

ENSAYOS CLÍNICOS DE LAS VACUNAS CONTRA EL COVID-19



Se Han comenzado los ensayos clínicos fase 3 de las primeras vacunas contra la pandemia de covid-19. Los estudios fase 3 son la última etapa antes de la autorización y ulterior comercialización. En este tipo de ensayos se pretenden confirmar los resultados de seguridad y eficacia ya observados en los estudios pre-clínicos fase 2.

La primera de estas vacunas, tal vez la que se halla en una fase más avanzada, ha sido desarrollada por la empresa biotecnológica estadounidense Moderna Therapeutics en colaboración (financiera y científica) con el organismo público, National Institutes of Health.

En este estudio clínico, iniciado el lunes 20 de julio, participan 30.000 voluntarios sanos de 89 localidades de todo el territorio federal [de Estados Unidos]. Los participantes son distribuidos de manera aleatoria (según criterios de azar) en dos grupos: uno de ellos (grupo de estudio) recibirá dos inyecciones de la vacuna; y el otro (grupo placebo) dos inyecciones de solución salina fisiológica (inocua pero carente de eficacia). El estudio se realiza con doble ocultación («doble-ciego»), esto es, ni el participante ni el médico conocen de antemano si el participante recibe la vacuna o bien la inyección placebo. El objeto del ensayo es doble: de un lado comparar los potenciales

efectos adversos, obviamente a corto plazo; y, en segundo lugar, si el grupo que recibe las dosis de vacuna (grupo de estudio) tiene un menor índice de contagios (idealmente cero) en relación a los participantes en el grupo placebo.

Se trata de conocer si la vacuna previene en verdad los casos graves de la infección, y si una *única dosis* (en lugar de dos) podría ser suficiente, lo que supondría una enorme ventaja de cara a la vacunación masiva. Durante los ensayos clínicos fase 1, con 45 adultos sanos de entre 18 y 55 años, se estudiaron las dosis de 25µg, 100µg, y 250µg. Las dos dosis de vacuna se administraron espaciadas 28 días. [1µg es la millonésima de 1 gramo].

La rapidez con que se ha desarrollado la vacuna es impresionante: un semestre desde que se secuenció el genoma del SARS-CoV-2 hasta que se inició el ensayo clínico fase 1. En circunstancias no extraordinarias el intervalo temporal suele variar entre 3 y 9 años. Hay varias circunstancias que pueden explicar esta extraordinaria celeridad, además de la urgencia de la situación: el conocimiento previo de que las proteínas que sobresalen de la cápside vírica (proteínas S, de *Spike*, espiga) son fundamentales para la patogenicidad; el hecho de que los anticuerpos contra estas proteínas antigénicas son importantes para lograr la inmunidad; y las plataformas tecnológicas que hacen posible la fabricación de miles de dosis de vacuna contra una secuencia limitada del genoma del virus.

La multinacional norteamericana Pfizer anunció el pasado lunes, 20 de julio, que iniciaba un estudio con su potencial vacuna contra el coronavirus. Para ello Pfizer ha estado trabajando con una empresa biotecnológica alemana BioNTech. En el estudio, fase 3, participan 30.000 voluntarios de Estados Unidos, Argentina, Brasil y Alemania.

La Administración estadounidense ha sellado un [acuerdo](#) con Pfizer según el cual adquirirá 100 millones de la potencial vacuna por casi dos mil millones de dólares.

El contrato forma parte de lo que la Casa Blanca llama el *Warp Speed Project*, un esfuerzo para acelerar el desarrollo de una vacuna eficaz contra el covid-19. Este programa incluye la administración gratuita de la futura vacuna a toda la población estadounidense.

No se espera disponer de los resultados de los ensayos clínicos antes de noviembre (2020), siempre que no surjan contratiempos. Tal vez la elevada tasa de transmisión del virus ayude a determinar la eficacia de las vacunas experimentales.

La prudencia es más necesaria que nunca. Muchos ensayos clínicos fase 3 fracasan a la hora de seleccionar la dosis más adecuada, y establecer una relación beneficio vs riesgo. De las tres dosis estudiadas en ensayos clínicos preliminares, la dosis de 250µg no ofrece ventajas en términos de eficacia en relación con las dosis más bajas (100µg y 25µg), si bien se asociaba con una mayor incidencia de efectos adversos. No obstante, hay que tener en cuenta que la función inmune declina con la edad, hecho observado durante las campañas de vacunación contra la gripe estacional. Esta circunstancia podría condicionar una insuficiente respuesta a la vacuna entre la población más susceptible, más anciana o con enfermedades crónicas.

Es posible además que la protección frente a las vacunas difiera según la «carga viral», siendo significativa en los contagios que desencadenarían una enfermedad grave; y leves, incluso imperceptibles, en las versiones menos agresivas del covid-19.

Se estima que un total de entre 150 y 160 infecciones por SARS-CoV-2 serán necesarias para establecer la validez de las vacunas. El objetivo es lograr una protección frente a la infección de, al menos, 60%. Se confía que la protección sea porcentualmente más elevada, pero un 60% sería *suficiente* para controlar la actual expansión pandémica.

Francis Collins, director de los National Institute of Health anima a inscribirse en el estudio a las personas de los grupos más vulnerables (ancianos, enfermos crónicos, nativos americanos, negros y latinos). La actual pandemia ha sacado a la luz la brecha socio-económica-sanitaria de estos grupos sociales que, lejos de cerrarse, parece ensancharse cada día.

Las pruebas previas con la vacuna experimental del laboratorio Moderna Therapeutics han mostrado una *potente respuesta inmune* con limitados (hasta ahora) efectos adversos (dolor en brazos, fatiga y fiebre moderada). Sin embargo, se desconoce qué tipo de respuesta inmunitaria es óptima para

confrontar la infección por SARS-CoV-2. Se espera responder a esta trascendente cuestión con los resultados del actual ensayo clínico fase 3.

Todos los laboratorios involucrados en el desarrollo de vacunas contra el covid-19 aspiran a que sus preparados consigan una concentración de anticuerpos similares a los observados en las personas que han sobrevivido a la infección. Sin embargo, ello no garantiza una inmunidad a largo plazo. Por esta razón (conseguir unos *títulos* de anticuerpo suficientes y sostenidos en el tiempo) se considera necesaria una dosis de recuerdo.

Moderna Therapeutics declaró poder fabricar hasta 500 millones de dosis, doblando esa cifra hacia finales de 2021. A pesar de haber recibido financiación del gobierno federal de Estados Unidos (843 millones de dólares) declaró que no venderá la vacuna a precio de coste, sino con fines lucrativos, aunque a un precio razonable para que nadie quede sin vacunar por razones económicas. Si el SARS-CoV-2 se torna, como algunos piensan, un virus endémico, el laboratorio podría replantearse a la baja el precio de venta, que es libre en Estados Unidos.

La otra vacuna en estadio 3 de ensayo clínico (la desarrollada conjuntamente por Pfizer con la biotecnológica alemana BioNTech) tendrá un precio de venta previsto de \$20 para cada una de las dos dosis necesarias.

Ambas vacunas utilizan una versión sintética reducida del material genético (ARN_M) del coronavirus SARS-CoV-2, encapsulado en liposomas (una suerte de partículas grasas). Los liposomas son una formulación farmacéutica que facilita la captación por las células humanas. El material genético incompleto del virus es insuficiente para desencadenar la infección, pero suficiente para estimular una respuesta inmune del paciente. Un contacto ulterior con la versión íntegra del virus no desencadenaría la infección o lo haría en una forma poco virulenta.

La multinacional francesa Sanofi-Aventis, que investiga la vacuna en colaboración con la multinacional británica GlaxoSmithKine, ha llegado a un acuerdo con el gobierno de Estados Unidos para suministrar 100 millones de dosis por dos mil cien millones de dólares. En el convenio se incluye la opción

de compra de 500 millones de dosis adicionales. Esta vacuna prevé iniciar los estudios clínicos fase 3 en septiembre (2020).

La vacuna de Sanofi-Aventis y GlaxoSmithKline se basa en proteínas del virus, siguiendo una metodología idéntica a la empleada para formular cada año la vacuna de la gripe estacional.

La vacuna que está diseñando otra empresa, Novavax, también se elabora a partir de proteínas víricas. Esta empresa recibirá mil seiscientos millones de dólares aportados por el Departamento de Defensa y el Health and Human Services, ambos de Estados Unidos.

Sin embargo, Sanofi-Aventis también está desarrollando otra posible vacuna basada en la tecnología del ARN_M, en colaboración con Translate Bio.

Otros laboratorios han comenzado (Astra-Zeneca junto a la universidad de Oxford), o están en visos de iniciar (Johnson & Johnson, Novavax) estudios clínicos fase 3 con sus potenciales preparados.

La vacuna diseñada por Johnson & Johnson se ha ensayado en primates no-humanos con resultados favorables. En base a estos resultados, ha iniciado un ensayo clínico en Europa y Estados Unidos. A diferencia de otras, que requieren dos dosis, la vacuna de Johnson & Johnson ha mostrado ser eficaz, en primates, siguiendo la administración de una sola inyección. El diseño de la vacuna [de Johnson and Johnson] se fundamenta en un adenovirus catalogado Ad26 que porta el fragmento de ARN_M que codifica la síntesis de la proteína S (Spike) de la cápside del SARS-CoV-2, responsable de su patogenicidad.

Este mes de julio (2020) la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense autorizó la primera vacuna basada en la tecnología del adenovirus Ad26; en este caso se trata de una vacuna contra el virus ébola.

La empresa *CanSino Biologics*, de la República Popular China ha publicado en la revista médica británica *The Lancet* los primeros resultados, bastante frustrantes, de su vacuna.

Astra-Zeneca (junto a la universidad de Oxford) es la tercera multinacional farmacéutica que ha iniciado ensayos clínicos fase 3, tras probar su vacuna en ciudadanos de varios países, entre otros Sudáfrica.

Tanto la vacuna de Astra-Zeneca (junto a la universidad de Oxford), al igual que CanSino Biologics actúan alterando los genes de otro virus común, el adenovirus, haciendo que imite, de modo inofensivo, la infección por SARS-CoV-2.

La vacuna británica se aprovecha de un adenovirus hallado en chimpancés, no infeccioso para los humanos contra el que, en consecuencia, no hemos desarrollado anticuerpos. [Los adenovirus, como se infiere, son virus de ADN].

La vacuna «china» se aprovecha también de un adenovirus, pero en este caso, uno que causa resfriados comunes. El hecho de que los humanos hayamos desarrollado anticuerpos contra este adenovirus del resfriado común parece limitar la eficacia potencial de la vacuna.

Si finalmente se comercializan varias vacunas, la cuestión que se puede plantear es ¿habrá alguna mejor que otra? La lucha entre los laboratorios y los países puede ser despiadada, no solo para surtirse de las dosis suficientes, sino para obtener réditos del suculento negocio.

Zaragoza, a 31 de julio de 2020

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza