

Vacunes presents i futures contra la COVID-19

Un pas de gegant envers el final de la pandèmia

José Miguel Sempere Ortells

Catedràtic d'Immunologia · Universitat d'Alacant

La primera vacuna que va rebre l'autorització condicional de l'Agència Europea del Medicament (EMA, per les sigles en anglès) i que va començar a ser distribuïda de manera immediata per tots els estats membres va ser Comirnaty, desenvolupada per les empreses BioNtech i Pfizer. La vacuna va eixir al mercat al desembre del 2020, a penes deu o onze mesos després de l'inici de la pandèmia, la qual cosa va representar un repte científic sense parangó fins al moment, tenint en compte que el termini habitual de desenvolupament de qualsevol vacuna pot rondar els huit o deu anys, si més no. Fins i tot, una altra vacuna, la Sputnik V, va ser aprovada amb anterioritat a l'agost d'eixe mateix any per les autoritats sanitàries russes; tanmateix, els resultats dels estudis per a verificar-ne l'eficàcia i la seguretat van tardar més del compte a sotmetre's a la revisió de la comunitat científica internacional, per la qual cosa la seua distribució, almenys al principi, va quedar circumscrita pràcticament al mateix país.

La seguretat és una prioritat absoluta en el desenvolupament de qualsevol vacuna i això no ha sigut diferent en el cas de les vacunes contra la COVID-19. Tots els medicaments i, per consegüent, totes les vacunes passen per diferents fases d'assaig clínic (I, II, III i IV) abans que puguin ser aprovades per a l'ús en la població; aquests assajos tenen per objectiu garantir no solament la seguretat, sinó també l'eficàcia del medicament a l'hora de protegir contra la malaltia. Els mitjans de comunicació han sigut clau a l'hora d'informar la població general d'aquests i altres aspectes científicotècnics relacionats amb l'avanç o el control de

la pandèmia. No obstant això, la gran quantitat d'informació diàriament proporcionada (incloent-hi el fet de l'escàs temps en el qual les vacunes havien sigut desenvolupades i aprovades per a l'ús), difícil de processar fins i tot per als més habituals de l'àmbit biomèdic, va suscitar el dubte de gran part de la població quant a l'eficàcia i la seguretat; a la gent li costava entendre com el procés es podia haver reduït tant en el temps, sense que s'hagueren saltat etapes del desenvolupament convencional. De nou la comunitat científica va saber estar a l'altura per a intentar dissipar els dubtes sorgits i convèncer la població de com d'important era la vacunació en la lluita contra la pandèmia per a erradicar el virus i accelerar la tornada a l'anomenada nova normalitat. El missatge a la població va ser clar i rotund: s'havien seguit escrupolosament totes les etapes de desenvolupament, però amb el gran avantatge de disposar de nombroses investigacions *in vitro* i preclíniques prèvies que s'havien dut a terme anys abans amb els cosins germans de l'actual virus SARS-CoV2, com eren el SARS i el MERS. Les dades d'aquesta investigació acumulats al llarg dels anys i la urgència que implicava la malaltia permeteren accelerar enormement el desenvolupament de la fase clínica de les vacunes davant el nou virus, i fins i tot solapar en el temps les diferents fases en comptes d'esperar a concloure una fase per a començar-ne la següent, com es fa habitualment. Tot això es va veure reforçat pel treball conjunt de les companyies farmacèutiques implicades i dels governs dels diferents països, que van incrementar enormement els recursos econòmics destinats a aquest efecte i, en el cas d'aquests últims,



van reduir a més la burocràcia tradicional en l'aprovació de medicaments mitjançant l'anomenada "aprovació d'ús d'emergència, ràpida o accelerada", justificada únicament quan existeix una emergència de salut pública que té un potencial significatiu d'afectar la seguretat nacional o la salut i la seguretat de la ciutadania, com era l'actual pandèmia.

