

La vacunación de la población frente a la COVID-19 y los ensayos clínicos con vacunas experimentales en España

Rafael Dal-Ré*. Instituto de Investigación Sanitaria-Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Manuel García-Losa. Médico jubilado, participante del ensayo de fase 2 de la vacuna frente a la COVID-19 de Janssen

*Correspondencia: Rafael Dal-Ré: Rafael.dalre@quironsalud.es

A partir de enero de 2021, una vez que la EMA las haya autorizado por el mecanismo de autorización condicional, se espera que empiecen a llegar a España las dosis de vacunas frente a la COVID-19 de forma escalonada. Esto obligará a que el acceso a las vacunas se haga de forma gradual. El gobierno ha definido unos grupos poblacionales que tendrán prioridad: los usuarios y trabajadores de residencias de mayores y discapacitados, los profesionales sanitarios y las personas dependientes que no estén ingresadas en centro alguno. Pero la intención es que a lo largo de los primeros nueve meses de 2021, toda la población española tenga acceso a la vacuna¹.

LA VACUNACIÓN DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA AFECTARÁ A LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON VACUNAS EXPERIMENTALES

La vacunación masiva, que será un factor determinante para poder controlar la pandemia de COVID-19, tiene un efecto secundario que ha pasado desapercibido y del que se ha ocupado un reciente artículo²: los ensayos clínicos en marcha con las vacunas experimentales frente a placebo, con periodos de seguimiento de hasta dos años, se verán afectados hasta el punto de que, tarde o temprano, tendrán que interrumpirse prematuramente. Uno de los requisitos de las normas de buena práctica clínica es que los participantes de un ensayo en marcha tienen derecho a ser informados cuando aparezca una información que pueda hacerles cambiar de opinión sobre si continuar o no en el ensayo³. Dado que se espera que una o más vacunas sean autorizadas y administradas a la población, a todos los participantes de los ensayos controlados con placebo se les tiene que informar de este hecho, por si quieren ser vacunados con cualquiera de las vacunas disponibles. Esto significa que se tendrá que romper el enmascaramiento del ensayo para saber qué participantes recibieron placebo y quiénes la vacuna experimental. Parece evidente que los que recibieron placebo elegirán salir del ensayo y ser vacunados con la vacuna disponible. No es de esperar que haya participantes que, sabiendo que han recibido placebo, quieran abstenerse de recibir la vacuna autorizada, teniendo derecho a ello. Los participantes que quieran seguir en el ensayo —por ejemplo, los que recibieron la vacuna experimental—, de ser esto posible según el protocolo del ensayo, deberán reconsentir para seguir participando⁴.

ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA EN ESPAÑA

En España se está llevando a cabo un ensayo de fase 2 con la vacuna de Janssen (2020-002584-63, NCT04535453). Es responsabilidad del promotor que los participantes tengan la posibilidad de conocer si recibieron o no placebo tan pronto como se inicie la vacunación de su grupo poblacional. Este ensayo tiene un periodo de seguimiento de 15 meses. Tras su inicio en septiembre de 2020, es probable que los

primeros participantes que lo abandonen lo hagan a partir de febrero o marzo 2021, si entre aquellos hay personas que pertenecen a los grupos prioritarios (v.g., profesionales sanitarios). Más adelante, todos los participantes se verán afectados. Como el ensayo también se lleva a cabo en Alemania y Holanda, es muy probable que este estudio se interrumpa prematuramente no más tarde que a mediados de 2021, pues es de esperar que en estos dos países también se ofrezca la vacunación a toda la población.

Es posible que en España estén en marcha, además, los ensayos de fase 3 de Janssen y de Sanofi. El de Janssen (2020-003643-29, NCT04614948) pretende reclutar 30.000 participantes en 9 países y se inició en noviembre de 2020. El período de seguimiento previsto es de 2 años y 3 meses. Sin embargo, es difícil que llegue a reclutar ese número de participantes, pero aunque así fuera, la posibilidad de que empiece a perderlos a partir de los primeros meses de 2021 en los seis países occidentales en donde se realiza, es alta. A partir del final del verano de 2021 quizás solo esté activo en Colombia, Filipinas y Sudáfrica, que también participan en él. El ensayo clínico de fase 3 de Sanofi (2020-003370-41) que pretendía iniciarse a finales del año 2020, tendrá más problemas de reclutamiento y retención de los participantes que los que tendrá el ensayo de Janssen.

El panorama descrito aquí dependerá de la velocidad con que las vacunas se vayan administrando a los distintos grupos poblacionales en España y otros países en los que se estén llevando a cabo ensayos controlados con placebo. Lo que entendemos que es importante es que los promotores, investigadores y CEIm estén preparados para informar a los participantes de los ensayos tan pronto el grupo poblacional al que pertenece cada voluntario pase a formar parte de los que tienen derecho a ser vacunados con las vacunas autorizadas. Lo más razonable y eficiente podría ser que se informase de todo esto en una hoja de información para todos los participantes (HIP) de un mismo ensayo. Ahora bien, como se ha dicho antes, cada participante debería permanecer en el ensayo hasta cuando le corresponda respecto del momento en que el grupo poblacional al que pertenece empiece a ser vacunado.

Una vez que se empiece a vacunar a la población, los ensayos controlados contra placebo no serán éticamente aceptables, por cuanto la equivalencia clínica habrá desaparecido⁵. A partir de este momento, habrá que comparar los resultados de la vacuna en investigación con la autorizada. Y serán los ensayos de no inferioridad² los que, más frecuentemente, se implementarán en el desarrollo de las nuevas vacunas. Los CEIm deberán tener acceso a expertos en este tipo de diseño para poder hacer una evaluación correcta de los protocolos de los mismos.

