

Cautela en la industria farmacéutica frente a la presión del gobierno de EE UU para la aprobación acelerada de una vacuna contra la COVID-19

(Fuente: Un artículo redactado por Jerry Avorn, M.D. y Aaron S. Kesselheim, M.D., J.D., M.P.H para *New England Journal of Medicine*)

El 8 de septiembre de 2020, nueve líderes de compañías farmacéuticas tomaron la medida sin precedentes de prometer que no solicitarán la aprobación de una vacuna contra la COVID-19 hasta contar con datos adecuados provenientes de ensayos clínicos. Este anuncio reflejó una inusual inversión de papeles en una época de anomalías regulatorias inesperadas. Por décadas, los fabricantes criticaron a la Dirección de Alimentos y Fármacos de EE UU (FDA) por ser demasiado lenta y exigir pruebas excesivas antes de emitir la aprobación de un producto. Pero ante la creciente preocupación del público de que el gobierno federal pueda empujar la aprobación de una vacuna contra la COVID-19 sin contar con evidencias suficientes, estos papeles parecen haberse invertido. Los líderes de la industria que firmaron la promesa entendieron que en un país que ya desconfía de todas las vacunas y de los fabricantes de medicamentos, la aprobación de vacunas a las carreras, seguida por consecuencias no anticipadas, puede dañar gravemente tanto su credibilidad como la fe del público en las inmunizaciones en general, además de las ventas de las vacunas contra la COVID-19 y otras. (Prennar, la vacuna antineumocócica conjugada valente de Pfizer es uno de los productos más rentables del mundo). Una decisión cuidadosa e impulsada por datos sería mucho mejor que las menores ventas de una vacuna aprobada prematuramente en octubre. La promesa de los fabricantes de medicamentos ocurrió en medio de eventos regulatorios de mal augurio, entre ellos las autorizaciones de emergencia de la FDA con malas consecuencias, como la aprobación de la hidroxiclороquina y el plasma de convalecientes.

La promesa de los fabricantes dice que todas las solicitudes de aprobación de vacunas y de uso de emergencia de medicamentos que se presenten a la FDA deberán contener “datos demostrados de seguridad y eficacia provenientes de ensayos clínicos en Fase III diseñados para cumplir con los requisitos de autoridades regulatorias expertas como la FDA”. La orientación emitida por la FDA en junio indica que para ser aprobada, una vacuna debe demostrar una reducción del 50% o mayor de la incidencia o la gravedad de una infección por COVID en comparación con un placebo, una exigencia relativamente alta. La combinación necesaria de persona-tiempo e incidencia de la enfermedad es desalentadora, porque debido a que los casos se están estabilizando o reduciendo en muchos de los lugares en que se están realizando los ensayos clínicos, es plausible que para fines de octubre ningún ensayo clínico haya acumulado suficientes eventos clínicos como para demostrar una diferencia estadísticamente significativa de esta medición de

(continued on page 2)

Noticias resumidas...

♦ **Johnson & Johnson** inició la Fase III de los ensayos clínicos de su candidata a vacuna contra la COVID-19. La compañía cree que la formulación de una sola dosis puede ayudar a que los ensayos clínicos avancen más rápidamente que los de vacunas de dos dosis. Los ensayos clínicos comenzaron el 23 de septiembre y los estudios en animales publicados a fines de julio en *Nature* indican que su seguridad y eficacia son promisorias. Los datos de las Fases I y II se publicarán próximamente.

♦ **La Healthcare Distribution Alliance** (Alianza de Distribución de Productos para la Atención de la Salud, **HDA**) anunció la elección del *Dr. Robert Mauch*, vicepresidente ejecutivo y presidente de grupo de **AmerisourceBergen**, para el cargo de presidente de la junta directiva de la HDA. Reemplaza a *Greg Drew*, presidente de Value Drug. *Chad Gielen*, presidente y CEO de Louisiana Wholesale Drug, se desempeñará como vicepresidente.

