Perspectiva

**Desarrollo de vacunas Covid-19 a velocidad pandémica**

Nicole Lurie, M.D., M.S.P.H., Melanie Saville, M.D., Richard Hatchett, M.D., y Jane Halton, A.O., P.S.M.

# La necesidad de desarrollar rápidamente una vacuna contra el SARS-CoV-2 llega en un momento de explosión en la comprensión científica básica, incluso en áreas como la genómica y la biología estructural, que está apoyando una nueva era en el

Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. A fines de 2019 y en varios países africanos a partir de

desarrollo de vacunas. Durante la última década, se le ha pedido a la comunidad científica y a la industria de las vacunas que respondan urgentemente a las epidemias de influenza H1N1, Ébola, Zika y ahora SARS-CoV-2. Durante la última década, se le ha pedido a la comunidad científica y a la industria de las vacunas que respondan urgentemente a las epidemias de influenza H1N1, Ébola, Zika y ahora SARS-CoV-2. Aunque una vacuna monovalente contra la gripe H1N1 no estaba disponible antes de que la pandemia alcanzara su punto máximo en el hemisferio norte, estuvo disponible poco después como una vacuna independiente y finalmente se incorporó a las vacunas contra la influenza estacional disponibles en el mercado.

Las vacunas para el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), el Ébola y el Zika no siguieron un camino similar. Las epidemias de SARS y Zika terminaron antes de que se completara el desarrollo de la vacuna, y las agencias de financiación

federales reasignaron fondos que se habían comprometido al desarrollo de la vacuna, dejando a los fabricantes con pérdidas financieras y retrasando otros programas de desarrollo de vacunas.

El desarrollo de una vacuna contra el ébola por parte de la Agencia de Salud Pública de Canadá había quedado en suspenso cuando comenzó el brote de ébola 2013-2016. El gobierno de los Estados Unidos proporcionó fondos para acelerar el desarrollo de la vacuna, que finalmente se transfirió a Merck. La compañía continuó su desarrollo incluso cuando terminó el brote, y las existencias de productos de investigación estaban disponibles para su uso en los brotes recientes en la República Democrática del Congo.

La vacuna recibió la autorización de comercialización condicional de la Autoridad Europea de Medicamentos y la aprobación de la Administración

entonces. Algunas compañías que trabajan con vacunas contra el ébola han recibido apoyo externo e invertido sus propios fondos para continuar el desarrollo. Sin embargo, incluso con un desarrollo y una licencia exitosos, la posibilidad de que los mercados comerciales sostengan múltiples vacunas para las cuales es posible que sea necesario fabricar relativamente pocas dosis parece poco clara.

Las revisiones de la experiencia con la vacuna H1N1 han enfatizado la necesidad de nuevas plataformas de desarrollo y fabricación que se puedan adaptar fácilmente a los nuevos patógenos. Las compañías de vacunas y biotecnología han estado invirtiendo fuertemente en dichos enfoques, con el apoyo del gobierno de EE. UU. Y otros financiadores. El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas ha liderado una iniciativa para apoyar el desarrollo

 1

PERSPECTIVA

Desarrollo de vacunas Covid-19 a velocidad pandémica

temprano de plataformas y probarlas contra "patógenos prototipo" de varias familias virales.1

Nuestra organización, Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI), una organización internacional no gubernamental financiada por Wellcome Trust, la Fundación Bill y Melinda Gates, la Comisión Europea y ocho países (Australia, Bélgica, Canadá, Etiopía, Alemania, Japón, Noruega y el Reino Unido) está apoyando el desarrollo de vacunas contra cinco patógenos epidémicos en la lista de prioridades de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Nuestro objetivo es desarrollar reservas de vacunas en investigación para cada patógeno después de que dichas vacunas hayan completado los ensayos de fase 2a, esperando que se sometan a ensayos clínicos durante futuros brotes. El CEPI también apoya el desarrollo de tecnologías de plataforma para prepararse para la “Enfermedad X”, una enfermedad epidémica emergente, como Covid-19. Una plataforma ideal apoyaría el desarrollo desde la secuenciación viral hasta los ensayos clínicos en menos de 16 semanas, demostraría la obtención de respuestas inmunes consistentes a través de los patógenos y sería adecuada para la fabricación a gran escala utilizando una plataforma agnóstica de patógenos.

Se están desarrollando múltiples plataformas. Entre los que tienen el mayor potencial de velocidad se encuentran las plataformas basadas en ADN y ARN, seguidas por aquellas para desarrollar vacunas de subunidades recombinantes. Las vacunas de ARN y ADN se pueden preparar rápidamente porque no requieren cultivo ni fermentación, en su lugar se utilizan procesos sintéticos. La experiencia de los desarrolladores y reguladores con estas plataformas para vacunas oncológicas personales puede facilitar las pruebas y la liberación rápidas.

No hay vacunas de ARN aprobadas hasta la fecha, pero las vacunas de ARN han entrado en ensayos clínicos, y los reguladores tienen experiencia en la revisión de aplicaciones de ensayos clínicos y con

la fabricación asociada de las vacunas.

El uso de la secuenciación de próxima generación y la genética inversa también puede reducir el tiempo de desarrollo de vacunas más convencionales durante las epidemias. La tabla enumera los principales tipos de plataforma y ejemplos de los tipos de vacuna SARS-CoV-2 que se desarrollan en cada uno. La OMS dispone de una lista más completa y actualizada continuamente.2

Incluso con plataformas novedosas, el desarrollo de la vacuna SARS-CoV-2 plantea desafíos. Primero, aunque la proteína espiga del virus es un inmunógeno prometedor para la protección, la optimización del diseño del antígeno es fundamental para garantizar una respuesta inmune óptima. El debate continúa sobre el mejor enfoque, por ejemplo, dirigirse a la proteína de longitud completa o solo al dominio de unión al receptor.

En segundo lugar, la experiencia preclínica con candidatos a vacunas para el SARS y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) ha generado preocupaciones sobre la exacerbación de la enfermedad pulmonar, ya sea directamente o como resultado de un aumento dependiente de anticuerpos. Tal efecto adverso puede estar asociado con una respuesta de células T auxiliares tipo 2 (Th2). Por lo tanto, las pruebas en un modelo animal adecuado y el monitoreo riguroso de la seguridad en los ensayos clínicos serán fundamentales. (Todavía es demasiado pronto para definir buenos modelos animales; los macacos rhesus parecen bastante prometedores, al igual que los hámsters y hurones [datos no publicados]). Si se requieren adyuvantes para generar una respuesta inmune suficiente o para ahorrar dosis, aquellos que desencadenan una respuesta Th1 y demuestran una alta respuesta de anticuerpos neutralizantes son teóricamente más propensos a ser protectores y evitar el riesgo de

inmunopatología. Sin embargo, se necesitarán datos y una cuidadosa revisión regulatoria. (Puede encontrar un resumen de una conferencia reciente en https://brightoncollaboration.us/ brighton-collaboration-cepi-covid

-19-web-conference/.)

Tercero, aunque se pueden inferir correlatos de protección a partir de la experiencia con las vacunas SARS y MERS, todavía no se han establecido. Al igual que con la infección adquirida de forma natural, se desconoce la duración potencial de la inmunidad; de manera similar, si las vacunas de dosis única conferirán inmunidad es incierto.

El desarrollo de vacunas es un proceso largo y costoso. El desgaste es alto y, por lo general, se requieren varios candidatos y muchos años para producir una vacuna autorizada.3 Debido al costo y las altas tasas de falla, los desarrolladores generalmente siguen una secuencia lineal de pasos, con múltiples pausas para el análisis de datos o las comprobaciones del proceso de fabricación. Desarrollar una vacuna rápidamente requiere un nuevo paradigma de pandemia (ver diagrama), con un inicio rápido y muchos pasos ejecutados en paralelo antes de confirmar un resultado exitoso de otro paso, lo que resulta en un riesgo financiero elevado. Por ejemplo, para plataformas con experiencia en humanos, los ensayos clínicos de fase 1 pueden proceder en paralelo con las pruebas en modelos animales.

Tan pronto como China anunció que se había identificado un nuevo coronavirus como la causa del brote de Wuhan, CEPI contactó a sus socios que estaban desarrollando vacunas MERS o trabajando en nuevas plataformas. Con el potencial de un mayor apoyo financiero, ellos y otros comenzaron el desarrollo de la vacuna tan pronto como se publicó la primera secuencia de genes, y el desarrollo está avanzando rápidamente.

PERSPECTIVA

Desarrollo de vacunas Covid-19 a velocidad pandémica

|  |
| --- |
| **Plataformas de vacunas, sus atributos y el estado de los candidatos a vacunas.\*** |
| **Tecnología** | Dosis única | **Atributos**Plataformacon licencia Velocidad | Escala Actual | **Candidatos en desarrollo preclínico** | **Candidatos en ensayos humanos** |
| DNA | No | No Rápido | Medio | Takis/Applied DNA Sciences/ EvvivaxZydus Cadila | Inovio Pharmaceuticals, Fase 1 (NCT04336410) |
| Inactivado | No | Sí Medio | Medio a alto |  | Sinovac, Fase 1 (NCT04352608)Inactivated Beijing Institute of Biological Sciences/Wuhan Institute of Biological Sciences, Fase 1 (ChiCTR2000031809) |
| Vida atenuada | Sí | Sí Lento | Alto | Codagenix/Serum Institute of India |  |
| Vector no replicante | Sí | No Medio | Alto | GeoVax/BravoVaxJanssen Pharmaceutical Companies AltimmuneGreffex Vaxart ExpresS2ion | CanSino Biologics, Fases 1 y 2 (ChiCTR2000030906 y ChiCTR2000031781)University of Oxford, Fase 1/2 (NCT04324606) |
| Subunidad de proteínas | No | Yes Medio a rápido | Alto | WRAIR/U.S. Army Medical Research Institute of Infectious DiseasesClover Biopharmaceuticals Inc/GSK Vaxil BioAJ Vaccines Genrex/EpiVax/University ofGeorgia Sanofi Pasteur NovavaxHeat Biologics/University of Miami University of Queensland/GSK/BaylorCollege of Medicine iBio/CC- Pharming |  |
| Replicando vector viral | Sí | Sí Medium | Alto | Zydus CadilaInstitut Pasteur/ThemisTonix Pharma/Southern Research |  |
| RNA | No | No Rápido | Bajo a medio | Fudan University/Shanghai JiaoTongUniversity/RNACure Biopharma China CDC/Tongji University/Stermina Arcturus/Duke-NUSImperial College London Curevac BioNTech/Pfizer | Moderna/NIAID (NCT04283461) |
| Incierto |  |  |  | University of Pittsburgh |  |
|  |  |  |  | University of Saskatchewan |  |
|  |  |  |  | ImmunoPrecise |  |
|  |  |  |  | MIGAL Galilee Research Institute |  |
|  |  |  |  | Doherty Institute |  |
|  |  |  |  | Tulane University |  |

\* Los atributos se refieren a los atributos generales de la plataforma, y las evaluaciones no pretenden ser inferencias sobre un candidato en particular. NIAID denota el National Institute of Allergy and Infectious Diseases, y WRAIR Walter Reed Army Institute of Research.