¿SE PODRÁN REALIZAR ENSAYOS CLÍNICOS EN ESPAÑA CON LAS VACUNAS ESPAÑOLAS?

Los investigadores del CSIC que están trabajando en tres prototipos de vacunas frente al SARS-CoV-2 y que están todavía en fases preclínicas, se encuentran en una situación preocupante en lo relativo a realizar el desarrollo clínico completo en España o en cualquier país desarrollado. En efecto, los grupos dirigidos por Larraga (del CIB-Margarita Salas), por Enjuanes y por Esteban (ambos del CNB) pretenden iniciar los ensayos de fase 1 en 2021. Dependiendo de cuándo los inicien, se encontrarán con mayor o menor dificultad para encontrar voluntarios no vacunados para estos ensayos que, como se suelen realizar en adultos sanos de hasta 55 años de edad, y este segmento poblacional será de los últimos en tener acceso a la vacuna, es esperable que puedan llevarlos a cabo en España u otro país occidental. Para las fases posteriores de desarrollo clínico los problemas de reclutamiento se incrementarán enormemente y, casi con toda seguridad, deberán realizarlas en países no desarrollados que no hayan vacunado a la mayor parte de su población. Hay que pensar que, si en un país hay personas que, pudiendo acceder a una vacuna autorizada, no se hayan vacunado, es muy improbable que quieran participar en un ensayo clínico en el que se expongan a recibir una vacuna experimental.

LA LABOR DE LOS CEIm

En España, los CEIm de los centros involucrados en los ensayos que estén en marcha –los de fase 2 y 3 de la vacuna de Janssen, y posiblemente el de fase 3 de Sanofi– deberán estar atentos para requerir al promotor, si este no lo hace con diligencia, la redacción de una HIP en la que, entre otro tipo de información, se establezca claramente qué grupos poblacionales de personas incluidas en el ensayo se ven afectados y en qué momento temporal aproximado se espera que ocurrirá.

Hay que hacer hincapié en la importancia que tiene que los CEIm revisen con atención las HIP, de forma que se aseguren que la información que contengan sea adecuada para el propósito que se persigue. Así, en el ensayo de fase 2 de Janssen se ha entregado en dos ocasiones a los participantes sendas HIP. La primera se entregó en la fase de reclutamiento de los voluntarios. La segunda, semanas más tarde, con ocasión de informar de un acontecimiento adverso que llevó a la interrupción y posterior reanudación del ensayo. En ambos modelos de HIP, el asunto que tratamos aquí *ni siquiera se mencionaba* y tan solo se hacía una referencia a la administración de la vacuna una vez terminado el ensayo (Tabla). Llama la atención que: a) se asevere que el participante y el investigador van a ignorar si a aquél se le administró placebo o vacuna experimental hasta que termine el ensayo, al menos 15 meses después de haberlo iniciado –ignorando, por tanto, lo que establece la regulación al respecto³; y b) que, en todo caso, el participante tendrá derecho a que se le administre la vacuna de Janssen –omitiendo que si otra estuviese disponible, el participante tiene derecho a ser vacunado con esta.

Tabla. Ensayo de fase 2 de Janssen (2020-002584-63). Hojas de información para el participante (HIP)*. Texto relativo a la ausencia de medidas a tomar una vez se autorice una vacuna frente a la COVID-19.

Después de completar el ensayo, ya no recibirá la vacuna del estudio. Después del estudio, se elaborará un plan de acuerdo con las autoridades sanitarias locales y nacionales para determinar si se recomienda, y en qué momento, que los participantes que recibieron la vacuna de placebo reciban la vacuna Ad26.COVS. Ni usted ni su médico sabrán qué vacuna se le asignó hasta después del final del estudio. Como consecuencia los participantes con placebo pueden no recibir Ad26.COVS durante al menos 15 meses después de la vacunación inicial. El médico o el personal del estudio le comentarán sus opciones de asistencia sanitaria para el futuro.

*Se entregaron dos HIP a todos los participantes de 38 y 39 páginas. Son notables la mala calidad de la redacción y de la traducción. Es muy probable que las hojas de información para el participante sean idénticas para todos los países en los que el ensayo se lleva a cabo, dando lugar a incongruencias con las regulaciones de cada país. Los CEIm deben exigir que las HIP se adapten a la regulación española y se redacten de forma clara y concisa.

Se puede concluir, por tanto, que los CEIm tienen una labor muy relevante para evitar que los promotores omitan información y confundan a los participantes de los ensayos con aseveraciones que son contrarias a la regulación³. Es posible que, en la redacción de las HIP, los promotores se olviden de algún aspecto de la regulación vigente, algo que los CEIm no deben consentir en su deber de ser garantes de los derechos de los participantes en los ensayos clínicos.

REFERENCIAS

1. De Benito E. Estos son los grupos en que se dividirá a la población para vacunarse contra la covid. El País 27 Noviembre 2020 <https://elpais.com/sociedad/2020-11-27/estos-son-los-grupos-en-que-se-dividira-a-la-poblacion-para-vacunarse-contr-la-covid.html>
2. Dal-Ré R, Caplan AL, Glud C, Porcher R. Ethical and scientific considerations regarding the early approval and deployment of a COVID-19 vaccine. *Ann Intern Med* 2020, Nov 20. doi: 10.7326/M20-7357. Online ahead of print.
3. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2). 1 December 2016. EMA/CHMP/ICH/135/1995. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf
4. Dal-Ré R, Avendaño C, Gil-Aguado A, Gracia D, Caplan AL. When should re-consent of subjects participating in a clinical trial be requested? A case-oriented algorithm to assist in the decision-making process. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83: 788-93.
5. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987, 317: 141-5.

El Comité Editorial puede discrepar de las opiniones que se reflejan en este escrito.

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital

AstraZeneca, Chiesi España, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi