul 2019]. Scientific Advisory Committee on Digital Health Technologies (SAC-DHT), Terms of Reference. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/activities/scientific-expert-advisory-committees/digital-health-technologies/terms-reference-2018-05-28.html>
7. Gobierno de Canadá [Internet] 2018. [citado 17 jul 2019]. Draft Guidance Document - Licensing Requirements for Implantable Medical Devices Manufactured by 3D Printing. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medical-devices/activities/announcements/notice-licensing-requirements-implantable-3d-printing/draft-guidance-document.html>.
8. Gobierno de Canadá [Internet] 2018. [citado 17 jul 2019]. Draft Guidance Document - Pre-Market Requirements for Medical Device Cybersecurity. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/public-involvement-consultations/medical-devices/consultation-premarket-cybersecurity-profile/draft-guidance-premarket-cybersecurity.html>.
9. IMDRF: International Medical Device Regulators Forum [Internet]. [citado 17 jul 2019]. Disponible en: <http://www.imdrf.org/index.asp>.
10. IMRDF.2013. Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions. IMDRF/SaMD WG/N10FINAL:2013.
11. IMRDF.2014. Software as a Medical Device: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations. IMDRF/SaMD WG/N12FINAL:2014.
12. IMRDF.2015. Software as a Medical Device (SaMD): Application of Quality Management System. IMDRF/SaMD WG/N23 FINAL: 2015.
13. IMDRF: International Medical Device Regulators Forum [Internet]. [citado 18 jul 2019]. Medical Device Cybersecurity Guide. Disponible en: <http://www.imdrf.org/workitems/wi-mdc-guide.asp>.
14. IMDRF: International Medical Device Regulators Forum [Internet]. [citado 18 jul 2019]. Software as a Medical Device (SaMD). Disponible en: <http://www.imdrf.org/workitems/wi-samd.asp>.
15. IMDRF: International Medical Device Regulators Forum [Internet]. [citado 18 jul 2019]. Definitions for Personalized Medical Devices. Disponible en: <http://www.imdrf.org/consultations/cons-definitions-personalized-md-n49-180524.asp>.
16. OPS: Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 18 jul 2019]. Regulación de dispositivos médicos. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3418:2010-medical-devices-regulation&Itemid=41722&lang=es.
17. PRAIS: Regional Platform on Access and Innovation for Health Technologies [Internet]. [citado 19 jul 2019]. Disponible en: <http://prais.paho.org/es/sobre-la-plataforma/>.
18. WHO: World Health Organization [Internet]. [citado 18 jul 2019]. Medical devices. Disponible en: https://www.who.int/medical_devices/publications/compendium_2016_2017/en/
19. WHO: World Health Organization [Internet]. Compendium of innovative health technologies for low resource settings 2016-1017 [Internet]. 1st ed. Switzerland .2018. [citado 19 jul 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274893/9789241514699-eng.pdf?ua=1>.
20. Circular ANMAT N° 10/09. Creación del Grupo de Apoyo a la Innovación. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Novedades/circular_10.pdf.
21. Disposición ANMAT N° 1719/11. Creación del programa para el apoyo a la innovación en medicamentos y productos para la salud. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2011/Dispo_1719-11.pdf.
22. ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica [internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2011 [citado 8 jul 2019]. Programa para Apoyo a la Innovación en Medicamentos y Productos para la Salud [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Novedades/circular_10.pdf
23. Argentina.gob.ar [internet]. Buenos Aires: Argentina.2016. [citado 8 jul 2019]. Innovación en ANMAT. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/innovacion-en-anmat>.

PROTOS MAESTROS: ENFOQUE REGULATORIO DE NUEVOS DISEÑOS EN ENSAYOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Master Protocols: Regulatory approach about new clinical trial designs

Laura Traversi, María L. González, María A. Murias, Cristina Papayannis, Inés Sammartino, Valeria Pallavicini.

Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos. Instituto Nacional de Medicamentos. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Contacto: laura.traversi@anmat.gov.ar

RESUMEN

El avance de la ciencia y tecnología en los últimos años dio lugar a la necesidad de dar respuesta a una mayor cantidad de preguntas en investigación de forma más eficiente. Esto ha provocado la generación de nuevos diseños en investigación, dando origen a los “protocolos maestros”. A diferencia de los diseños tradicionales en los que en cada ensayo clínico se prueba habitualmente un solo fármaco, en una única población, con una patología determinada, los protocolos maestros utilizan una estructura con un diseño de ensayo clínico y un protocolo para evaluar simultáneamente múltiples fármacos y/o enfermedades, en múltiples sub-estudios. Entre estos novedosos diseños se pueden mencionar tres tipos: canasta (*basket*), paraguas (*umbrella*) y plataforma (*platform*) los cuales serán analizados en este artículo. Debido a su complejidad, el abordaje de estos nuevos modelos de ensayo clínico requiere la revisión y actualización permanente de los estándares vigentes y una constante discusión por parte de las diferentes agencias regulatorias a nivel mundial. Estos diseños no deben considerarse a priori como medios para reducir la rigurosidad de la planificación de los ensayos clínicos ni disminuir los estándares regulatorios, sino como herramientas para gestionar situaciones experimentales complejas. Desde el punto de vista regulatorio, para poder analizar y dar respuesta a estos desafíos, ANMAT cuenta, actualmente, con espacios de intercambio que permiten crear el ámbito apropiado de discusión científica-regulatoria que aliente el desarrollo de nuevos medicamentos, pero manteniendo estrictos estándares de calidad éticos y científicos. En esta revisión se plantea la necesidad de conocer en detalle estos nuevos diseños analizando sus potenciales beneficios y limitaciones.

Palabras claves: protocolos maestros, enfoque regulatorio, nuevos diseños, ensayos clínicos.

ABSTRACT

The need to answer a greater number of questions more efficiently has led to the generation of new designs in research, giving rise to the “master protocols”. This term refers to a clinical trial design created to evaluate multiple hypotheses through sub-studies that are developed simultaneously and that may contain an adaptive design. Among these novel designs, three types can be mentioned: basket, umbrella and platform which will be analyzed in this article. Due to their complexity, the approach of these new clinical trial designs requires the continuing revision and updating of the current standards and a constant discussion by the different regulatory agencies worldwide. From the regulatory point of view, in order to analyze and satisfy these challenges, ANMAT currently has exchange spaces that allow the creation of the appropriate field of scientific-regulatory discussions that encourage the development of new medicines, while maintaining strict standards of ethical and scientific quality. This revision raises the need to know in detail these new designs analyzing their potential benefits and limitations.

Key words: master protocols, regulatory approach, new designs, clinical trials.

INTRODUCCIÓN

La modernización de la ciencia, con el surgimiento de la “medicina de precisión” sumado a la necesidad de responder a una mayor cantidad de preguntas en investigación, del modo más eficiente y en el menor tiempo posible, desencadenaron en los últimos años una innovación metodológica en la investigación clínica farmacológica. Esta innovación ha provocado la generación de nuevos diseños en investigación, dando origen a los “protocolos

maestros”, los cuales están siendo implementados en diferentes áreas, principalmente, en oncología y en enfermedades poco frecuentes.

A diferencia de los diseños tradicionales en los que en cada ensayo clínico se prueba habitualmente un solo fármaco, en una única población, con una patología determinada, los llamados “protocolos maestros” utilizan una estructura con un diseño de

ensayo clínico y un protocolo para evaluar simultáneamente múltiples fármacos y/o enfermedades, en múltiples sub-estudios. La finalidad de este modelo es poder llevar a cabo un desarrollo más eficiente y acelerado de los productos en investigación que se dirigen a blancos cada vez más específicos. Entre estos novedosos diseños se pueden mencionar tres tipos: canasta (*basket*), paraguas (*umbrella*) y plataforma (*platform*) los cuales serán analizados en este artículo. Teniendo en cuenta la complejidad de estos tipos de estudios, en este artículo se presentan distintas características de estos nuevos diseños, los potenciales beneficios y los posibles desafíos que generan, profundizando el análisis desde un enfoque regulatorio.

NUEVOS DISEÑOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La evolución de la investigación clínica ha estimulado el desarrollo y la aplicación de alternativas al diseño clásico de estudios, dando lugar al surgimiento de ensayos denominados “adaptativos”, capaces de responder a las necesidades del nuevo paradigma. Los estudios adaptativos prevén, de forma anticipada, la modificación de uno o varios elementos del diseño (por ej.: cambio de comparadores, modificación de ramas de tratamiento, combinación de fases de tratamiento) a partir de los resultados de análisis intermedios predeterminados. El término “protocolo maestro” (*master protocols*) se refiere a un ensayo clínico, creado para evaluar múltiples hipótesis a través de sub-estudios que se desarrollan simultáneamente y que pueden contener un diseño de tipo adaptativo. Estos protocolos permiten investigar en forma paralela múltiples terapias dirigidas a poblaciones diferentes que pueden definirse por distintas características tales como el estadio de una enfermedad, características histológicas, el número de tratamientos previos, características genéticas u otros biomarcadores, o características demográficas, entre otras. Los fármacos en estudio pueden tener un único comparador en común o comparadores independientes entre sí. El diseño de

estos estudios permite agregar, modificar o discontinuar ramas de tratamiento durante su realización en base a análisis interinos predeterminados o información adicional externa, lo que facilita el desarrollo de nuevos tratamientos en forma más eficiente, flexible y acelerada. Las definiciones de cada tipo de diseño de los protocolos maestros según la literatura se muestran en la **Tabla 1**^[1,2]. Es necesario aclarar que existen ensayos que incluyen modificaciones o superposiciones de estos tres modelos de diseños. Debido a los avances en la identificación de subtipos de tumores o mutaciones diana, la mayoría de los protocolos maestros vigentes se han desarrollado para el estudio del tratamiento del cáncer^[3].

Estudio tipo “canasta”

Este diseño puede incluir distintas enfermedades o características histológicas de una enfermedad. La selección del paciente se define por la presencia de un blanco (por ejemplo, biomarcador o alteración molecular particular). Se basan en la hipótesis que plantea que la caracterización del objetivo predice con mayor exactitud la eficacia del tratamiento dirigido. Evalúan así una terapia dirigida (única o combinada) en múltiples patologías o subtipos de enfermedades que tienen en común determinados blancos moleculares. De esta manera se originan en el contexto de un mismo ensayo clínico diferentes sub-estudios (**Figura 1**) basados en terapias blanco orientados a los blancos moleculares detectados^[2,3]. Los ensayos canasta se emplean a menudo como prueba de concepto en estadios tempranos de la investigación clínica^[4]. Un ejemplo de este tipo de diseños es el ensayo de fase 2 que evaluó al vemurafenib en múltiples tumores (diferentes del melanoma) con mutaciones BRAF V600 (biomarcador específico). La identificación del BRAF V600 en estos tumores determinó el desarrollo de subestudios a partir de los cuales los pacientes son randomizados a terapias dirigidas por biomarcador o tratamiento estándar^[1].

TABLA 1: TIPOS DE DISEÑOS DE PROTOCOLOS MAESTROS.

TIPO	OBJETIVO
CANASTA/ BASKET (más usado para prueba de concepto*)	Estudiar una única terapia blanco en el contexto de múltiples enfermedades o subtipos de enfermedades (diferentes indicaciones)
PARAGUAS/ UMBRELLA (más utilizado para ensayos confirmatorios)	Estudiar múltiples terapias blanco en el contexto de una sola enfermedad o indicación
PLATAFORMA/PLATFORM	Estudiar múltiples terapias blanco en el contexto de una sola enfermedad, con la posibilidad de que se permita ingresar o sacar tratamientos “de la plataforma”, basados en un algoritmo de decisión

Adaptado de Woodcock J, 2017^[2].

*Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) establece como recomendación que la dosis de los fármacos a evaluar en un protocolo maestro se determine previamente a partir de ensayos de detección de dosis de fase 2^[1].

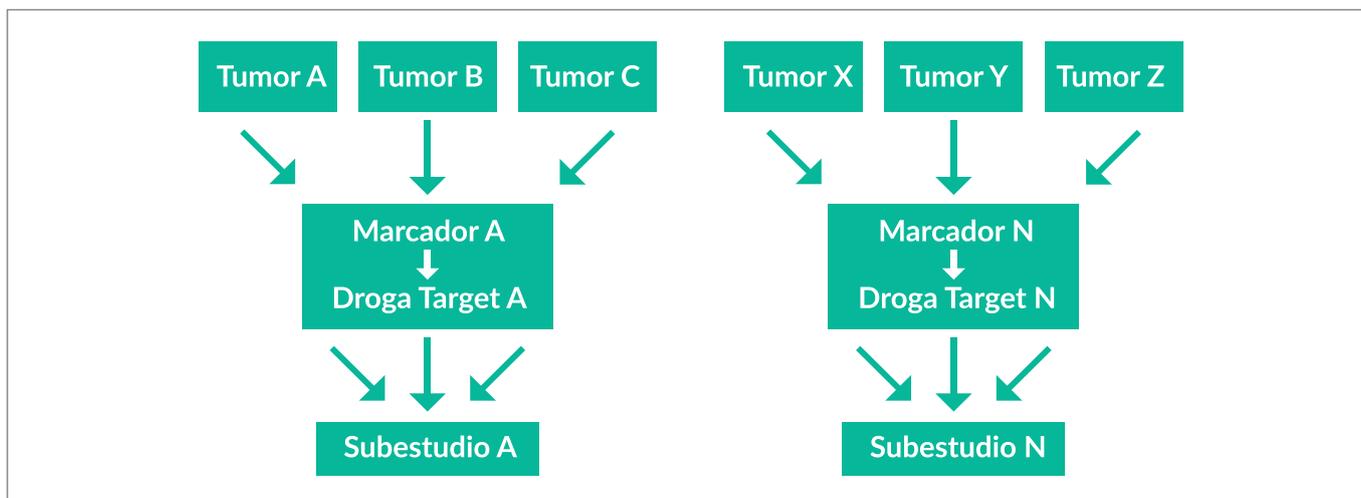


Figura 1: Estudios canasta/basket.

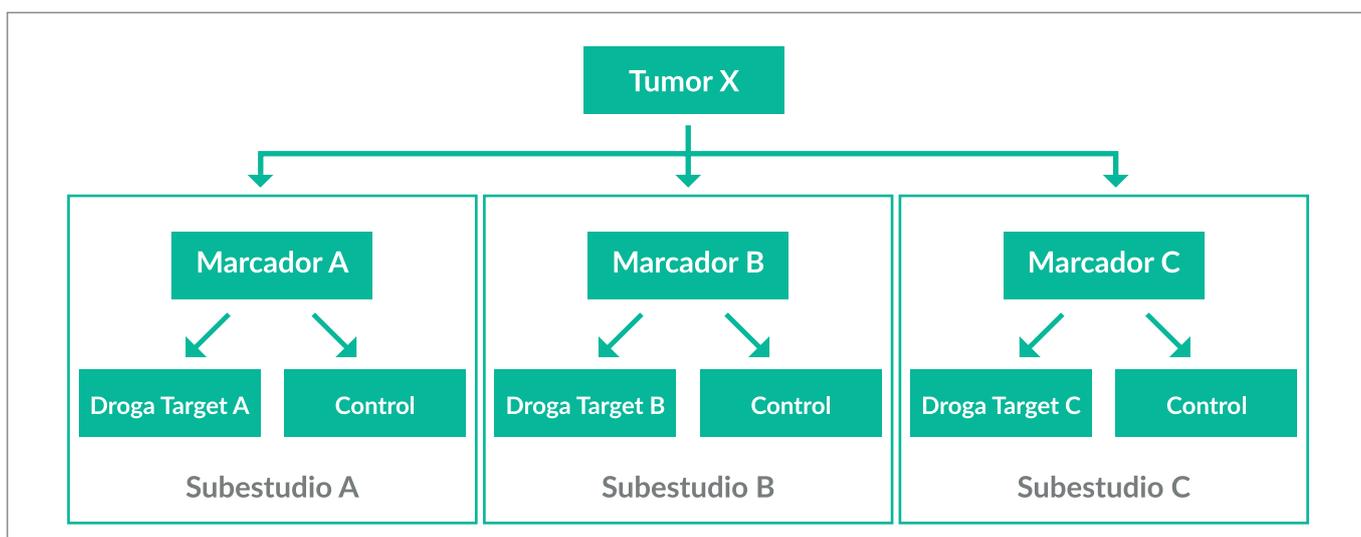


Figura 2: Estudio paraguas/umbrella.

Estudio tipo “paraguas”

En este tipo de diseño, a partir de una enfermedad definida convencionalmente, los pacientes son sometidos a estudios de *screening* para la identificación de un blanco (por ej., un biomarcador u otras características moleculares) y, luego, son asignados a un grupo definido según los resultados obtenidos. De esta manera, permite investigar múltiples fármacos en los diversos subgrupos, y el diseño puede ser randomizado o utilizar controles externos dependiendo de la patología. La droga elegida como rama control para los subestudios randomizados debe ser el estándar de cuidado (por sus siglas en inglés,

standard of care -SOC-) para la población objetivo, y puede tener modificaciones en el tiempo si surgen nuevos fármacos que reemplazan el tratamiento habitual (Figura 2). Un ejemplo de este tipo de diseños es el protocolo LUNG MAP. Se trata de un ensayo que incluye múltiples fármacos y subestudios, dirigidos por biomarcadores en pacientes con carcinoma pulmonar de células escamosas avanzado/metastásico. Los pacientes elegibles fueron asignados a los distintos subestudios en base a la presencia o no de biomarcadores. Dentro de los subestudios, los pacientes fueron randomizados a tratamiento dirigido según biomarcador o terapia estándar^[1, 2].

Estudio tipo “plataforma”

Se trata de un diseño aleatorizado con un brazo de control único y varias ramas experimentales diferentes que entran y salen del ensayo en base a los resultados de futilidad o eficacia (Figura 3). Dichos resultados se determinan según reglas de decisión Bayesianas preestablecidas, las cuales establecen el momento en el que los tratamientos deben o no discontinuarse. Así, por ejemplo, la baja probabilidad de éxito de un tratamiento o asociación con efectos adversos inaceptables puede determinar la discontinuación de esta rama de tratamiento. Por el contrario, un tratamiento con alta probabilidad de éxito puede determinar su continuidad en estudios adicionales^[2, 3]. Los ensayos plataforma son dinámicos a

través del tiempo, sin una fecha de terminación fija. Los desafíos de los estudios plataforma incluyen su naturaleza a gran escala y a largo plazo, así como, los altos costos de gestión, organización y ejecución. Los estudios paraguas y canasta podrían llegar a considerarse ensayos de tipo plataforma si permiten la adición o exclusión de nuevos tratamientos durante su desarrollo^[4].

VENTAJAS Y DESAFÍOS DE ESTOS DISEÑOS

Varios autores han señalado y discutido en profundidad los desafíos que ofrecen estos nuevos diseños de ensayos clínicos. En la **Tabla 2** se resumen las ventajas y limitaciones que plantean los protocolos maestros.

TABLA 2: BENEFICIOS POTENCIALES Y DESAFÍOS POSIBLES.

BENEFICIOS POTENCIALES	DESAFÍOS POSIBLES
<p>Desarrollo clínico acelerado y eficiencia en el desarrollo de las drogas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tiempo de desarrollo acortado ● Dar respuesta a múltiples preguntas en menos tiempo ● Objetivos flexibles 	<p>Desafíos metodológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dificultad en el análisis e interpretación de los datos con el riesgo de llegar a una conclusión errónea ● Dificultad para atribuir los eventos adversos dado las múltiples drogas en investigación ● Paradójico retraso en el desarrollo del/ o de los producto/s en investigación.
<p>Implementación del diseño y logística:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Selección de pacientes más eficiente ● Permiten compartir rama control ● Centralización del sistema de recolección de datos y mejorar la coordinación logística ● Entusiasmo entre los efectores participantes 	<p>Implementación del diseño y logística:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Dificultad en la validación de biomarcadores utilizados ● Dificultad en la inclusión de los pacientes con múltiples mutaciones o con marcadores negativos. ● Debe haber una planificación y acuerdo previo entre los patrocinadores.

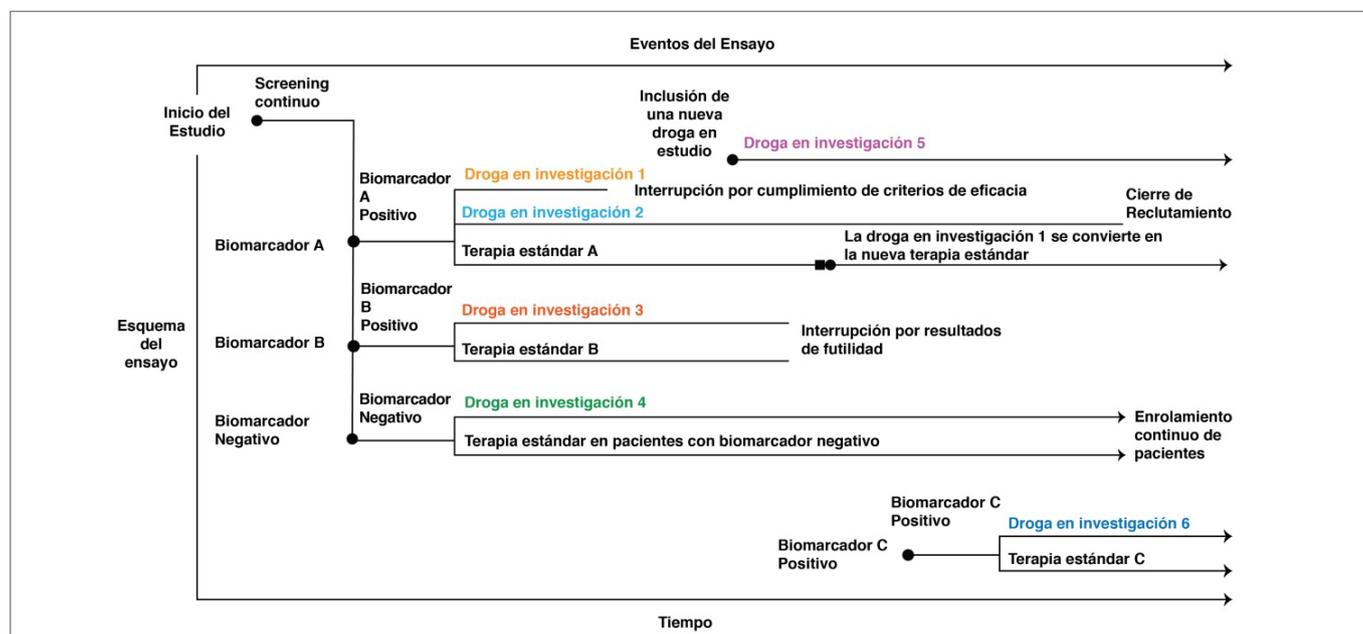


Figura 3: Estudio plataforma/platform

BENEFICIOS POTENCIALES

Entre los beneficios potenciales de los protocolos maestros se destacan los siguientes:

a) Desarrollo clínico acelerado y eficiencia aumentada. Estos nuevos diseños permiten acortar los tiempos de desarrollo y contestar una mayor cantidad de preguntas en menos tiempo, todo esto facilitado por objetivos de alguna forma más flexibles que en los protocolos tradicionales. De esta manera, se logra mayor una celeridad en los estudios, especialmente en aquellos casos destinados a atender patologías médicas graves insatisfechas en las que, actualmente, no existen alternativas terapéuticas eficaces.

b) Ventajas en el diseño y la logística. Los protocolos maestros presentan ventajas operativas en su implementación. La selección de pacientes resulta ser más eficiente, con menores fallas de *screening* y menor tiempo requerido para lograr el reclutamiento de los participantes. Varios de estos estudios permiten compartir la misma rama control. Además, desde la logística, estos diseños permiten centralizar el sistema de recolección de datos y mejorar la coordinación de varios sectores y expertos en distintas áreas. Todo esto se ve reflejado en el entusiasmo que generan estos nuevos diseños en los efectores participantes y un claro beneficio a largo plazo para avanzar en el conocimiento en forma acelerada^[2, 3, 4].

POSIBLES DESAFÍOS

a) Desafíos desde el punto de vista metodológico. La contracara de lo mencionado previamente, respecto a estos tipos de diseños en los que se investigan múltiples drogas y que ensamblan varios protocolos en uno, es que puede generarse dificultades en la interpretación de los datos y el análisis estadístico puede ser complejo. También, se ha descrito la dificultad para atribuir los eventos adversos que surgen a uno o más productos en investigación cuando se administran múltiples drogas en varias ramas de tratamiento y, más aún, si el ensayo carece de una única rama control. Por tal motivo, podría existir un riesgo de llegar a una conclusión errónea debido a sesgos o desbalance entre ramas que pueden haberse generado durante el transcurso del estudio. Todo ello, paradójicamente, podría llevar a un retraso en el desarrollo de la droga que se pretendía acelerar.

b) Desafíos en la implementación del diseño y la logística. Se han descrito dificultades en la clasificación de los pacientes con múltiples mutaciones, así como en la validación de los biomarcadores utilizados. También, se ha discutido ampliamente sobre la conveniencia o no de incluir pacientes con marcador negativo y el consiguiente desafío al momento de la aprobación de la droga en estudio si la población está pobremente definida. Por otro lado, para evitar conflictos debe existir, antes del inicio del protocolo, una adecuada planificación y acuerdo previo entre los patrocinadores sobre los futuros derechos de publicación y comercialización^[2, 3, 4].