Des del moment en què es va començar a elaborar la gesta, la comunitat científica no cessava de parlar de vacunes en plural, i no de vacuna. I no li faltava raó. Les vacunes van anar arribant l'una després de l'altra. Actualment, a Europa i els Estats Units són quatre les vacunes que s'estan administrant regularment després d'haver sigut aprovades per les respectives agències reguladores, com són l'EMA i la *Food and Drug Administration* (FDA, per les sigles en anglès): els fàrmacs de Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca i Jansen; no obstant això, no són les úniques que hi ha en el mercat.

A l'octubre del 2021, l'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha determinat que de moment són set les vacunes contra la COVID-19 que compleixen els criteris necessaris de seguretat i eficàcia: Oxford/AstraZeneca, Jansen, Moderna, Pfizer/BioNTech, Serum Institute of India, Sinopharm i Sinovac¹. Totes s'administren en dues dosis separades per un interval de tres a dotze setmanes, excepte la de Jansen, que és de dosi única. Aquesta llista, com explica la mateixa organització, serveix per a avaluar la idoneïtat dels nous productes sanitaris durant les emergències de salut pública; l'avaluació sospesa l'amenaça que representa l'emergència, i el benefici que implicaria l'ús del producte davant els possibles riscos de no usar-lo. Al seu torn, tant l'EMA com l'FDA publiquen amb freqüència actualitzacions sobre la seguretat i l'eficàcia de les vacunes contra la COVID-19 autoritzades a la UE o als Estats Units. Les actualitzacions sobre la seguretat resumeixen les noves dades disponibles des de l'autorització de la vacuna; també indiquen si qualsevol informació sobre la seguretat requereix una investigació més detallada. En aquest sentit, hem de reflexionar sobre el fet que mai fins ara s'havia administrat una vacuna a tants milions de persones al mateix temps, per la qual cosa a priori sembla normal que alguns efectes no desitjats, que per a altres medicaments es detecten únicament amb el pas dels anys (una vegada el fàrmac ha sigut administrat a un nombre suficient de persones), en el cas d'aquestes vacunes hagen pogut aparèixer abans. En qualsevol cas, si bé és cert que al llarg d'aquests mesos han aparegut efectes secundaris per a les diferents vacunes administrades, alguns de gravetat, és de destacar que tots han sigut convenientment analitzats i registrats per les agències reguladores i que, almenys fins avui, cap ha obligat a la retirada del mercat de cap d'aquestes vacunes. Per tant, podem afirmar que el terreny en el qual ens movem continua sent ferm i segur.

A més de les anteriors vacunes, Rússia, l'Índia i Cuba també administren les vacunes que han desenvolupat, encara que algunes no han completat les fases necessàries. Rússia ha aprovat tres vacunes²: primer, la Sputnik V, després l'EpiVacCorona i la CoviVac; encara que els assajos clínics de les dues últimes són incomplets. L'Índia ha administrat la vacuna Bharat, que utilitza virus inactiu; encara que va passar a la fase III, és una de les més retardades en producció. A Cuba són cinc els productes candidats a vacunes³: Soberana 01 (FR1, hidròxid d'alumini), Soberana 02 (FR2, toxoide tetànic, hidròxid d'alumini) i Soberana Plus (principi actiu de Soberana 01 amb alta dosi d'antigen), a més d'Abdala i Mambisa. Però no són les úniques. Segons les dades actualitzades de l'OMS, hi ha en





Doctor Luis Enjuanes

aquests moments al voltant de 300 vacunes en fase d'investigació preclínica o clínica. I segons la pàgina web oficial americana d'assajos clínics, ClinicalTrials.gov, prop de mil assajos clínics en vacunes davant la COVID-19 estan tenint lloc en aquests moments en el món, que inclourien part dels assajos de seguretat i eficàcia que es continuen duent a terme amb les vacunes que ja estan sent usades.