♦ Una encuesta preliminar de 71 compañías afiliadas a la **Federation of Japan Pharmaceutical Wholesalers Association** (Federación de la Asociación de Mayoristas Farmacéuticos de Japón, **JPWA**) reveló que sus ventas aumentaron interanualmente un 2,54% en el ejercicio fiscal 2019. Los márgenes de beneficios brutos decayeron 0,02 puntos, al 6,87%. El año anterior también hubo una leve reducción de los márgenes de beneficios brutos.

♦ **Merck KGaA** anunció que *Belén Garijo* reemplazará a *Stefan Oschmann* como primera ejecutiva de la empresa y que además se desempeñará como presidenta de la junta ejecutiva. Ella, que asumirá su nuevo cargo el 1º de mayo de 2021, es la segunda mujer CEO de una de las principales 20 compañías farmacéuticas. La primera es *Emma Walmsley*, de GlaxoSmithKline.

La COVID-19 entonces y ahora: ¿Cuánto avanzaron los tratamientos desde el principio de la pandemia?

(Fuente: un artículo redactado por *Christina Tucker*, redactora interna de la IFPW)

Con todo lo que ha ocurrido en 2020, a veces es difícil recordar cómo era el mundo cuando empezó la COVID-19, aproximadamente hace nueve meses. En los primeros cuatro meses hubo un temor inimaginable cuando el virus surgió por primera vez en Wuhan, China, y posteriormente se diseminó rápidamente a Europa y Estados Unidos. Las advertencias de viajes evolucionaron en prohibiciones de viajes. Los trabajadores de salud de vanguardia lucharon por tratar a sus pacientes con falta de equipamiento vital, como respiradores y artículos de protección personal. Los hospitales estaban sobrecargados de pacientes y los cierres de economías del mundo entero permearon los titulares de los medios de difusión, junto con los apabullantes

La Industria Farmacéutica (cont)...

eficacia. El documento de orientación de la FDA también permite una aprobación de uso de emergencia o acelerada si la eficacia está sugerida por una medida sustituta “con posibilidad razonable de predecir” protección contra el SARS-CoV-2.

En años recientes, bajo presión conjunta de la industria farmacéutica, del Congreso y de grupos de defensa de pacientes, la FDA aceptó numerosos cambios en los análisis de laboratorio o en los estudios de imágenes como el fundamento para la aprobación, incluso si los ensayos clínicos no demostraron vínculos claros a beneficios clínicos sobre “cómo se sienten, funcionan o sobreviven los pacientes”. Por lo tanto, un fabricante igual podrá recibir aprobación de una vacuna que no tiene que seguir las recomendaciones de su plantel de científicos o de comités de asesoramiento.

Los criterios para una aprobación de uso de emergencia son aún menos rigurosos: el comisionado simplemente tiene que creer, en una emergencia de salud pública, que “los beneficios conocidos y potenciales de un producto...son mayores que [sus] riesgos conocidos y potenciales”. Las aprobaciones de emergencia de la hidroxiquina y de plasma de convalecientes fueron justificadas de esa manera. Pero si un título de anticuerpos se usa como evidencia de eficacia para aprobación temprana, su significado clínico puede ser difícil de evaluar, ante el hecho de que la comunidad médica ha conocido esta infección por menos de meses. ¿Qué nivel de anticuerpos se puede predecir que confiere inmunidad? ¿Exactamente qué anticuerpo? ¿Por cuánto tiempo? Alcanzar niveles similares a los de pacientes que se recuperan puede no ser suficientemente persuasivo, porque todavía estamos aprendiendo la medida en que esa inmunidad natural confiere protección contra la infección y por cuánto tiempo. Vincular una medida sustituta no validada al beneficio clínico es difícil en el mejor de los casos, pero es especialmente difícil en el caso de una enfermedad emergente con experiencia clínica limitada. Y además de la eficacia, ¿reducirá una vacuna que aumenta los niveles de anticuerpos o reduce la gravedad de la COVID-19 también el contagio en un paciente vacunado? No necesariamente, un punto importante que se debe tener en cuenta al evaluar su impacto sobre la salud pública.