ENFOQUE REGULATORIO

La disposición 6677/10 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT), Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica, tiene como objetivos proteger los derechos y el bienestar de los seres humanos que participen en estudios de farmacología clínica y brindar una garantía de la calidad y la integridad de la información obtenida de tales estudios^[5]. La investigación humana resulta necesaria para obtener evidencia científica sólida que permita mejorar la calidad de la atención de la salud de la población. Sin embargo, los ensayos clínicos en particular implican riesgos para los individuos que participan en ellos lo que fundamenta la necesidad de contar con un mecanismo estatal de regulación y fiscalización que garantice el mayor nivel de protección posible para los participantes. El abordaje de estos nuevos diseños ha estado vigente y en constante discusión por parte de las diferentes agencias regulatorias a nivel mundial. En el año 2018, FDA publicó la Guía sobre protocolos maestros denominada "*Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry*" y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) posee diferentes guías que abordan aspectos tales como ensayos clínicos adaptativos investigación de subgrupos en ensayos confirmatorios y problemas de multiplicidad en ensayos clínicos. Además, las agencias continúan realizando talleres de trabajo para establecer posicionamiento ante los distintos desafíos regulatorios que imponen estos diseños^[1, 6, 7, 8]. Debido a la complejidad que presentan estos nuevos modelos se hace necesaria una revisión y actualización permanente de los estándares actuales. Teniendo en cuenta la bibliografía y la normativa nacional e internacional vigente, a continuación se propone un análisis a partir de cuatro aspectos relevantes: diseño, conducción, registro de datos y reporte desde un enfoque regulatorio^[1, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].

Desde el punto de vista del diseño los principales temas a considerar son:

Fase del estudio: un protocolo maestro puede ser utilizado para realizar un ensayo clínico con fines exploratorios o para apoyar el registro, es decir, con fines confirmatorios. Los estudios exploratorios son ideales para métodos secuenciales y adaptativos ya que las decisiones de escalado y los incrementos de dosis se basan en las expectativas a partir de la información preclínica y de los datos observados en niveles de dosis previos. La necesidad de modificar el diseño de un ensayo clínico en estudios confirmatorios durante su ejecución podría percibirse como una evidente contradicción con su carácter confirmatorio dentro del plan de desarrollo de un nuevo producto, raramente aceptable sin más justificación. En este último caso se hace necesario un Consejo Institucional de Revisión (IRB, por sus siglas en inglés) y/o Consejo Científico.

Justificación del diseño: se deberá evaluar la conveniencia de realizar un protocolo maestro o una serie de estudios proporcionando fundamentos científicos sólidos e identificando los posibles problemas.

Aspectos estadísticos: si no se maneja adecuadamente la multiplicidad de grupos, se pueden hacer afirmaciones no demostradas sobre la eficacia de un medicamento (necesidad de control de falsos positivos, o error de tipo I). Se debe pre-especificar y discutir el control de este error de tipo 1 basado en los objetivos de estudio y en la fase de estudio. Es importante especificar si se plantea un análisis en conjunto o por separado y cuáles serán las medidas para evitar falsos positivos. Además, se deberán describir los métodos operativos y estadísticos para reducir o prevenir sesgos.

Argumentación de la indicación: se debe aclarar y justificar si se analizará para una indicación común o indicaciones separadas.

Diseño adaptativo o fijo: si se plantea un diseño adaptativo, se deberá aclarar si es preespecificado y qué tipo de adaptaciones se realizarán. Una adaptación *ad hoc* no se recomienda ya que, para evitar introducir sesgos, se deben establecer criterios claros por los cuáles se tenga que agregar, suspender, incrementar una o más ramas/dosis de tratamiento o realizar otras modificaciones. En todos los casos, el tipo de modificación (cambio de tamaño de la muestra, interrupción de los grupos de tratamiento, etc.) debe ser previsto, descrito y justificado en el protocolo del estudio.

Elección de rama comparadora: se debe efectuar el análisis comparativo con el tratamiento estándar (no solo entre ramas experimentales) y adecuándose de acuerdo a los resultados dados que, a lo largo del estudio, el control puede volverse obsoleto. Los estudios de tipo paraguas suelen utilizar una rama comparadora compartida. En estos casos, es importante que la rama control sea la adecuada para todos los subestudios.

Biomarcadores: se requiere la presentación de pruebas de validación. En el caso de que el producto en investigación contenga un kit diagnóstico, deberá ser evaluado por expertos en productos médicos de la agencia regulatoria. Otro tema de discusión sobre el diseño es cómo se procederá con participantes a quienes se les detecte múltiples biomarcadores pasibles para tratamiento. Se debe esclarecer si existirá una jerarquización de los biomarcadores para asignar a estos pacientes a los subestudios o si se deberá diseñar un subestudio para pacientes con múltiples biomarcadores o si se los asignará al azar a algún subestudio. En cualquiera de los casos, el algoritmo para asignación a sub estudios, debe estar pre especificado y justificado.

Se requiere de un **Comité de Monitoreo de Datos independiente** del patrocinador que realice los análisis interinos pre especificados.

Desde el punto de vista de la conducción de este tipo de estudios los principales temas a considerar son:

Aspectos legales: Si participa más de un laboratorio, debe quedar claramente establecido quién será el patrocinador responsable

del estudio ante la agencia regulatoria en el país.

Aspectos generales de la conducción y logísticos: Debe considerarse si los formularios de consentimiento informado serán diferentes de acuerdo a los distintos sub estudios planteados. Debe estar claro el proceso de presentación e implementación de enmiendas dado que, por las características propias de estos diseños, es factible que se generen enmiendas sustanciales, sobre todo en temas relacionados a seguridad/falta de eficacia. No sería ético, por ejemplo, continuar con un comparador sub óptimo si en el transcurso del estudio se aprueba un nuevo tratamiento que haya demostrado eficacia para la patología involucrada. Si participa más de un laboratorio, deben estar pre especificados los roles de cada uno y debe estar clara la logística del estudio, teniendo en cuenta que puede ocurrir que no se desarrollen todas las ramas o etapas de un estudio en el país o que no se desarrollen todas las ramas o etapas de un estudio en algún centro de investigación.

Desde el punto de vista del **registro** de datos los desafíos se plantean no solo para los protocolos maestros sino para la investigación clínica en general dado el auge de las tecnologías de la información en el proceso de captura de datos durante los estudios, que, si bien ha permitido acortar drásticamente los tiempos de integración, gestión y depuración de datos, implica aspectos legales y de protección de datos que deben ser constantemente evaluados. Por esta razón, la transparencia y comunicación entre las partes involucradas es necesaria, pero se requiere acordar cuánta información se transferirá entre partes y cómo se comunicará para mantener una adecuada protección. Esto requiere de una mayor planificación que en un ensayo clínico de diseño clásico.

Desde el punto de vista del **reporte**, el surgimiento de nueva información y los cambios, suspensiones, agregados de ramas, etc., que son habituales en este tipo de estudios, implican una comunicación aún más fluida entre la agencia y el regulado de modo de permitir la rápida implementación y aplicación de las medidas requeridas.

Para afrontar estas dificultades y facilitar una revisión eficiente, la ANMAT cuenta actualmente con los siguientes recursos:

- **Equipo Multidisciplinario de Apoyo a la Innovación (EMAI):** está conformado por un grupo multidisciplinarios de agentes de la ANMAT que busca, principalmente, prestar asistencia a proyectos de investigación y desarrollo que resulten de interés para la salud pública y posean carácter de innovadores. Esos proyectos son acompañados dentro del espacio científico-regulatorio por las distintas áreas técnicas, logísticas y jurídicas de la ANMAT brindando orientación y asistencia al regulado durante todo el proceso regulatorio, desde la presentación del estudio hasta el registro del producto.

- **Circular 001/11**^[12]: consiste en realizar una reunión previa a la presentación de un ensayo clínico. Establece un espacio para que el patrocinador pueda exponer ante la ANMAT la información

principal del estudio o de un plan de desarrollo de una molécula, que será sometido en un futuro a evaluación, generando un foro de discusión, entre el sector regulado y los profesionales de la Administración, para aspectos fundamentales que hacen a los protocolos propuestos. Si algún aspecto vinculado al estudio tiene carácter de innovador, se recurre al EMAI.

En estos dos ámbitos se podrá recurrir a la convocatoria de invitados externos expertos en el tema de análisis. Frente a las dificultades que presentan estos estudios, es útil contar con estos espacios de diálogo abierto entre la agencia regulatoria y los patrocinadores. Por último, cabe remarcar que los protocolos maestros no pueden ser utilizados para disminuir los estándares regulatorios. La fuerza de la evidencia en los estudios pivotales de los protocolos maestros debe ser la misma que la de los estudios con diseño tradicional.

CONCLUSIONES

La modernización de los ensayos clínicos impone desafíos para todos los actores involucrados: investigadores, patrocinadores, comunidad de pacientes, comités de ética y agencias regulatorias; quienes deben trabajar en estrecha colaboración. Estos diseños no deben considerarse *a priori* como medios para reducir la rigurosidad de la planificación de los ensayos clínicos ni disminuir los estándares regulatorios, sino como herramientas para gestionar situaciones experimentales complejas. Independientemente de la metodología empleada, es importante mantener un adecuado equilibrio entre las necesidades de eficiencia estadística y las de obtener resultados clínicamente relevantes e interpretables, siendo estas últimas las más importantes. La especificación previa de posibles adaptaciones ayuda a mantener la integridad del estudio, su validez y el control de errores estadísticos. Los cambios *ad hoc* basados en datos se consideran en principio problemáticos. Desde el punto de vista regulatorio, para poder analizar y dar respuesta a estos desafíos, ANMAT cuenta, actualmente, con los siguientes espacios de intercambio: reunión previa a la presentación de un ensayo clínico (circular 001/11), Equipo Multidisciplinario de Apoyo a la Innovación (EMAI) y consulta a expertos que puedan ser convocados según necesidad. Este tipo de herramientas permiten crear el ámbito apropiado de discusión científica-regulatoria que aliente el desarrollo de nuevos medicamentos, pero manteniendo estrictos estándares de calidad éticos y científicos. Por último, cabe remarcar que la discusión sobre estos diseños innovadores y el nuevo paradigma que plantean, permanece abierta dentro de la comunidad científica y especialmente, en las agencias regulatorias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration [Internet]. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry. U.S. [actualizada oct-

ubre 2018; citada 17 julio 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/master-protocols-efficient-clinical-trial-design-strategies-expedite-development-oncology-drugs-and-biologics>.

2. Woodcock J and LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017; 377:62-70.

3. Renfro LA and Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Annals of Oncology* 2017; 28: 34-43.

4. Hirakawa A, Asanob J, Satoh H and Teramukaic S. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2018; 12: 1-8.

5. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) [Internet]. Disposición 6677/10- Régimen de Buena Práctica Clínica para estudios de farmacología clínica [actualizada noviembre 2010; citada 17 julio 2019]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Dispo_6677-10.pdf.

6. Agencia Médica Europea (EMA) [Internet]. Guideline on multiplicity issues in clinical trial. 2016 [actualizada junio 2017; citada 17 julio 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-multiplicity-issues-clinical-trials_en.pdf.

7. Agencia Médica Europea (EMA) [Internet]. Reflection paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design. [actualizada octubre 2007; citada 17 julio 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design_en.pdf.

8. Agencia Médica Europea (EMA) [Internet]. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials [actualizada marzo 2019; citada 17 julio 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf

9. Argentina.gov.ar. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) [Internet]. Innovación en ANMAT [citado 17 julio 2019]. Disponible en: <https://www.argentina.gov.ar/innovacion-en-anmat>.

10. Redman M and Allegra C. The Master Protocol Concept; *Semin Oncol* 2015; 42(5): 724-30.

11. Agency of the German Federal Ministry of Health. European Federation of Statisticians in the Pharmaceutical Industry Hofner B and Pétavy F. [Internet]. European regulators' view on platform trials: lessons recently learned [actualizada marzo 2019; citada 17 julio 2019]. Disponible en: https://www.efspi.org/Documents/Events/Events%202018/3rd_RegStat/32%20Hofner.pdf.

12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) [Internet]. Circular 001/11 [actualizada 2011; citada 17 julio 2019]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Circular_1-2011.pdf.

NANOANTICUERPOS DERIVADOS DE LLAMAS: UNA ALTERNATIVA INNOVADORA PARA CONTROLAR LAS DIARREAS POR ROTAVIRUS Y NOROVIRUS HUMANO

Llama-derived nanobodies: an innovative approach to control human rotavirus and norovirus diarrhea

Gladys V. Parreno^{1,2}, Cecilia G. Vega^{1,2}, Marina Bok¹, Matías Adúriz^{1,2}, Lucía Maffey^{1,2}, Andrea Aguilar¹, Lorena Garaicoechea¹, Andrés Wigdorovitz^{1,2}

¹Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Centro de Investigación en Ciencias Veterinarias y Agronómicas, Castelar.

²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

RESUMEN

Las diarreas agudas son una de las afecciones más comunes en personas de todas las edades, especialmente en niños menores de 5 años. Rotavirus (RV) es la principal causa de diarrea en niños a nivel mundial seguido por norovirus (NoV). Sin embargo, a partir de la implementación de la vacunación con RV, NoV pasó a tener un rol preponderante en varios países como EEUU y Nicaragua. En Argentina, luego del inicio de la vacunación obligatoria de RV se logró un alto porcentaje de cobertura vacunal y se evidenció un descenso del 10% en la ocurrencia de diarreas agudas en general y un descenso del 50% de las diarreas causadas específicamente por RV, demostrando el éxito rotundo de la intervención. No existen al momento vacunas contra NoV, lo que lleva al desarrollo de otras estrategias de contención. A través del laboratorio INCUINTA del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), se han desarrollado y patentado nanoanticuerpos VHH contra RV y NoV con propiedades que los transforman en excelentes herramientas para el desarrollo de métodos de diagnóstico y para su utilización en estrategias de inmunidad pasiva oral para el tratamiento y prevención de la infección causada por estos agentes virales. Los nanoanticuerpos anti RV fueron utilizados con éxito para el desarrollo de un kit de ELISA nacional validado junto con el Instituto Malbrán que está siendo registrado para su comercialización. Además, demostraron poseer capacidad neutralizante de la infección contra RV *in vitro* y protección frente a la diarrea y excreción viral en los modelos de ratones lactantes y cerdos gnotobióticos. Los nano anticuerpos contra NoV poseen alta afinidad para la detección del virus y fueron capaces de bloquear la unión del virus a los receptores celulares *in vitro*, demostrando su potencial como moléculas terapéuticas y de diagnóstico. El objetivo final de este desarrollo es completar la triada diagnóstico-prevención-tratamiento para el control de las gastroenteritis virales con una tecnología de vanguardia de industria nacional.

Palabras claves: rotavirus, norovirus, diarrea, nanoanticuerpos, VHH, INCUINTA.

ABSTRACT

Acute diarrhea is a common affection in people of all ages, especially in children under five years old. Rotavirus (RV) is the major cause of diarrhea in children worldwide followed by norovirus (NoV). However, after the introduction of RV vaccine in the vaccination calendar in several countries like the USA and Nicaragua, NoV is having an important role in gastroenteritis incidence. In Argentina, after the introduction of the RV vaccine, high vaccine coverage was reached and the overall acute diarrhea incidence was reduced in a 10% and RV-associated diarrhea was reduced 50%, leading to complete success of the vaccination strategy. At the moment, there are no vaccines against NoV, thus, it is a need to develop therapies to control this disease. INCUINTA has developed and patented two sets of VHH nanobodies against RV and NoV with unique properties that make them suitable for the development of diagnostic tools, as well as to design oral passive immune strategies to prevent and treat these two viral infections associated with diarrhea. VHH against rotavirus were able to neutralize RV infection in a suckling mouse model and in a gnotobiotic pig model of human RV infection and disease. Also, they were used to develop an ELISA kit for RV detection in human and animal samples. The ELISA kit was statistically validated in collaboration with the Malbrán Institute and is being registered for commercialization. VHH to NoVs showed high affinity to the virus and blocked the interaction between the virus and histo-blood antigens in target cells *in vitro*, showing to be a potential tool to detect and treat NoV infection. The final goal of this project is to complete the diagnostic-prevention-treatment triad to control viral gastroenteritis using a vanguard technology made in Argentina.

Keywords: Rotavirus, Norovirus, diarrhea, nanobody, VHH, INCUINTA.

Impacto de la diarrea aguda en Salud Pública

Las diarreas agudas son una de las afecciones más comunes en personas de todas las edades, con complicaciones potencialmente graves en niños y en adultos mayores, quienes son más vulnerables a la deshidratación. En particular, la diarrea aguda es una de las entidades clínicas más comunes de la primera infancia. Globalmente, se producen cerca de 1.7 billones de casos de diarrea en niños por año. Específicamente las diarreas infecciosas representan la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años. En 2016, ocasionaron el 11% de las muertes (1 de cada 9 muertes) registradas en niños menores de 5 años a nivel mundial. Este dato se traduce en la muerte de 1.300 niños por día y 480.000 muertes anuales. Es importante destacar que en niños con HIV la tasa de muerte por diarrea sube 11 veces. La diarrea aguda mata más niños que la malaria, el sarampión y el SIDA combinados (Figura 1).

Causes of Child Deaths Worldwide

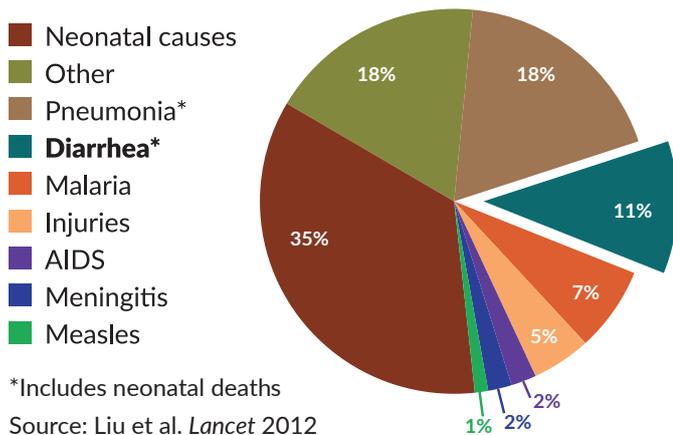


Figura 1: Causas de muerte en niños en el mundo.

Tal es el impacto de esta enfermedad en la infancia que en el año 2016 la OMS y Unicef definieron un plan mundial con el objetivo poner fin a las muertes asociadas a neumonía y diarrea para el año 2025^[1].

Diarrea por rotavirus: un grave problema de la infancia

Rotavirus (RV) es el principal agente productor de diarrea aguda infantil a nivel mundial^[2,3]. La gastroenteritis por RV se caracteriza por una diarrea acuosa profusa que dura entre 2 y 7 días y que, en algunos casos, llega a la deshidratación grave y muerte del paciente^[4]. A nivel global, RV es responsable del 25-50% de gastroenteritis infantiles que requieren hospitalización en países desarrollados y en vías de desarrollo, respectivamente. Este agente fue asociado a 24 millones de consultas ambulatorias, 2.4 millones de hospitalizaciones y 500.000 muertes por año de niños menores de 5 años. La vacuna comenzó a utilizarse en diferentes países en 2006 y, 7 años después, la tasa de muertes se redujo a 215.000 (197.000 - 233.000) en 2013.

En Argentina, en el periodo previo a la introducción de la vacuna de RV en el Calendario Nacional (2005-2013), se notificaron alrededor de 1.200.000 casos de diarreas agudas por año, de los cuales el 45-50% ocurrieron en niños menores de 5 años, lo que equivale a 490.000 a 550.000 casos de diarreas anuales y a tasas entre 1.450-1.650/10.000 niños menores de 5 años por año. Datos del año 2013 en esta población indicaron que el 26% de las diarreas en pacientes ambulatorios y el 30% en internados son causadas por agentes virales^[4]. En el año 2015, la vacuna monovalente contra RV fue incorporada al Calendario Nacional de Vacunación con un esquema de 2 dosis de 1,5 ml por vía oral a los 2 y 4 meses de vida^[5]. Dos años después del inicio de la estrategia de vacunación, se alcanzaron coberturas entre 61-75% y se evidenció un descenso global significativo de la ocurrencia de diarreas agudas del 10% (1.127,9 casos de diarrea aguda por cada 10.000 niños menores de 5 años, $p < 0,001$) y un descenso global del 50% de las diarreas causadas por RV, demostrando el éxito rotundo de la intervención. También se observó un desplazamiento de la estacionalidad en la ocurrencia de diarreas agudas de 10 semanas respecto a la etapa pre vacunación^[6].

A pesar del éxito global de la vacunación, al comparar su desempeño en las diferentes regiones de nuestro país, se evidenciaron reducciones significativas en las tasas promedio de diarrea aguda en menores de 5 años, 17,3% y 15,5% en el noreste y centro, respectivamente. En cambio, en la región noroeste solo se registró un descenso del 2,5% por lo que la diarrea aguda continúa siendo un problema importante para los niños de dicha región^[6]. En este sentido, sería importante contar con estrategias alternativas y complementarias a la vacunación, así como terapias específicas para tratar las diarreas por RV.

Otro punto importante a considerar son los costos asociados a esta enfermedad. Un estudio realizado en la provincia de Jujuy indicó que el costo por evento de diarrea aguda grave con hospitalización oscila entre \$3.298 y \$4.402, incluyendo gastos médicos directos e indirectos^[7].

Diarrea transmitida por alimentos e impacto de las infecciones por norovirus

Globalmente, se estima que los norovirus (NoV) son la causa más común de gastroenteritis aguda en humanos de todas las edades y responsables del 18% de las infecciones alimentarias. Aproximadamente 1 de cada 5 casos de gastroenteritis aguda (diarrea y vómitos) es causado por NoV. Este agente viral es responsable de 685 millones de casos anualmente, entre los cuales 200 millones ocurren en niños menores de 5 años de edad. Esto lleva a una cifra estimada de 50.000 muertes infantiles cada año. Aunque la mayoría de las muertes ocurren en países menos desarrollados, los NoV son un problema tanto en países de bajos ingresos como en los de altos ingresos. Se estima que cada año, los NoV generan gastos por 60.000 millones de dólares; estos costos son principalmente por atención médica (dinero gastado para tratar las complicaciones por los NoV).

y pérdida de productividad (personas que no pueden trabajar porque están enfermas). También se los ha considerado un tema de importancia para defensa, dado su potencial como arma biológica^[8].

Debido al amplio uso de la vacuna contra los RV, los NoV son ahora la causa más común de gastroenteritis aguda para la cual los niños necesitan atención médica en algunos países, entre los que se incluyen los Estados Unidos y Nicaragua. Es probable que esta tendencia continúe a medida que otros países vean los beneficios de la vacunación contra los RV. Respecto de NoV, no existe vacuna para prevenir la diarrea por este agente debido a que los mismos no crecen en sistemas de cultivo de tejidos. La cepa más común de NoV (genogrupo II genotipo 4, GII.4) es la causa principal de brotes en todo el mundo. El virus es altamente variable y surgen nuevas cepas cada 2 a 4 años que llevan a un aumento de brotes en el mundo. En Argentina se ha demostrado la circulación de los genogrupos GI y GII a partir de muestras clínicas de diferentes regiones del país.

Nanoanticuerpos o tecnología VHH

Los VHH o nanoanticuerpos son la nueva generación de anticuerpos monoclonales recombinantes, los cuales son derivados de los camélidos. Brevemente, los camélidos poseen un porcentaje de sus inmunoglobulinas IgG carentes de cadena liviana y también del dominio constante CH1, estas inmunoglobulinas se denominan anticuerpos de cadena pesada y su porción variable, la cual reconoce al antígeno, se denomina VHH^[9,10]. El advenimiento de la ingeniería genética hizo posible clonar la población de segmentos génicos VHH derivados de una llama inmunizada con un antígeno de interés dado y a partir de esta biblioteca de genes VHH, seleccionar aquellos clones con especificidad para el antígeno de interés y con ciertas características deseables (resistencia térmica, resistencia a pH ácidos, neutralización viral, etc.), representando anticuerpos monoclonales recombinantes^[9,10]. Los nanoanticuerpos poseen tamaño pequeño (15kDa), constituyendo las moléculas más pequeñas presentes en la naturaleza con capacidad de reconocer a un antígeno con elevada especificidad y afinidad (nanomolar). Dentro de sus propiedades diferenciales respecto a los anticuerpos convencionales se destaca su acceso a epitopes ocultos no disponibles para los anticuerpos comunes, su elevada penetración en tejidos tumorales (10 veces mayor que la de un anticuerpo monoclonal convencional), elevada estabilidad térmica que le permite no depender de cadenas de frío e incluso resistir tratamientos como la pasteurización, alta estabilidad física, resultando resistentes a los cambios extremos de pH (resisten el pH estomacal) y a la digestión enzimática (por enzimas gastrointestinales). Son moléculas muy versátiles que se expresan fácilmente en distintos sistemas de expresión como bacterias, levaduras, células de mamíferos e incluso se han producido en la leche de ratonas transgénicas^[11] y vacas transgénicas desarrollada por nuestro grupo conjuntamente con la empresa Biosidus^[12].

Tecnología VHH en Argentina

Desde el año 2005, el grupo de investigación de INCUINTA de INTA y CONICET, en colaboración con varios grupos de investigación internacionales, está trabajando en la plataforma de nanoanticuerpos. Actualmente, cuenta con un llamario (Figura 2) y produce nanoanticuerpos contra varios agentes virales de impacto en salud humana, animal y vegetal. Como se mencionó anteriormente para el caso de los virus entéricos, posee dos familias de nanoanticuerpos específicos contra RV y NoV que, por sus propiedades únicas y altura inventiva, fueron patentados por INTA en el caso de RV (WO2009016100) y en colaboración entre el INTA y el National Institutes of Health (NIH) de EE UU en el caso de NoV (US20180251527).