Per a poder entendre bé com hem arribat fins ací, és necessari conèixer, almenys breument, quines han sigut o estan sent les principals tecnologies utilitzades en el desenvolupament de les vacunes davant la COVID-19 que ja estan sent administrades a Europa i en gran part del món. Totes prenen com a referència la proteïna S (*spike*, de l'anglès) present en la superfície del virus, que és la que aquest utilitza per a penetrar en les cèl·lules de l'hoste; el model de referència pot ser la versió completa de la proteïna, o la porció de la mateixa que més en contacte entra amb el receptor de la cèl·lula hoste (*receptor binding domain*; RBD per les sigles en anglès).

La tecnologia més nova, pionera en el sentit que mai fins avui s'havia utilitzat en éssers humans, és la basada precisament en l'ús de seqüències d'ARN misatger (ARNm) codificant d'aquesta proteïna. Aquest tipus de vacunes usen ARNm genèticament modificat de la diana d'interès (en aquest cas, la proteïna S), generalment embolicat en nanopartícules lipídiques, que una vegada a l'interior de les cèl·lules de l'hoste els donarà les instruccions perquè produïsquen la proteïna S del virus i la presenten en la superfície, on ja podrà ser reconeguda com a estranya pel sistema immunitari. Després de lliurar les instruccions, l'ARNm es degrada immediatament, per la qual cosa en principi mai no hauria d'ingressar al nucli de les cèl·lules. De les vacunes autoritzades en el mercat, la Comirnaty de BioNTech/Pfizer i l'ARNm-1273 de l'empresa Moderna utilitzen aquesta tecnologia.

L'altra tecnologia que està sent àmpliament utilitzada fins avui, també en gran manera nova, és la basada en l'ús de diferents vectors virals modificats, que no poden provocar malaltia, als quals s'ha introduït la seqüència o part de la seqüència de la proteïna S del virus. Quan el vector viral ingressa en les cèl·lules els lliura el material genètic del virus de la COVID-19, que com en el cas anterior, brinda instruccions a aquestes cèl·lules perquè facen còpies de la proteïna S. És el cas de la vacuna Jansen, de l'empresa Johnson and Johnson, que utilitza un adenovirus humà, l'adenovirus 26 (Ad26); de la vacuna d'Oxford/AstraZeneca (actualment Vaxcebia), que utilitza un adenovirus de ximpanzé (ChAdOx1) com a vector per a evitar qualsevol índici d'immunitat preexistent contra el vector que poguera disminuir l'eficàcia de la vacuna; o de la vacuna Covishield (Serum Institute of India). Altres vacunes com la xinesa CanSino (conté Ad5) o la russa Sputnik (utilitza Ad26 i Ad5) també es basen en aquesta tecnologia, encara que cap de les dues apareix encara en la llista de l'OMS com a vacunes amb eficàcia i seguretat demostrades. Finalment, l'altra tecnologia que està sent utilitzada ja en l'actualitat per vacunes davant la COVID-19 utilitzen com a immunogen virus complet inactivat.

Els resultats oficials d'eficàcia de totes aquestes vacunes varien des d'un poc més del 90% fins a menys del 70% en funció de la vacuna utilitzada, entenenent com a eficàcia la probabilitat individual que una persona concreta vacunada pugui emmalaltir per COVID-19 davant una persona no vacunada⁴. No obstant això, hem d'interpretar aquestes dades amb cautela, atès que el context temporal i poblacional en el qual es van desenvolupar els assajos clínics per a les diferents va-

cunes no va ser el mateix per a totes. Alguns es van dur a terme durant períodes d'alta incidència acumulada de COVID-19, mentre que altres es van desenvolupar en períodes amb incidència acumulada mitjana o baixa. Uns es van circumscriure a poblacions més reduïdes o centrades en un sol país, mentre que altres es van dur a terme en diferents països al mateix temps, fins i tot amb variants diferents del virus en eixe moment.

En definitiva, per a poder comparar eficàcia i seguretat reals entre diverses vacunes es necessitaria estudiar-les en el mateix assaig clínic utilitzant els mateixos criteris d'inclusió, en les mateixes parts del món i al mateix temps. En qualsevol cas, allò que sí s'ha demostrat d'una manera fefaent és que pràcticament totes les vacunes utilitzades fins avui tenen una eficàcia pròxima al 100% quan el que es mesura és la capacitat per a reduir els ingressos hospitalaris, ingressos UCI i morts per la malaltia⁵. És a dir, si bé és cert que la probabilitat que una persona vacunada pugui contraure la malaltia varia en funció de la vacuna utilitzada, encara ho és més que en totes les persones vacunades, independentment del tipus de vacuna utilitzada, es redueix dràsticament el risc de patir una malaltia greu o de morir per la malaltia. Per això la importància de continuar insistint a la població de com de fonamental que és la vacunació per a poder controlar definitivament el virus.

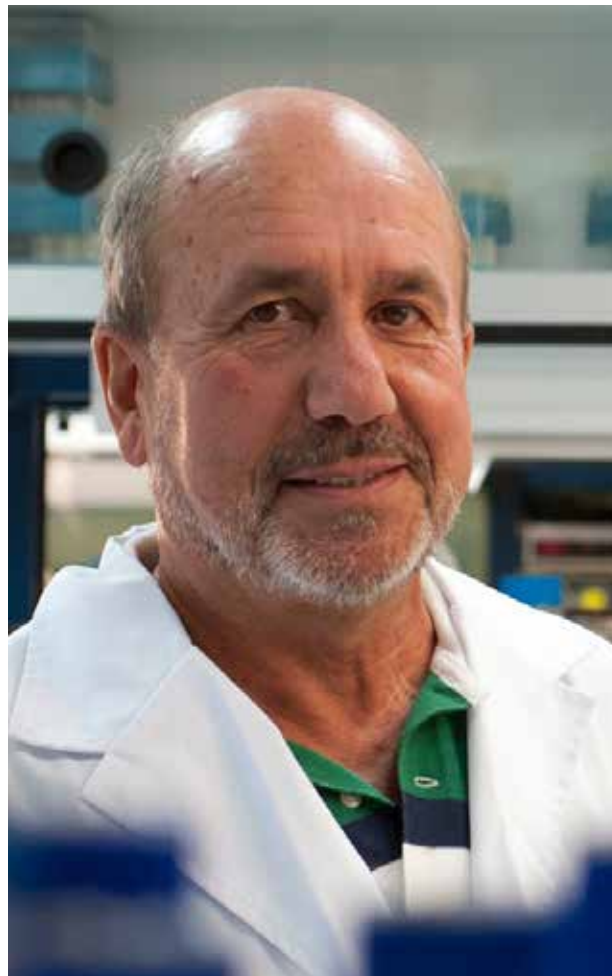
Avui dia seguim tenint grans reptes per davant. Per exemple, les vacunes de què ja disposem redueixen el risc de malaltia greu i, per tant, d'hospitalització, però no impedeixen la infecció. Per a intentar pal·liar aquest problema, juntament amb les tecnologies ja en ús anteriorment esmentades estan en marxa noves vacunes, les anomenades vacunes de segona generació, que es troben en la major part en fase III d'assajos clínics i que en molts casos estan utilitzant tecnologies diferents i fent servir diferents vies d'administració. Entre els seus principals objectius hi ha, precisament, evitar la infecció per coronavirus i detenir així la transmissió a tercers. Entre les tecnologies que s'estan investigant cal destacar les vacunes que estan utilitzant subunitats de proteïnes del virus, partícules virals, ADN, nous vectors virals, virus inactivat i virus atenuat. Si tot va bé, es preveu que puguin ser administrades al llarg del pròxim any i, en principi, passarien a complementar les que ja s'estan inoculant en l'actualitat.

