

¿Y qué pasará con las vacunas de la próxima generación y el grupo placebo?

13/01/2021

Tras este sugerente encabezado se esconde un importante problema que lo aborda la revista *Nature* con el título: “La búsqueda de mejores vacunas frente a COVID-19 está condenada por el despliegue de las actuales”. Lo que viene a decir es que los ensayos clínicos controlados con placebo han dejado de ser prioritarios mientras que las farmacéuticas están apuntando a los estudios de provocación y a los marcadores séricos subrogados de protección a la hora de evaluar las vacunas de próxima generación.

Una vez que a finales de 2020 ya se han comercializado algunas vacunas, muchos clínicos se preguntan cómo evaluar las docenas de vacunas que se encuentran en las fases iniciales de los ensayos y que podrían ser más baratas, con menos efectos adversos y más fáciles de administrar que las actuales -60 en ensayos en humanos y 170 en fases preclínicas-. El problema es que actualmente es todo un reto encontrar voluntarios para participar en los ensayos clínicos una vez que ya hay vacunas que ofrecen una eficacia rayana en el 95% al mismo tiempo que, por otra parte, los que participaron en los ensayos como parte del grupo placebo de las vacunas disponibles se preguntan cuándo van a recibir la vacuna. En este sentido, la cuestión primordial que se nos plantea es: una vez que ya hay vacunas, ¿son éticos los ensayos clínicos controlados?

Un ejemplo claro se encuentra en la situación de los estudios de la vacuna de la farmacéutica Novavax que tenía previsto incluir a 30.000 voluntarios de los que gran parte serían sanitarios, en los que es alta la tasa de ataque por SARS-CoV-2, y personas añosas con patologías de base, pero no

encuentran voluntarios al estar recibiendo la mayoría de ellos las vacunas de primera generación.

Los responsables del diseño de los ensayos clínicos han ideado soluciones alternativas para hacer más atractiva la participación: conformar el grupo vacuna y el placebo en una proporción 2:1. De esa manera se obtienen más rápidamente datos de seguridad y hay mayores probabilidades de pertenecer al grupo de los que reciben la vacuna.

Otra estrategia es la seguida por la francesa Sanofi Pasteur y su partner británico GlaxoSmithKline, que consiste en ensayos que no utilizan un grupo placebo y que comparan los resultados de la vacuna problema con una ya autorizada. Esta estrategia, según algunos estadísticos, precisaría de ensayos de mayor duración y de más personas al compararlas con vacunas que tienen una eficacia del 95%.

Una tercera opción pasaría por medir la efectividad utilizando marcadores inmunes del tipo de los niveles de anticuerpos que podrían ser un subrogado de protección frente al SARS-CoV-2. De hecho, varias vacunas autorizadas frente a gripe y rabia, entre otras, ya se han evaluado en base a estos correlatos de protección. Pero el problema surge cuando a día de hoy desconocemos el tipo de respuesta que pudiera ser un marcador fiable de protección frente al virus. Para llegar a conocerlo haría falta estudiar a las personas vacunadas que desarrollan una infección *breakthrough*. Si el nivel de IgG está por debajo del umbral encontrado en el suero de las personas que no enferman, se podría determinar la cantidad de anticuerpos que una vacuna tiene que generar para considerarla efectiva. No obstante, con las cifras de efectividad de las actuales vacunas y los escasos fallos de vacunación -11 en la vacuna de Moderna y 8 en la de Pfizer/BioNTech-, se complica encontrar el correlato. Un añadido de dificultad vendría del que ha sido el diseño de los ensayos clínicos en los que se evalúa más si los participantes desarrollan síntomas que si se infectan por SARS-CoV-2. En esta última situación se necesitará un

correlato inmune que nos indique que la persona queda protegida tanto de la infección como del desarrollo de síntomas.

Por último, algunos investigadores abogan por las exposiciones deliberadas de los vacunados al virus para poder medir las tasas de infección y poder calcular los biomarcadores de protección-fracaso. Aunque también se necesitarían placebos, serían, en cualquier caso, muchos menores en número y los resultados se obtendrían con mayor rapidez. Supondría, desde una perspectiva científica y al margen de consideraciones éticas, la mejor manera de disponer de correlatos precisos de protección.

Las agencias regulatorias, junto a los científicos y a las farmacéuticas, están estudiando cual será el mejor camino para desarrollar las vacunas de la siguiente generación.

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

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com