En el caso de las regulaciones de aprobación acelerada, las decisiones basadas en mediciones de ese tipo de sustituto no validado deben requerir ensayos clínicos confirmatorios cuando un producto está en uso rutinario. Pero en el pasado, algunos estudios de seguimiento diseñados por las compañías no proporcionaron los datos necesarios o no se completaron de manera oportuna. Este problema sería todavía mayor si la disponibilidad generalizada de una vacuna dificultara todavía más la participación de pacientes en ensayos controlados por placebos. Después de una aprobación acelerada de esa índole, no hay normas claras relativas a la evaluación de esas decisiones y a la modificación de ellas si es necesario hacerlo.

Por lo general, los ensayos clínicos en fases se expanden para demostrar eficacia, pero su poder de evaluar efectos adversos es limitado. Por lo tanto, de por sí una promesa de completar un ensayo en fases no define adecuadamente la seguridad de una vacuna. La información de un evento adverso ocurrido en un ensayo clínico

en fases depende de los tipos de pacientes inscritos, la duración del ensayo y la manera en que se determinan los eventos adversos. Las respuestas más claras sobre los riesgos solo aparecen después del uso generalizado de cientos de miles de personas, seguidos por sistemas de vigilancia sistemática posteriores a la aprobación capaces de detectar y cuantificar los efectos secundarios.

El público estadounidense ya desconfía peligrosamente del proceso del desarrollo de una vacuna contra la COVID-19. Este problema de credibilidad inevitablemente reducirá la aceptación de la vacuna, independientemente de lo que ocurra en octubre. Afortunadamente, los que respondieron a la encuesta también dijeron que creían que la FDA solo aprobará una vacuna segura y efectiva, lo que indica que el público estadounidense confía en los científicos de la entidad y en los funcionarios apolíticos.

La COVID-19 entonces y ahora (cont)...

números de muertes en todo el planeta.

En la actualidad, si bien la COVID-19 sigue teniendo un impacto sobre poblaciones de todo el mundo, la manera en que se gestiona y trata cambió. Tal vez la mejor demostración de la diferencia entre “entonces” y “ahora” es el tratamiento y la recuperación de dos líderes prominentes: el primer ministro del Reino Unido, Boris Johnson, y el presidente de Estados Unidos, Donald Trump.

El primer ministro, de 55 años de edad, dio positivo en la prueba de la COVID-19 alrededor del 27 de marzo de 2020 y se aisló voluntariamente en su residencia, situada en 11 Downing Street. Al principio no hubo un aumento inmediato de la preocupación por su estado de salud, porque sus síntomas eran leves. Johnson tiene exceso de peso y es mayor de 50 años de edad, lo que lo pone en mayor riesgo de empeoramiento. En la rueda de prensa del 2 de abril, se reveló que su pronóstico estaba cambiando drásticamente. Posteriormente fue ingresado al Hospital de St. Thomas con fiebre persistente y problemas respiratorios, algo crecientemente prevalente en los enfermos graves de COVID.

La COVID-19 puede adoptar diferentes formas. Muchas personas que la contraen apenas notan que tienen el virus o no tienen ningún síntoma. Otras se enferman de gravedad y en poco tiempo están al borde de la muerte. Incluso los que tienen síntomas moderados pueden sentir dolor de pecho, dolor de cabeza, espasmos fríos y cansancio extremo. Los clínicos expertos concuerdan en que la etapa más peligrosa es la segunda semana y que después de eso los pacientes empiezan a recuperarse. Pero algunos empeoran rápidamente, cuando el virus les ataca los pulmones. Ese fue el caso de Johnson, que fue trasladado a cuidados intensivos (con pocas opciones en ese entonces), que incluyeron oxígeno. Sin embargo, no lo pusieron en un ventilador ni le recetaron un tratamiento Cpap (una forma menos invasiva de tratamiento con oxígeno). A los ocho días, el primer ministro Johnson se había recuperado suficientemente como para ser dado de alta del hospital para que continuara su convalecencia en su casa.

El 2 de octubre de 2020, el presidente de EE UU, Donald Trump, dio positivo en la prueba de la COVID-19. Al principio él también estuvo aislado en su residencia de la Casa Blanca, pero cuando sus niveles de oxígeno bajaron lo transfirieron al Centro Médico Nacional Militar Walter Reed para una vigilancia más estricta. Notablemente, a los tres días lo dieron de alta de Walter

La COVID-19 entonces y ahora (cont)...

Reed y regresó a la Casa Blanca, donde recibió su última infusión de medicamentos y estuvo supervisado por médicos. ¿Cómo logró Trump, un hombre de 74 años de edad con exceso de peso, mejorar tan significativamente en tan poco tiempo? Claramente, se debió en gran parte a los cambios en el tratamiento y a los nuevos medicamentos contra la COVID-19.

El tratamiento del presidente Trump comenzó con oxígeno suplementario la noche de 3 de octubre. Posteriormente, ya hospitalizado, lo trataron con los medicamentos más recientemente disponibles. El primero de la lista fue el antiviral Remdesivir de Gilead, que se inyecta intravenosamente en un curso de 5 a 10 días. Además de Remdesivir, le administraron el coctel RGN-COV2 de Regeneron, una combinación de dos anticuerpos que atacan una proteína de pico clave del virus que causa la COVID-19, SARS-CoV-2. Estos anticuerpos se adhieren a una región en la superficie de la proteína que ayuda a que el virus se adhiera a un receptor en las células humanas llamado enzima 2 convertidora de la angiotensina. La región objetivo se conoce como el dominio de unión al receptor. Un anticuerpo proviene de un ser humano que se recuperó de la enfermedad SARS-CoV-2: una célula B que hace el anticuerpo que se obtuvo de la sangre de la persona y genes de la proteína inmunitaria aislados y copiados. El otro anticuerpo proviene de un ratón modificado para que tenga un sistema inmunitario humano, al que se inyectó la proteína de pico. Cuando estos anticuerpos se adhieren a la proteína del virus, inhiben que las proteínas entren a las células humanas. Este nuevo coctel ha demostrado reducir significativamente la carga viral en el cuerpo.

El presidente Trump también recibió dexametasona, un esteroide común que ha demostrado ayudar a personas con casos graves de la enfermedad. Sin embargo, los médicos advierten que no se debe emplear en las etapas iniciales de la enfermedad. La reducción del nivel de oxígeno de Trump al 93% en un cierto momento generó la decisión de iniciar la terapia de esteroides y su equipo médico dijo que “los beneficios potenciales al principio del curso de la enfermedad” son mayores que las desventajas. La noche del 5 de octubre, Trump fue dado de alta y trasladado a la Casa Blanca. Indudablemente, las opciones a disposición del equipo médico de Trump tuvieron un gran impacto positivo. El primer ministro Johnson no tuvo esas opciones a su disposición al principio de la pandemia y por lo tanto su diagnóstico, tratamiento y período de recuperación fueron muy diferentes.

En solo seis meses, la disponibilidad de estas nuevas terapéuticas innovadoras cambió radicalmente la manera en que los médicos tratan con gran éxito a los pacientes de la COVID. Si bien las tasas del virus están aumentando significativamente y en varios lugares están surgiendo “segundas olas”, los índices de mortalidad de la enfermedad se están manteniendo estables o están disminuyendo gracias a estas nuevas opciones de tratamiento. Se espera que sean suficientes para reducir los malos resultados anteriores hasta que una vacuna esté ampliamente disponible, en algún momento de 2021 o de 2022.