Figura 2: Llamario en INTA de Castelar.

En el caso de RV, los nanoanticuerpos seleccionados demostraron reconocer a todas las variantes de virus, animales y humanas. Esto permitió el diseño de un kit diagnóstico rápido de RV en formato de ELISA en microplaca. Este kit fue validado con paneles de muestras pediátricas de Argentina, demostrando óptimas sensibilidad y especificidad diagnósticas y está, actualmente, en proceso de registro para su comercialización. El impacto de este kit diagnóstico no sólo redundará en un mayor diagnóstico en los cuadros de diarreas en niños en Argentina, sino que además permitirá continuar con la estimación del impacto sanitario de RV a nivel epidemiológico. Por otro lado, estos nanoanticuerpos lograron proteger parcialmente a ratones lactantes y cerdos gnotobióticos frente a la diarrea causadas por RV en condiciones experimentales. Esto demuestra que los nanoanticuerpos desarrollados poseen la capacidad de interferir la infección por estos virus, evitando el cuadro de diarrea^[13].

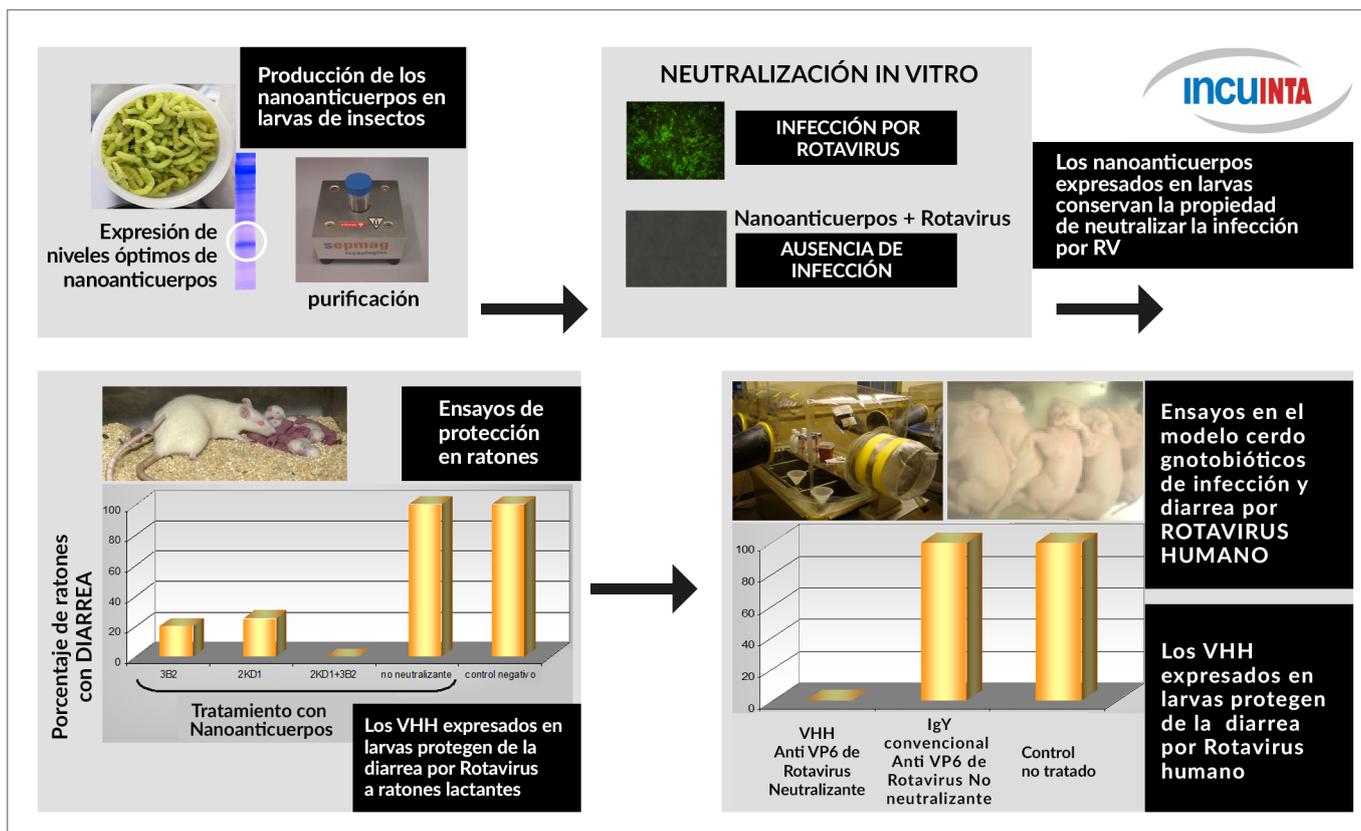


Figura 3: Los nanoanticuerpos anti RV 3B2 y 2KD1 presentaron actividad neutralizante in vitro, protegieron parcialmente a ratones lactantes de la diarrea y excreción viral luego del desafío con RVmurino de alta virulencia^[14], mientras que el clon 3B2 protegió de la diarrea al 100% de los lechones tratados con leche suplementada con este VHH y redujo en dos logaritmos la cantidad de virus excretado respecto del grupo control no tratado o del grupo tratado con anticuerpos IgY anti VP6 de RV^[13].

En el caso de los nanoanticuerpos seleccionados contra NoV, hemos demostrado que son capaces de reconocer al virus con alta afinidad en el contexto de un ELISA en microplaca, lo que los hacen herramientas excelentes para el desarrollo de un kit diagnóstico para el virus. Un ensayo de ELISA en etapa de desarrollo en INCUINTA que utiliza un nanoanticuerpo dímérico contra NoV GI como captura fue capaz de detectar con una sensibilidad diez veces mayor que el único ensayo comercial aprobado por el Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), Estados Unidos de América (USA, por sus siglas en inglés) para el diagnóstico de NoV. En este momento, se está trabajando en el desarrollo de nanoanticuerpos díméricos para las variantes GII y GIV y, así, poder detectar todas las variantes de NoV que infectan a los humanos. Por otro lado, algunos clones de nanoanticuerpos anti NoV fueron capaces de bloquear la unión de partículas virales vacías (VLPs) a los antígenos histo sanguíneos del sistema HBGA presentes en las células blanco a los cuales se une el virus en su mecanismo natural de infección, indicando que estas moléculas podrían tener un alto potencial neutralizante de la infección por NoV *in vivo*^[15].

A partir de estos nanoanticuerpos puede proponerse un círculo virtuoso que permita detectar, prevenir y curar las diarreas por RV y NoV; ya que se podrían utilizar estas moléculas para reducir el riesgo de contraer la infección y diarrea por ambos agentes mediante el desarrollo y distribución en la población de alimentos funcionales (leche y sus derivados suplementados con VHHs). En casos de diarreas, se podría contar con métodos diagnósticos económicos y versátiles para detectar ambos agentes virales y sumar a la terapia de soporte que se usa habitualmente (sales de rehidratación oral) en los cuadros de diarrea la administración de un biofármaco que contenga los nanoanticuerpos para RV y NoV. Este tratamiento antiviral específico resultaría muy útil en los pacientes en estado de deshidratación y peligro de muerte así como en los pacientes inmunosuprimidos con infecciones virales crónicas. Finalmente, se podría desarrollar un producto conteniendo nanoanticuerpos contra RV y NoV para administrar preventivamente a poblaciones de riesgo.

CONCLUSIONES

Tal lo mencionado previamente, a nivel mundial, RV y NoV son los principales agentes infecciosos asociados a diarreas en niños y adultos. Luego de varios años de aplicación masiva de la vacuna de RV (2006 en adelante), NoV ha tomado un lugar protagónico en la población infantil con el agravante de que no existen vacunas para combatirlo y de que es un agente que afecta a personas de todas las edades. Esta coyuntura posiciona a los nanoanticuerpos desarrollados contra RV y NoV como una estrategia excelente para desarrollar un biofármaco para prevenir o tratar las diarreas virales en humanos, complementando a la vacuna de RV y dando una alternativa a la ausencia de vacunas para NoV.

Estos nanoanticuerpos buscan resolver tres problemas críticos del abordaje de las diarreas: la falta de métodos de diagnóstico *bed-side o point of care* para detectar RV y NoV, la ausencia de una línea de alimentos funcionales económicos que lleguen a todos los estratos sociales, especialmente a las poblaciones de riesgo, que reduzcan el riesgo de diarreas en la población en general como una medida más de salud pública, y la carencia de tratamientos específicos para estas dos infecciones virales de alto impacto.

Este tipo de estrategias de inmunidad pasiva oral basadas en nanoanticuerpos monoclonales recombinantes es fundamental para desarrollar leches maternizadas suplementadas con VHH que reduzcan la carga viral en las poblaciones susceptibles (lactantes, niños-especialmente con desnutrición-, pacientes inmunosuprimidos, transplantados, etc.). Los VHH son la nueva generación de anticuerpos monoclonales. En el año 2018, se lanzó al mercado el primer desarrollo basado en esta tecnología (Caplacizumab de Ablynx-Sanofi) lo que sin duda será una revolución en las terapias y tratamientos con anticuerpos y el advenimiento de una nueva herramienta para el control y prevención de enfermedades. En Argentina, contamos con las capacidades tecnológicas y las patentes para generar nuevos fármacos y métodos diagnósticos basados en VHH que estarán a la vanguardia internacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Centro de Prensa: "Las muertes infantiles en el mundo se han reducido casi a la mitad desde 1990, dice la ONU", 13 de septiembre de 2013. Nueva York/Ginebra, disponible en: 1. <https://www.cdc.gov/healthy-water/global/diarrhea-burden.html>.
2. Dennehy, P. Rotavirus Infection. An Update on Management and Prevention. *Advances in Pediatrics* 59 (2012) 47–74.
3. Estes M K, Greenberg HB. Rotaviruses. Edited by D. M. Knipe & P. M. Howley. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. (2013). *Fields Virology*. Vol. 2, 6th ed. 2013. pp. 1347–1401.
4. Degiuseppe J, Giovacchini C, Stupka J. Red Nacional de Vigilancia de Gastroenteritis Virales. *Vigilancia epidemiológica de RV en Argentina: 2009- 2011*. *ArchArgPediatr*. 2013;111(2):148-154.
5. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles - Ministerio de Salud de la Nación. Fundamentos de la introducción de la vacuna contra rotavirus, Lineamientos técnicos. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/dinacei/index.php/personal-de-salud/manuales-y-lineamientos>. Fecha de consulta: 27/11/2017.
6. Degiuseppe JI, Stupka JA. First assessment of all-cause acute diarrhoea and rotavirus-confirmed cases following massive vaccination in Argentina. *Epidemiology and Infection*. Cambridge University Press; 2018;146(15):1948–54.
7. Norberto D. Giglio. Hospitalization costs associated with diarrhea among children during the period of rotavirus circulation in the Northwest region of Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(6):527-532 / 527.
8. Delacour H, Dubrous P, Koeck J. Noroviruses: A Challenge for Military Forces. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2010;156:251-254
9. Muijldermans S, Cambillau C, Wyns L. Recognition of antigens by single-domain antibody fragments: the superfluous luxury of paired domains. *Trends Biochem Sci*. 2001 Apr;26(4):230-5
10. Wesolowski J, Alzogaray V, Reyelt J, Unger M, Juarez K, Urrutia M, Cauerhff A, et al. Single domain antibodies: promising experimental and therapeutic tools in infection and immunity. *Med Microbiol Immunol*. 2009 Aug;198(3):157-74.
11. Maffey L, Vega CG, Miño S, Garaicoechea L, Parreño V. Anti-VP6 VHH: An Experimental Treatment for Rotavirus A-Associated Disease. *PLoS One*. 2016 Sep 7;11(9):e0162351.
12. "BOVINO TRANSGÉNICO QUE PRODUCE LECHE QUE CONTIENE VHH". INVENTORES: VIVIANA PARREÑO / LORENA LAURA GARAICOECHEA / MARINA BOK / CELINA GUADALUPE VEGA / LUCIA ALEJANDRA ROCHA / ANDRES WIGDOROVITZ / MARCELO EDUARDO CRISCUOLO / MAURICIO MARTIN BERRO / CLAUDIO BERNARDO SANTOS. Solicitada en 2018. United States Provisional Patent N° 62/676,795: Solicitud de patente en Argentina N° 20190101433.
13. Vega CG, Bok M, Vlasova AN, Chattha KS, Gómez-Sebastián S, Nuñez C, Alvarado C, Lasa R, Escribano JM, Garaicoechea LL, Fernandez F, Bok K, Wigdorovitz A, Saif LJ, Parreño V. Recombinant monovalent llama-derived antibody fragments (VHH) to rotavirus VP6 protect neonatal gnotobiotic piglets against human rotavirus-induced diarrhea. *PLoS Pathog*. 2013;9(5):e1003334.
14. Garaicoechea L, Olichon A, Marcoppido G, Wigdorovitz A, Mozgovoij M, Saif L, Surrey T, Parreño V. Llama-derived single-chain antibody fragments directed to rotavirus VP6 protein possess broad neutralizing activity in vitro and confer protection against diarrhea in mice. *J Virol*. 2008 Oct;82(19):9753-64.
15. Garaicoechea L, Aguilar A, Parra GI, Bok M, Sosnovtsev SV, Canziani G, Green KY, Bok K, Parreño V. Llama nanoantibodies with therapeutic potential against human norovirus diarrhea. *PLoS One*. 2015 Aug 12;10(8):e0133665.

INNOVACIÓN: CONSIDERACIONES REGULATORIAS DE LAS VACUNAS DE ADN

Innovation: Regulatory considerations for DNA vaccines

Lucía Cragnaz*, Emilia Ojeda*, Paola Cassano*, Patricia Aprea.

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, Instituto Nacional de Medicamentos, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

*Estos autores contribuyeron equitativamente al desarrollo del trabajo.

Contacto: pcassano@anmat.gov.ar

RESUMEN

Las nuevas vacunas profilácticas de ADN son vacunas que se basan en la introducción de ácidos nucleicos en el organismo del huésped a inmunizar, donde dirigen la síntesis de un péptido que luego será capaz de producir una respuesta inmune protectora tanto humoral como celular. Este tipo de vacunas está diseñado para permitir una expresión localizada y breve del antígeno en cuestión y sin integración del material genético. La técnica involucra el uso de plásmidos de ADN que están conformados por un cassette de expresión codificando el/los antígenos de interés (provenientes de virus, bacterias o parásitos). Existen en la actualidad ensayos clínicos activos que evalúan la seguridad y eficacia de las vacunas de ADN tanto terapéuticas como profilácticas, siendo algunas candidatas que han avanzado hacia la fase II. La regulación de este tipo de vacunas, presenta un desafío regulatorio para las autoridades competentes en todo el mundo. Si bien existen guías para su evaluación aún se requieren estudios exhaustivos para la aprobación y uso de las mismas debido a la complejidad que presentan. La disposición vigente en Argentina contempla los requerimientos generales para este tipo de vacunas, sin embargo a futuro sería conveniente establecer nuevos lineamientos específicos para las vacunas de ADN

Palabras claves: vacunas, ADN, inmunización, aspectos regulatorios.

ABSTRACT

The new prophylactic DNA vaccines are based on the introduction of nucleic acids into the host to be immunized, in which they induce the synthesis of a peptide that can produce a protective humoral and cellular immune response. This type of vaccine is designed to allow a localized and brief expression of the antigen without genetic material integration. The technique involves the use of plasmid DNA containing an expression cassette that codifies the antigen of interest (associated to viruses, bacteria or parasites). There are many clinical assays that are evaluating safety and efficacy of prophylactic and therapeutic DNA vaccines; some of them have reached phase II trials. The regulation of this kind of vaccines represents a regulatory challenge for the competent authorities worldwide. Even though there are many guides to evaluate them, exhaustive research is still required for their approval and use due to their complexity. The current provision in Argentina considers the general requirements for this type of vaccines, however, in the future it would be advisable to establish new specific guidelines for DNA vaccines.

Keywords: vaccines, DNA, immunization, regulatory aspects.

INTRODUCCIÓN

Existe actualmente un nuevo enfoque sobre la vacunación, sobre el cual se están desarrollando prometedores avances, conocido como inmunización genética o vacunas de ADN (ácido desoxirribonucleico). Estas vacunas se fundamentan en una técnica que involucra la introducción de ácidos nucleicos en las células huésped, para la posterior síntesis de polipéptidos que serán capaces de producir una respuesta inmune protectora tanto del tipo celular como humoral. Las vacunas de ADN aparecen entonces como una solución prometedora para el desarrollo de vacunas contra agentes infecciosos, cáncer, autoinmunidad e incluso alergias; condiciones que necesitan marcadamente de esta respuesta combinada de células B y T. Existen en la actualidad ensayos clínicos activos que evalúan vacunas de ADN tanto terapéuticas como profilácticas, siendo algunas candidatas que han avanzado hacia la fase II. Este rápido avance, implicó realizar un extenso análisis sobre la base de evaluar las características novedosas que surgen a comparación con las vacunas convencionales, y de él surgieron documentos que establecen algunos lineamientos necesarios para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de estos productos.

VACUNAS CONVENCIONALES

La vacunación (o inmunización activa) es una herramienta fundamental para la prevención de enfermedades infecciosas. Gracias a los planes de vacunación que se emplean actualmente se han podido controlar, y hasta incluso erradicar, muchas enfermedades infecto-contagiosas^[1].

La vacunación involucra la administración al huésped del agente infeccioso causante de la enfermedad o alguno de sus componentes modificados de manera tal de no causar la enfermedad pero de asegurarse una adecuada inmunización. De esta manera, si la persona entra en contacto con el agente infeccioso para el cual ha sido inmunizado, su sistema inmunológico será capaz de controlar al organismo invasor antes de que el mismo pueda causar la enfermedad. Durante más de 100 años, la inmunización se ha conseguido utilizando varios tipos de antígenos^[2,3]:

Vacunas de agentes vivos atenuados: contienen el agente infeccioso vivo con virulencia atenuada (por sucesivos pasajes por cultivos celulares o por ingeniería genética), el cual puede replicar en el huésped sin causar enfermedad, sintetizando los antígenos necesarios para la correcta inmunización del huésped. Se trata en la mayoría de los casos, de vacunas virales. Dado que estas vacunas simulan una infección natural crean una respuesta inmunitaria fuerte y de larga duración. Es por este motivo que usualmente 1 o 2 dosis de este tipo de vacuna pueden proteger durante toda la vida contra el microorganismo para el cual se ha desarrollado. Sin embargo, también existen algunas limitaciones en su uso dadas porque al tratarse de microorganismos vivos, si bien atenuados, no pueden ser utilizadas en personas

inmunocomprometidas, y potencialmente pueden conllevar riesgos como consecuencia de una inadecuada inactivación del agente infeccioso. A su vez, requieren que se mantenga la cadena de frío durante todo su manejo. Algunos ejemplos incluyen las vacunas doble/triple viral (sarampión, paperas, rubéola), contra la varicela, contra la fiebre amarilla, antipoliomelítica oral, contra la fiebre hemorrágica argentina y BCG.

Vacunas de agentes inactivados (muertos): involucran la introducción del agente infeccioso inactivado por medios físicos (luz ultravioleta, calor) o químicos (fenol, formaldehído). Estos tratamientos permiten eliminar su infectividad pero no su capacidad inmunogénica. La protección otorgada por este tipo de vacunas es menos potente que el de las vacunas generadas a partir de microorganismos vivos atenuados. Es por esto que por lo general se pueden necesitar varias dosis a lo largo del tiempo (refuerzo) para mantener la inmunidad contra la enfermedad en cuestión. Algunos ejemplos son: las vacunas contra la hepatitis A, antipoliomelítica inyectable y antirrábica.

Subunidades de microorganismos o virus: conformadas por partes específicas del microorganismo o virus para el cual se quiere generar protección y frente a las cuales el sistema inmune del huésped puede reaccionar directamente. Estos antígenos pueden ser proteínas, polisacáridos o subunidades. La limitación de este tipo de vacunas es que posiblemente se necesiten refuerzos para mantener la efectividad. Como característica positiva se puede resaltar que son vacunas aptas para personas con sistemas inmunitarios debilitados. Son ejemplos de este tipo de vacunas las que se utilizan para proteger contra hepatitis B, VPH, enfermedad neumocócica y meningocócica.

Toxoides: estas vacunas están generadas a partir de exotoxinas bacterianas inactivadas por métodos químicos o físicos, perdiendo así su toxicidad pero no su antigenicidad. De esta manera, se genera inmunidad frente a la toxina en lugar de frente al microorganismo en general. Al igual que los últimos dos tipos de vacunas nombrados, es posible que se necesiten refuerzos para mantener niveles de protección adecuados durante la vida de la persona. A su vez, usualmente este tipo de vacunas requiere el uso de adyuvantes que permiten la obtención de títulos elevados de anticuerpos. Algunos ejemplos incluyen las vacunas contra la difteria y el tétanos.

DESARROLLO DE VACUNAS DE ADN

El mecanismo por el cual las vacunas convencionales inducen inmunidad se debe principalmente a un mecanismo dependiente de anticuerpos que funciona bien para infecciones causadas por virus como viruela, paperas, sarampión o polio, y bacterias como difteria y tétanos. Sin embargo, el desarrollo de vacunas eficientes contra otro tipo de virus (como por ejemplo VIH, dengue o

hepatitis C) u otras bacterias (como *Mycobacteriumleprae* o *Staphylococcus aureus*) se ha visto obstaculizado por el hecho de que la respuesta humoral contra estos agentes patógenos no es el mejor brazo efector de la inmunidad para proporcionar protección. Algunas de estas son enfermedades crónicas, y se cree que tanto la inmunidad humoral como celular son necesarias para la protección.

Durante los años 1990 se comenzó a desarrollar un enfoque completamente novedoso y potente conocido como inmunización genética o vacunas de ADN. La inmunización a través de este tipo de vacunas involucra la introducción de ácidos nucleicos en las células huésped donde dirigen la síntesis del polipéptido codificado capaz de producir una respuesta inmune protectora de tipo celular y humoral. La construcción de este tipo de vacunas está diseñada para permitir una expresión localizada y breve del antígeno en cuestión y sin integración del material genético (a diferencia de lo que se pretende lograr con la terapia génica)^[3].

La primera demostración de que un gen que codifica para un polipéptido es capaz de generar una respuesta inmune específica *in vivo* fue publicada por Tang and Johnston^[4], quienes demostraron que la introducción del gen de la hormona de crecimiento humano en la piel de un ratón podía generar una respuesta específica de anticuerpos. Desde ese momento la inmunización genética ha surgido como una herramienta prometedora para el desarrollo de vacunas contra agentes infecciosos, cáncer, autoinmunidad e incluso alergias. La técnica involucra el uso de plásmidos de ADN que están conformados por un *cassette* de expresión codificando el/los antígenos de interés (provenientes de virus, bacterias o parásitos). El *cassette* de expresión contiene además secuencias eucariotas necesarias para la correcta expresión génica^[2]. El uso de este tipo de vacunas tiene varias ventajas potenciales en comparación con las vacunas tradicionales, entre las cuales se pueden destacar: respuesta inmunitaria celular más amplia ya que incluyen la estimulación dada como proteína exógena (vía CD4) tanto como endógena de células presentadoras de antígeno (vía CD8) además de la respuesta humoral convencional; no poseen riesgo de reversión o de inadecuada atenuación del agente infeccioso; la manipulación y manufactura son más sencillas y económicas respecto a sus contrapartes tradicionales; poseen una mayor estabilidad; son altamente específicas, y en el caso de tratarse de vacunas contra agentes virales, la expresión del inmunógeno está sujeta a la misma glicosilación y modificaciones post-traduccionales que durante una infección viral natural^[3].

Las vacunas de ADN tienen un gran potencial no solo como uso profiláctico sino también terapéutico, por ejemplo para el tratamiento del cáncer. En este caso, el gen codificado por el plásmido bacteriano es generalmente de origen humano. Sea para uso profiláctico o terapéutico los requerimientos de producción y control de calidad son idénticos, por lo tanto ambas

vacunas deberán ser reguladas aplicando las mismas normas. Las expectativas tras la experimentación de las vacunas de ADN en animales se incrementaron enormemente, sin embargo las fases iniciales de la investigación clínica no han podido reproducir en humanos la respuesta inmune observada en animales. Es por este motivo que actualmente se están llevando a cabo numerosos esfuerzos para amplificar la respuesta inmune obtenida a través de diferentes estrategias, como por ejemplo: acoplar el ADN en micropartículas o polímeros (para mejorar el *uptake*), optimizar el uso de codones (para aumentar expresión génica), optimizar la administración y sus vías (para modular respuesta inmune)^[5,6] e incluso se ha planteado realizar una primera inmunización con la vacuna de ADN y un refuerzo con una vacuna proteica conteniendo el antígeno recombinante en cuestión^[7,8]. Otro método para mejorar la inmunogenicidad de las vacunas de ADN, es la inclusión de plásmidos adicionales o insertos adicionales en un mismo plásmido que codifiquen para adyuvantes moleculares, entre ellos se ha estudiado la utilización de citoquinas, quimioquinas y moléculas co-estimuladoras^[5].