A la Unió Europea, actualment estan sota revisió per l'EMA les vacunes de Sanofi Pasteur/GSK, CureVac i Novavax. Aquestes tres companyies formen part del projecte COVIDRIVE, que estudiarà l'efectivitat d'aquestes noves vacunes de la Covid-19 a Europa⁶. La vacuna de CureVac funciona d'una manera similar a les de Pfizer i Moderna, i s'administrarà també en dues dosis separades per quatre setmanes. La vacuna Novavax està basada en una tecnologia nova, en la qual s'integren petites proteïnes de l'espícula del SARS-CoV2 a nanopartícules imitant l'estructura del virus, i que també requerirà dues dosis separades per tres setmanes de temps. La vacuna de Sanofi Pasteur està integrada per petites proteïnes que imiten la composició i l'estructura del virus, juntament amb un compost químic potenciador de la resposta immunitària.

D'altra banda, la vacuna desenvolupada per l'equip espanyol del Dr. Luis Enjuanes està basada en la manipulació genètica del mateix SARS-CoV-2 amb l'objectiu d'atenuar completament el virus per a obtenir un "replicó d'ARN" (capaç de multiplicar de manera important la dosi gènica que desencadena la resposta immunitària); aquest grup està apostant per l'administració per via intranasal i en dosi única amb el principal



Doctor Vicent Llàrraga



Doctor Mariano Esteban

objectiu de potenciar la immunitat en la mateixa porta d'entrada del virus i aconseguir així l'esterilització del tracte respiratori, protegir directament de la infecció i evitar amb això la propagació del virus a tercers. En aquesta mateixa línia, una altra vacuna espanyola, la fabricada per l'empresa HIPRA, sembla generar una resposta immunitària esterilitzant més significativa que les disponibles actualment, per la qual cosa també podria contribuir a generar una protecció més efectiva contra la transmissió. Moderna i Pfizer també treballen a millorar la seua vacuna per a intentar aconseguir que produïsquen més anticossos esterilitzants que impedisquen directament la infecció i que siguin actives davant totes les variants que puga haver-hi del virus. La també vacuna del grup espanyol d'investigació del Dr. Mariano Esteban utilitza un vector viral, el *Vaccinia virus*, al qual ha introduït el gen de la proteïna S del coronavirus. Un altre grup espanyol, el del Dr. Vicente Larraga, utilitza un vehicle sintètic d'ADN que imitaria el mecanisme del virus per a entrar en la cèl·lula i fer que aquesta sintetitze la proteïna S, a més d'estar fent proves amb altres proteïnes del virus diferents a la S.

Un altre dels reptes pendents és que tant les vacunes actuals com les de nova generació siguin capaces de continuar demostrant eficàcia davant les noves variants del virus que sorgisquen. Afortunadament, fins avui, les actuals vacunes contra la COVID-19 continuen mostrant eficàcia davant les diferents variants que han aparegut des de l'inici de la pandèmia. Si bé és cert que davant d'algunes ha pogut disminuir lleugerament l'eficàcia, la protecció de la població sembla continuar sent suficient en la majoria dels casos. Quant a les vacunes de nova generació, la major part sembla que es podrien adaptar fàcilment a les noves variants a mesura que aquestes vagen sorgint, per la qual cosa aconseguir eixa tan anhelada immunitat de grup superior al 90% que ens permeta, en el seu cas, acabar convivint amb el virus no hauria de constituir un problema a mitjan/llarg termini.

També la necessitat o no d'una tercera dosi de vacuna continua sent un aspecte controvertit, que està sent motiu d'un intens debat per part de la comunitat científica i de les autoritats sanitàries. La majoria dels estudis realitzats fins avui mostren que la immunitat davant el virus en les persones que han passat la malaltia dura més d'un any, i en les que han rebut la vacuna, més de sis mesos. No obstant això, alguns estudis recents semblen indicar que la immunitat després de les vacunes cauria a partir d'eixe temps. De fet, després de la negativa mantinguda per part de l'EMA en aquests últims mesos a aplicar aquesta tercera dosi a la població general, ahir mateix, 4 de setembre del 2021, es va pronunciar justament en sentit contrari, i en deixa la decisió definitiva als governs dels diferents països europeus. Fins avui sí que s'havia autoritzat l'administració d'eixa tercera dosi a alguns dels anomenats grups de risc, com és el cas dels ancians que viuen en residències o el de pacients immunocompromesos per diferents motius. Ara bé, aplicar-la a tota la població des de ja mateix és una altra història ben diferent sobre la qual he de manifestar la meua disconformitat. Crec que de moment és molt més important destinar eixes dosis a continuar vacunant la resta de la població que encara queda per vacunar, que són milions de persones distribuïdes per tot el món, especialment en aquells països en vies de desenvolupament que, desgraciadament, no tenen les mateixes oportunitats que els que vivim a Europa o als Estats Units. D'altra banda, els estudis realitzats fins avui que defensen eixa tercera dosi de vacuna són més aviat escassos i la majoria només han mesurat nivells

d'anticossos, sense tenir en compte altres compartiments del sistema immunitari fonamentals davant la lluita contra els virus, com pot ser el de la immunitat cel·lular. Per tant, crec que és encara prompte per a adoptar eixa decisió. Consideraria més encertat esperar que els nombrosos estudis que estan en marxa en aquests moments conclouen de manera definitiva que sí que fa falta eixa tercera dosi, i en aquest cas sempre estarem a temps d'administrar-la. En aquest sentit, és molt possible que gran part de les dosis de les noves vacunes de segona generació que vagen sorgint es destinen a eixes terceres o successives dosis de recordatori que puguen ser necessàries en un futur.

Com a reflexió final a tot això, podem concloure que ens hem enfrontat a un repte sense precedents i que, atesos els bons resultats actuals de control de la pandèmia, almenys als països que tenen vacunada la major part de la població, hauriem de ser optimistes. Però no hem d'oblidar que la pandèmia continua, i que és fonamental que les vacunes es distribuïsquen de manera justa i equitativa perquè arriben finalment a tots els països, incloent-hi els països en vies de desenvolupament. No hem d'oblidar que vivim en un món global i que, com a tal, les decisions que adoptem han de ser globals. No podem confiar-nos encara. Polítics i científics de tot el món és ara quan han d'estar més pròxims i remar en la mateixa direcció. Els criteris que s'adopten des de ja mateix haurien de ser clars i entendre's, si pot ser, a tots els països. Si cada país va per lliure, correm el risc de no avançar o, fins i tot, de retrocedir, per la qual cosa tardarem més temps a eradicar la pandèmia. Cal continuar fent la vida impossible al virus i, per a fer-ho, hem també de continuar extremant les mesures higienicosanitàries, que ja sabem que funcionen, i compatibilitzar-les durant algun temps més amb l'increment progressiu de la vacunació. Només així estarem evitant o, almenys disminuint, el risc d'aparició de noves variants del virus, més transmissibles o resistents al sistema immunitari que les actuals, que puguen tornar a posar en perill els sistemes sanitaris dels diferents països i que facen que tot l'esforç realitzat fins avui puga anar-se'n en orris en qualsevol moment.

Referències bibliogràfiques

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 7 Vaccines Approved for Use by WHO (last updated 1 October 2021): <https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/>
2. Chris Baraniuk. Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? *BMJ* 2021; 372: n743. doi: 10.1136/bmj.n743
3. Dagmar García-Rivera PhD. SOBERANA, Cuba's COVID-19 Vaccine Candidates. *MEDICC Review* 2020; Vol 22, No 4, pp 10-15. doi: 10.37757/MR2020.V22.N4.11
4. Kathryn M Edwards MD, Walter A Orenstein MD. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection (last updated 27 Sep 2021): <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection>
5. Piero Olliaro, Els Torreale, Michel Vaillant. COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness—the elephant (not) in the room. *www.thelancet.com/microbe* Vol 2 July 2021. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00069-0
6. COVIDRIVE A public-private partenariat for the estimation of brand-specific COVID-19 vaccine effectiveness in Europe: <https://covidrive.eu>