El candidato a SARS-CoV-2 basado en ARNm de Moderna ingresó a un ensayo clínico de fase 1 el 16 de marzo, menos de 10 semanas después de que se liberaran las

 secuencias genéticas; el primer ensayo de fase 1 con una vacuna basada en vectores no replicantes tiene autorización reglamentaria

 para iniciar estudios de fase 1 en China. Se espera que otros ensayos de fase 1 de vacunas de ácido nucleico comiencen en abril.

PERSPECTIVA

Desarrollo de vacunas Covid-19 a velocidad pandémica

Acceso: difusión geográfica de los sitios de fabricación y desarrollo y búsqueda de autorización de emergencia antes de la licencia.

Fabricación a gran escala

Desarrollo de fabricación, escalado, material de ensayos clínicos, escala comercial, validación del proceso

Ensayo de eficacia Vía reglamentaria para la

autorización de emergencia

 Primero en humanos

 (seguridad)

Desarrollo clínico

Selección de seguridad / dosis Seguridad / eficacia

Decisión de ir o no ir para invertir en candidato

**Paradigma de brote -** ID de objetivo,

**Fases superpuestas acortan** selección de socios

**el tiempo de desarrollo** de Desarrollo y ensayo pre clínico

Ensayo de eficacia Ensayo de evaluación

en humanos en humanos

Primer ensayo en humanos

Decisión de ir o no ir para invertir en candidato

Licencia

Fase 3

Fase 2a

Fase 1

Identificación de objetivos, selección de socios de desarrollo y prueba preclínica

Fabricación a gran escala

Ampliación de fabricación, escala comercial, validación de proceso

Material de ensayo clínico a pequeña escala

**Paradigma tradicional: varios años**

**Diferencia entre el desarrollo de vacunas tradicionales y el desarrollo utilizando un paradigma pandémico.**

El paradigma de la pandemia requiere que se realicen múltiples actividades con riesgo financiero para los desarrolladores y fabricantes y sin saber si el candidato a vacuna será seguro y efectivo, incluida la fabricación muy temprana a escala comercial antes del establecimiento de la prueba clínica del concepto. ID denota identificación.

Para algunos candidatos, ahora se fabrica material de ensayo clínico adicional para estudios de fase 2; proceder rápidamente más allá de los ensayos de la fase 2 significa que la fabricación deberá ampliarse a niveles comerciales antes de que estén disponibles datos sustanciales de seguridad e inmunogenicidad. Crear capacidad de fabricación puede costar cientos de millones de dólares. Además, para las nuevas tecnologías de plataforma, la mayoría de las cuales no tienen licencia, nunca se ha realizado la fabricación a gran escala, por lo que se deben identificar las instalaciones capaces de producir grandes cantidades de producto, transferir las tecnologías y adaptar los procesos de fabricación, todo sin

saber si el candidato a la vacuna es viable.

No es seguro que estas nuevas plataformas sean escalables o que la capacidad existente pueda producir cantidades suficientes de vacunas lo suficientemente rápido. Por lo tanto, es fundamental que las vacunas también se desarrollen utilizando métodos probados y verdaderos, incluso si pueden tomar más tiempo para ingresar a los ensayos clínicos o dar como resultado un gran número de dosis.

La realización de ensayos clínicos durante una pandemia plantea desafíos adicionales. Es difícil predecir dónde y cuándo ocurrirán los brotes y preparar los

sitios de prueba para que coincidan con la preparación de la vacuna para la prueba. Además, si las vacunas múltiples están listas para ser probadas en la segunda mitad de 2020, será importante no saturar los sitios o cargar a los países y sus autoridades éticas y reguladoras con múltiples ensayos, como sucedió con la terapéutica del Ébola durante el 2013-2016 brote.

Además, en una situación de alta mortalidad, las poblaciones pueden no aceptar ensayos aleatorizados y controlados con grupos de placebo; aunque otros enfoques que aborden tales preocupaciones pueden ser científicamente factibles, generalmente no son tan rápidos y los resultados pueden ser más

4

PERSPECTIVA

Desarrollo de vacunas Covid-19 a velocidad pandémica

difíciles de interpretar.4 Este problema a veces se puede superar comparando los resultados con la vacunación temprana versus la vacunación diferida, como en el ensayo "¡Ébola es suficiente!". Una posible forma de avanzar sería probar varias vacunas simultáneamente en un diseño de ensayo adaptativo utilizando un solo grupo de control compartido, para que más participantes recibieran una vacuna activa.5 Este enfoque tiene ventajas, pero puede ser complejo desde el punto de vista logístico y estadístico, y los desarrolladores a menudo evitan los ensayos que pueden generar datos comparativos cara a cara.

El CEPI, como organización relativamente nueva, no había establecido mecanismos e instrumentos financieros para apoyar el desarrollo de vacunas pandémicas y necesitará recaudar fondos adicionales para ver las vacunas SARS-CoV-2 a través del desarrollo y los procesos de fabricación a gran escala. Aunque pueden estar disponibles varios millones de dosis de vacunas como subproducto del desarrollo, en una situación de pandemia, una vez que los candidatos a vacunas demuestren ser seguros y efectivos, las dosis deben fabricarse en grandes cantidades. Aunque algunos países de altos ingresos

pueden pagar por el desarrollo y la fabricación teniendo en cuenta a sus propias poblaciones, no existe una entidad global responsable de financiar u ordenar la fabricación de vacunas. Se están llevando a cabo conversaciones con las partes interesadas mundiales sobre la organización y el financiamiento de la fabricación, adquisición y entrega de vacunas a gran escala.

Finalmente, las pandemias generarán una demanda simultánea de vacunas en todo el mundo. Se necesitarán estudios clínicos y serológicos para confirmar qué poblaciones permanecen en mayor riesgo una vez que las vacunas estén disponibles y podrían formar la base para establecer un sistema de asignación de vacunas justo a nivel mundial. Algunos países del Grupo de los Siete ya han pedido un sistema global de este tipo, cuya planificación debe comenzar mientras se desarrolla la vacuna.

Aunque es poco probable, si la pandemia parece terminar abruptamente antes de que las vacunas estén listas, debemos continuar desarrollando a los candidatos más prometedores hasta un punto en el que puedan almacenarse y estar listos para ensayos y autorización de emergencia en caso de que se repita un brote. Un sistema de

financiamiento global que respalde el desarrollo de extremo a extremo y la fabricación y despliegue a gran escala, garantice una asignación justa y proteja a los socios del sector privado de pérdidas financieras significativas será un componente crítico de la preparación para una pandemia futura.

Los formularios de divulgación proporcionados por los autores están disponibles en NEJM.org.

De la Coalition for Epidemic Prepared- ness Innovations, Oslo.

Este artículo fue publicado el 30 de marzo de 2020 y actualizado por última vez el 24 de abril de 2020, en NEJM.org.

1. Marston HD, Paules CI, Fauci AS. The critical role of biomedical research in pan- demic preparedness. JAMA 2017;318:1757-8.
2. World Health Organization. Draft land- scape of Covid-19 candidate vaccines. March 20, 2020 (https://[www.who.int/blueprint/](http://www.who.int/blueprint/) priority-diseases/key-action/novel

-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1).

1. Gouglas D, Thanh Le T, Henderson K, et al. Estimating the cost of vaccine develop- ment against epidemic infectious diseases: a cost minimisation study. Lancet Glob Health 2018;6(12):e1386-e1396.
2. National Academies of Sciences, Engi- neering, and Medicine. Integrating clinical research into epidemic response: the Ebola experience. Washington, DC: National Acad- emies Press, 2017.
3. World Health Organization. A coordi- nated global research roadmap. 2020 (https:// [www.who.int/blueprint/priority-diseases/key](http://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key)

-action/Roadmap-version-FINAL-for-WEB

.pdf?ua=1).

**DOI: 10.1056/NEJMp2005630**

*Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.*