Estos esfuerzos para aumentar la inmunogenicidad se ven reflejados en la cantidad de ensayos clínicos activos que evalúan vacunas de ADN terapéuticas y profilácticas. Esto se sustenta en la existencia de vacunas candidatas que han logrado avanzar hacia la fase II de ensayos clínicos. Una búsqueda en la base de datos de ClinicalTrials.gov reveló un total de 48 ensayos clínicos activos, los cuales se detallan en la **Tabla 1**^[9]. La mayoría de estos ensayos clínicos están enfocados al estudio de la utilización de vacunas terapéuticas de ADN en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (52%). El segundo lugar lo ocupan los estudios para el tratamiento o prevención del VIH a través de estas vacunas (23%). Finalmente, se está investigando la vacunación genética para el tratamiento y/o prevención de otros virus no VIH (21%) u otras enfermedades (4%) (**Gráfico 1**).

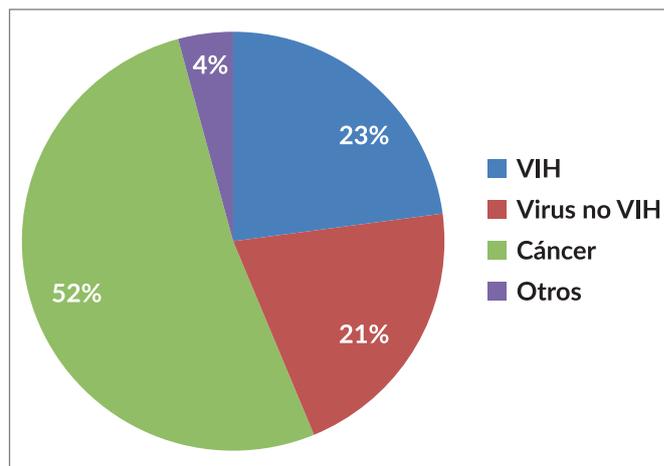


GRÁFICO 1: DISTRIBUCIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS ACTIVOS PARA VACUNAS DE ADN.

TABLA 1: ENSAYOS CLÍNICOS ACTIVOS.

Enfermedad	Cantidad de ensayos	Faseclínica	Código ClinicalTrials.gov
Cáncer avanzado de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal	1	II	NCT03029611
Cáncer de mama	6	I	NCT03199040, NCT02348320, NCT02204098, NCT02157051, NCT02780401, NCT00436254
Cáncer de ovario	2	I	NCT01322802, NCT00436254
Cáncer de páncreas	1	I	NCT03122106
Cáncer de próstata	7	I	NCT02411786, NCT03532217
		II	NCT03600350, NCT01706458, NCT01341652, NCT00849121
		I/II	NCT02499835
Carcinoma de células escamosas orofaríngeo, asociado a VPH	2	I	NCT02241369
		I/II	NCT03162224
Carcinoma renal avanzado/metastásico	1	II	NCT03598816
CMV y BKV en trasplantados de riñón	1	I	NCT03576014
Glioblastoma	1	I	NCT02718443
Hantaan virus	2	I	NCT02776761
		II	NCT02116205
Hepatitis B crónica	1	I	NCT03463369
Hepatitis C	1	I	NCT02772003
Herpes Simplex (HSV-2)	1	II	NCT02837575
VIH	11	I	NCT03606213, NCT03560258, NCT03409276, NCT03181789, NCT03204617, NCT02997969, NCT02296541, NCT01859325, NCT01783977
		II	NCT01492985
		I/II	NCT02915016
Influenza	1	I	NCT03186781
Linfoma linfoplasmacítico	1	I	NCT01209871
Malaria	1	I/II	NCT00870987
Neoplasia intraepitelial cervical asociado a VPH	3	I	NCT00788164
		II	NCT02411019
		I/II	NCT02529930
Tuberculosis	1	I	NCT03159975
Zika	3	I	NCT02996461, NCT02840487
		II	NCT03110770

VACUNAS DE ADN COMERCIALIZADAS ACTUALMENTE

Al día de hoy se han autorizado cinco productos basados en el uso de plásmidos de ADN, todos ellos para uso veterinario. Cuatro de ellos son vacunas, una contra el virus *West Nile* en caballos (Estados Unidos), una contra el virus de la necrosis hematopoyética infecciosa (IHNV) en salmones (Canadá), una contra el melanoma en perros (Estados Unidos) y por último una vacuna de ADN diseñada para proteger a los salmones contra la enfermedad del páncreas (en Europa), causada por el alfa virus del salmón subtipo 3. El quinto producto es la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH) para prevención de la pérdida fetal en cerdos (Australia)^[10,11,12].

REGULACIÓN DE LAS VACUNAS DE ADN

Las vacunas de ADN se clasifican como vacunas noveles o innovativas, es decir, aquellas para las que no se cuenta con antecedentes de seguridad y eficacia ya que combinan el modo de acción de las vacunas clásicas con aspectos de terapia génica. Es por este motivo que su regulación debe tomar en consideración la evaluación por expertos en ambas disciplinas. En Argentina, según lo establecido en la Disposición ANMAT 705/2005^[13] para el registro e inscripción de vacunas como especialidades medicinales, todas las vacunas (incluidas las de ADN) que son sometidas a registro constituyen para la autoridad sanitaria una nueva vacuna de la cual se debe disponer de los datos apropiados de seguridad y eficacia.

El desarrollo de una nueva especialidad medicinal es un proceso bien definido compuesto por las siguientes etapas:

- Prueba de concepto en el laboratorio.
- Diseño y establecimiento del proceso de manufactura.
- Demostración de la calidad adecuada y seguridad no-clínica.
- Aprobación para la realización de ensayo clínico en humanos.
- Demostración de eficacia y seguridad clínica.
- Aplicación para registro de comercialización.
- Farmacovigilancia.

De esta manera, la aprobación para la comercialización de una nueva especialidad medicinal asegura que la misma cumpla con los requisitos de eficacia, seguridad, calidad y consistencia en su producción.

Con respecto a la demostración de adecuada calidad y seguridad no clínica de las vacunas de ADN, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) han desarrollado guías con lineamientos que incluyen los aspectos más relevantes a tener en cuenta complementando la disposición vigente para vacunas en Argentina^[14-18]. A continuación se detallan los puntos de mayor importancia de estos documentos.

MANUFACTURA Y CONTROL DE LA VACUNA FORMULADA

Requerimientos generales

Como en el caso de las vacunas bacterianas y virales, en las vacunas de ADN el control adecuado de los materiales de partida y el proceso de manufactura son tan importantes como el control del producto en sí mismo. Es por este motivo que las normas de buenas prácticas de manufactura para productos farmacéuticos y biológicos aplican también para las vacunas de ADN. En nuestro país, los mismos se encuentran detallados en la Disposición ANMAT 3827/2018^[19]. A su vez, los ensayos generales requeridos para productos biológicos/biotecnológicos como ensayos de potencia, pureza, contenido de endotoxinas, estabilidad, esterilidad, aplican también para este tipo de vacunas.

Requerimientos específicos para las vacunas de ADN

Se requiere una descripción detallada del desarrollo del plásmido, que incluya información del origen del gen que codifica para la proteína contra la cual el sistema inmunológico se espera que reaccione. A su vez, se deberá detallar la secuencia del plásmido y su mapa de restricción, así como también los marcadores de selección utilizados. Se debe además evaluar la identidad del plásmido luego de la transformación bacteriana y la estabilidad del plásmido dentro de la célula bacteriana durante la fermentación. Es importante especificar el racional de la elección de todos los elementos antes nombrados.

Como material de referencia se deberá establecer un lote de la vacuna final formulada, o del plásmido purificado, preferentemente que haya sido evaluado clínicamente, y el cual se caracterizará en detalle con respecto a su composición química, pureza, y actividad biológica, incluyendo de ser posible la secuencia completa. El mismo será almacenado para ser utilizado como estándar de referencia químico y biológico.

EVALUACIÓN PRE-CLÍNICA DE LA SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD

Consideraciones generales

Los estudios pre-clínicos deben realizarse detallando los criterios de selección del ensayo y parámetros de calidad, presentando la justificación de la selección de la dosis y parámetros de evaluación, descripción de los materiales y métodos, resultados, análisis estadístico, conclusiones y bibliografía.

El objetivo principal de esta evaluación será determinar si el producto en cuestión podría generar efectos indeseados y/o inesperados. Para ello se requiere la utilización de modelos animales, lo cual conlleva el riesgo de que la respuesta obtenida con los mismos no se correlacione con la respuesta en humanos. En los estudios de respuesta inmunogénica de las vacunas se presentarán datos sobre la cinética de aparición de los anticuerpos, media geométrica, inmunidad mediada por células, duración de la respuesta inmune y esquema de vacunación que justifiquen los esquemas propuestos para el humano. En el caso de vacunas ADN, se presentarán los resultados de esta evaluación en relación a la generación de antígeno.

Consideraciones específicas para las vacunas de ADN

- **Biodistribución/Persistencia**

Los estudios de biodistribución y persistencia plasmídica son requeridos excepto en aquellos casos donde ya se haya evaluado para otros productos altamente similares. Esta investigación puede realizarse por ejemplo mediante técnicas de detección de ácidos nucleicos. Tanto el límite de sensibilidad, como la especificidad y la potencial inhibición de la técnica deben ser establecidos durante la validación del ensayo. La evaluación de la biodistribución y persistencia en los tejidos relevantes deben realizarse dentro de los 1 a 7 días y de los 2 a 3 meses. A su vez, deberá estudiarse la biodistribución y la persistencia de la proteína expresada y su posible impacto. Hay estudios que demuestran persistencia plasmídica en el sitio de inyección de 500 copias cada 100.000 células luego de 6 meses^[20], y en otros casos en los que se han reportado menos de 30 copias del plásmido cada 100.000 células luego de 60 días^[21]. De ser este último el caso, se pueden evitar estudios de integración.

- **Integración genómica**

La utilización de vacunas de ADN desnudo implica que una fracción de éste ingrese al núcleo de las células para su expresión, creándose la posibilidad de que el ADN se integre al genoma. Esto dependerá no sólo del grado de homología entre el gen exógeno y el genoma, sino también de las integraciones al azar, siendo estas últimas las más probables en este contexto. Para evaluar la posibilidad de inserción genómica de un determinado plásmido se ha desarrollado un ensayo específico, mediante técnicas de asociación entre ADN plasmídico proveniente de vacunas y ADN genómico del huésped luego de una electroforesis en gel de agarosa^[20,22]. De tratarse de una vacuna que utilice un plásmido y un método de administración para los cuales ya se ha estudiado la posibilidad de integración, dichos ensayos no serán requeridos nuevamente. Sin embargo, se requerirá un nuevo estudio si se realizan modificaciones del método de administración del plásmido.

- **Inducción de tolerancia**

Si bien en la mayoría de los casos la expresión del antígeno a partir de la secuencia de ADN sucede durante un tiempo limitado, algunos reportes sugieren que la misma podría durar varios meses, lo cual incrementaría la posibilidad de que se induzca tolerancia. Esta reacción no se ha observado en animales adultos, pero sí en ratones neonatos, probablemente debido a que su sistema inmune se encuentra inmaduro.

- **Autoinmunidad**

Las vacunas de ADN potencialmente pueden incrementar la producción de auto-anticuerpos anti-ADN. Sin embargo, la magnitud de esta respuesta no ha demostrado ser suficiente

para desencadenar una enfermedad autoinmune. No obstante, es necesario tener en cuenta este aspecto durante el desarrollo de la vacuna.

- **Co-administración de citoquinas o moléculas inmunoestimulantes**

Estos adyuvantes moleculares podrían tener consecuencias adicionales como la posibilidad de estimular una rama inmune a expensas de la otra o en teoría llevar a reacciones inmunopatológicas como inmunosupresión, inflamación crónica o autoinmunidad. La expresión persistente de una citoquina debe ser monitoreada y se deben llevar a cabo estudios de toxicidad asociada.

- **Actividad biológica no deseada**

Se debe tener en cuenta la posibilidad de que los antígenos codificados exhiban actividad biológica no deseada, en dicho caso se deberán realizar las estrategias pertinentes para eliminar dicha actividad manteniendo la inmunogenicidad.

- **Toxicidad**

Los ensayos de toxicidad deben evaluarse en conjunto con los estudios de tolerancia local, inmunogenicidad y biodistribución. Cuando sea posible, la dosis, vía y esquema de administración deben coincidir con los programados para el uso clínico, y el número de dosis debe ser igual o mayor.

Estos ensayos de toxicidad se deben realizar en un modelo animal relevante, donde el producto sea inmunogénico. La evaluación de la toxicidad debe realizarse dentro de los 2 a 3 días (período agudo) y de los 14 a 21 días (período de seguimiento) luego de la administración de la última dosis. Debe considerarse la posibilidad de reactividad cruzada con tejidos humanos normales.

- **Genotoxicidad**

Los estudios de potencial mutagénico serán requeridos para vacunas de ADN. Los ensayos de oncogenicidad *in vivo* e *in vitro* serán necesarios cuando exista integración al ADN del huésped o extensa homología con el genoma humano, amplia distribución tisular o cuando el vector comprenda secuencias con potencial oncogénico o se pretenda aplicar en forma reiterada (en el caso de vacunas terapéuticas) en el tratamiento de enfermedades que no implican grave riesgo para la vida.

- **Toxicidad reproductiva y del desarrollo**

Se debe evaluar la presencia y persistencia del ADN plasmídico en tejido gonadal reproductivo que conlleve a una alteración de la línea germinal con efectos potenciales en la fertilidad y la función reproductiva. Esta evaluación puede hacerse con tejidos de ambos sexos, mediante técnicas de amplificación de ADN como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por siglas en inglés).

EVALUACIÓN CLÍNICA DE EFICACIA Y SEGURIDAD

Los ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de las vacunas de ADN deben ser diseñados teniendo en cuenta los lineamientos para evaluar vacunas nuevas, y particularmente poniendo énfasis en la seguridad dado que utilizan nuevas tecnologías que todavía no han sido administradas directamente en humanos^[23].

En nuestro país, la Disposición ANMAT 6677/2010^[24] establece las Buenas Prácticas Clínicas para estudios de farmacología clínica, donde se describen los requisitos tanto para los ensayos preclínicos como clínicos de vacunas. En el documento se definen los ensayos clínicos de vacunas como estudios sistemáticos y científicos realizados en seres humanos voluntarios, sanos o enfermos, con el objeto de establecer la tolerancia, seguridad, inmunogenicidad y/o eficacia de las vacunas. Para ello se reconocen tres fases:

- Fase I: primer estudio en seres humanos para evaluar tolerancia, seguridad y efectos biológicos;
- Fase II: estudios que determinan la inmunogenicidad provocada por la vacuna;
- Fase III: ensayos clínicos controlados, con un número elevado de voluntarios y con el objeto de evaluar la efectividad de la vacuna en la prevención de la enfermedad y la seguridad en forma más profunda.

Además, tanto la OMS como la EMA han publicado guías acerca de la evaluación clínica de vacunas y sus expectativas regulatorias donde se describen los principios y programas de desarrollo clínico para vacunas que previenen enfermedades infecciosas en humanos^[17,25,26]. Estos lineamientos son ampliamente aplicables a las vacunas de ADN desnudo, a pesar de que no se analizan específicamente en estas guías.

CONSIDERACIONES FINALES

Recientemente se ha creado una base de datos pública DNAVaxDB (<http://www.violinet.org/dnavaxdb/>) en donde se almacenan los datos de vacunas de ADN, plásmidos y antígenos utilizados para vacunación genética. Toda la información proviene de recursos confiables, contenida en artículos revisados por pares^[27].

Si bien estas nuevas tecnologías son prometedoras y actualmente existen guías para su evaluación, aún se requieren estudios exhaustivos para la aprobación y uso de las mismas debido a la complejidad que presentan. La disposición vigente en Argentina contempla los requerimientos generales para este tipo de vacunas, sin embargo a futuro sería conveniente establecer nuevos lineamientos específicos para las vacunas de ADN.

BIBLIOGRAFÍA

1. Poland GA, Jacobson RM. Understanding those who do not understand: a brief review of the anti-vaccine movement. *Vaccine*. 2001;19(17):2440–5.
2. Mota-Sánchez J. Vacunas de ADN: Inducción de la respuesta inmunitaria. *Salud Pública Mex*. 2009; 51(SUPPL.3):463–9.
3. Hasson SSAA, Al-Busaidi JKZ, Sallam TA. The past, current and future trends in DNA vaccine immunisations. *Asian Pac J Trop Biomed*. Hainan Medical University; 2015;5(5):344–53.
4. Tang DC, Devit M, Johnston SA. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature*. 1992;356(6365):152–4.
5. Ferraro B, Morrow MP, Hutnick NA, Shin TH, Lucke CE, Weiner DB. Clinical applications of DNA vaccines: Current progress. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):296–302.
6. Kutzler MA, Weiner DB. DNA vaccines: Ready for prime time? *Nat Rev Genet*. 2008;9(10):776–88.
7. Epstein JE, Charoenvit Y, Kester KE, Wang R, Newcomer R, Fitzpatrick S, et al. Safety, tolerability, and antibody responses in humans after sequential immunization with a PFCSP DNA vaccine followed by the recombinant protein vaccine RTS,S/AS02A. *Vaccine*. 2004;22(13-14):1592–603.
8. Wang R, Epstein J, Charoenvit Y, Baraceros FM, Rahardjo N, Gay T, et al. Induction in Humans of CD8+ and CD4+ T Cell and Antibody Responses by Sequential Immunization with Malaria DNA and Recombinant Protein. *J Immunol*. 2004;172(9):5561–9.
9. U.S. National Institutes of Health. Clinical trials database. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?>
10. Myhr AI. DNA Vaccines: Regulatory Considerations and Safety Aspects. *Curr Issues Mol Biol*. 2017;22:79–88.
11. Klug B, Reinhardt J, Robertson J. Current Status of Regulations for DNA Vaccines. *Gene Vaccines*. Vienna: Springer Vienna; 2012. p. 285–95.
12. EMA. 2016. First DNA vaccine in the EU recommended for use in salmon: Clynav to protect Atlantic salmon from serious infectious disease. EMA/CVMP/281226/2016.
13. Disposición ANMAT 705/2005. Requisitos para la inscripción de vacunas. Presentación de la documentación Técnica. Establecimientos Elaboradores. Formularios. ANMAT. 2005.
14. OMS. 2005. Technical Report Series, N°941. Annex 1: Guidelines for assuring the quality and nonclinical safety evaluation of DNA vaccines.
15. FDA. 2006. Guidance for Industry: Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications.
16. FDA. 2007. Guidance for Industry: Considerations for Plasmid DNA Vaccines for Infectious Disease Indications.
17. EMA. 2001. Note for guidance on the quality, preclinical

and clinical aspects of gene transfer medicinal products. CPMP/BWP/3088/99.

18. EMA. 2012. Concept paper on guidance for DNA vaccines. EMEA/CHMP/308136/2007.

19. ANMAT. 2018. Apruébanse los requerimientos denominados "Guía de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos de Uso Humano". Disposición ANMAT 3827/2018.

20. Ledwith BJ, Manam S, Troilo PJ, Barnum AB, Pauley CJ, Griffiths TG, et al. Plasmid DNA vaccines: assay for integration into host genomic DNA. *Dev Biol (Basel)*. 2000;104:33-43.

21. Pilling AM, Harman RM, Jones SA, McCormack NAM, Lavender D, Haworth R. The Assessment of Local Tolerance, Acute Toxicity, and DNA Biodistribution Following Particle-Mediated Delivery of a DNA Vaccine to Minipigs. *Toxicol Pathol*. 2002 Apr 2;30(3):298-305.

22. Ledwith BJ, Manam S, Troilo PJ, Barnum AB, Pauley CJ, Griffiths TG, et al. Plasmid DNA Vaccines: Investigation of Integration into Host Cellular DNA following Intramuscular Injection in Mice. *Intervirology*. 2000;19486(43):258-72.

23. Liu MA, Ulmer JB. Human Clinical Trials of Plasmid DNA Vaccines. *Advances in genetics*. 2005. p. 25-40.

24. Disposición ANMAT 6677/2010. Régimen de Buena Práctica Clínica para Estudios de Farmacología Clínica. ANMAT. 2010

25. OMS. 2015. Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory Expectations.

26. EMA. 2007. Guideline on clinical evaluation of new vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005.

27. Racz, R., Li, X., Patel, M., Xiang, Z., & He, Y. (2014). DNA-VaxDB: the first web-based DNA vaccine database and its data analysis. *BMC Bioinformatics*, 15(Suppl 4), S2.

Reglamento para Autores

Versión 03

CONDICIONES PARA PUBLICAR

Importante: Los manuscritos que se envíen no deben haberse remitido a otra revista ni encontrarse en proceso de dictamen editorial simultáneamente.

La responsabilidad por el contenido de los artículos es de los autores.

Una vez aceptado el artículo para su publicación, el Editor se reserva el derecho a realizar modificaciones de estilo a fin de mejorar su comprensión, pero sin afectar su contenido intelectual.

Los artículos que previamente hayan sido difundidos a través de la web externa de la ANMAT o por otros medios externos, no serán aceptados para su publicación en la revista.

Los manuscritos deberán enviarse en formato digital a: revistacr@anmat.gob.ar

Alcance temático: la revista admite para su publicación textos de investigación u opinión vinculados a cualquier aspecto de la ciencia reguladora.

Tipos de publicaciones científicas y clasificación (aceptados por esta revista):

Artículo original: Formato de publicación científica del conocimiento nuevo por excelencia. Es la publicación principal de una revista y constituye el producto final de una investigación. Su esquema responde a IMRD, esto significa que incluye, Introducción, Métodos, Resultados y Discusión, pero también consta de un título, resumen, *Abstract* (el resumen en inglés) y referencias bibliográficas; puede presentar conclusión, y agradecimientos.

Reporte breve o comunicación corta: También llamado artículo original breve, posee las mismas características que los originales, pero pueden ser publicados de forma abreviada por la concreción de sus objetivos y resultados. La estructura de estos trabajos será la misma que la de los originales.

Reporte de caso: Se basa en la descripción de casos o problemáticas del ámbito regulatorio resueltos, que por su trascendencia o complejidad brindan información importante a pares, o sirven como base para establecer nuevos mecanismos o regulaciones para la resolución de casos similares.

Revisión sistemática: Resumen los resultados de los estudios disponibles y cuidadosamente diseñados. Proporciona un alto

nivel de evidencia sobre la eficacia de las intervenciones en temas de salud. Para ello se lleva a cabo una selección de publicaciones de un tema específico y se analiza la información presentando discusión y conclusiones. Este tipo de publicación puede incluir un metanálisis.

Metanálisis: Basada en la integración sistemática, a través de técnicas estadísticas, de información obtenida en publicaciones previas.

Estado de situación: este tipo de artículo tiene como finalidad presentar datos y/o información sistematizada, recogida de registros obtenidos a través de actividades llevadas a cabo por el organismo (base de datos, documentos institucionales, etc.). En los casos en que, a partir del informe de situación, se plantee una hipótesis de trabajo y se lleve a cabo una investigación (a través de datos experimentales y/o bibliográficos), de manera de alcanzar un conocimiento generalizable que permita u oriente la toma de decisiones, o sustente nuevos lineamientos regulatorios, el trabajo podrá plantearse como un artículo original.

Guía: Este documento se realiza con la intención de dirigir decisiones y criterios (asistencia, enseñanza, investigación o publicación)

Carta al editor: Se trata de comunicaciones cortas. En general, con comentarios en desacuerdo o acuerdo conceptual, metodológico, interpretativo, de contenido, etc., sobre algún artículo original, de revisión, editorial u otro formato de publicación publicado previamente en la revista.

Revisión narrativa: también es llamado revisión bibliográfica, temática o monográfica y aborda un tema específico. A diferencia de la revisión sistemática no se explicita la búsqueda y selección de publicaciones, se considera una actualización del tópico.

Editorial: Artículo sin formato definido, se redacta por un experto sobre un tema a quien el equipo editorial invita para dar su opinión.

Carta científica, Artículo de opinión o Enfoque regulatorio: Similar a la editorial, el formato es libre, pero es enviado espontáneamente por los autores (sin invitación).

Se podrán admitir nuevas secciones previa evaluación por parte del Comité Editor.

Presentación de los textos (generalidades):

Los manuscritos deben presentarse en formato *Word, Times New Roman*, 12 pts., interlineado sencillo. Los elementos gráficos (tablas y figuras) deberán, además, ser enviados en sus archivos originales (Excel, .jpg, etc). Los gráficos se presentarán con sus coordenadas identificadas con el nombre de la variable representada e indicando el “n” si corresponde.

Las palabras en idioma diferente del castellano deberán estar en cursiva.

Ética: Si las fotografías empleadas son de personas deben respetar los principios de privacidad y contar con autorización para su publicación. Además, se deberán considerar los aspectos éticos relacionados con humanos o animales en los casos que se justifique.

Declaración de conflictos de intereses. Deberá incorporarse sólo si fuera necesario.

Aspectos no contemplados en el presente reglamento deberán ser consultados con el Comité Editorial.

Tipo	Extensión total (n° de palabras)	Resumen (n° de palabras)	N° de referencias bibliográficas	N° total de cuadros y/o figuras
Artículo original	3000-5000	250-350	Hasta 35	Hasta 6
Reporte original breve	1000-2500	150	Hasta 20	Hasta 4
Reporte de caso	1000-2000	200	Hasta 15	Variable
Revisión sistemática	3000-6000	250-350	Hasta 50	Variable
Estado de situación	1300-2500	150-250	Hasta 15	Variable
Guía	Variable	250	Variable	Variable
Carta al editor	500-1000	No requiere	Hasta 5	No requiere
Revisión narrativa (bibliográfica)	3000-6000	200-300	Variable	Variable
Editorial	1000-2000	No requiere	Hasta 10	No requiere
Artículos de opinión (Enfoque regulatorio)	2500-5000	No requiere	Hasta 15	1 ó ninguno



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

www.argentina.gob.ar/anmat