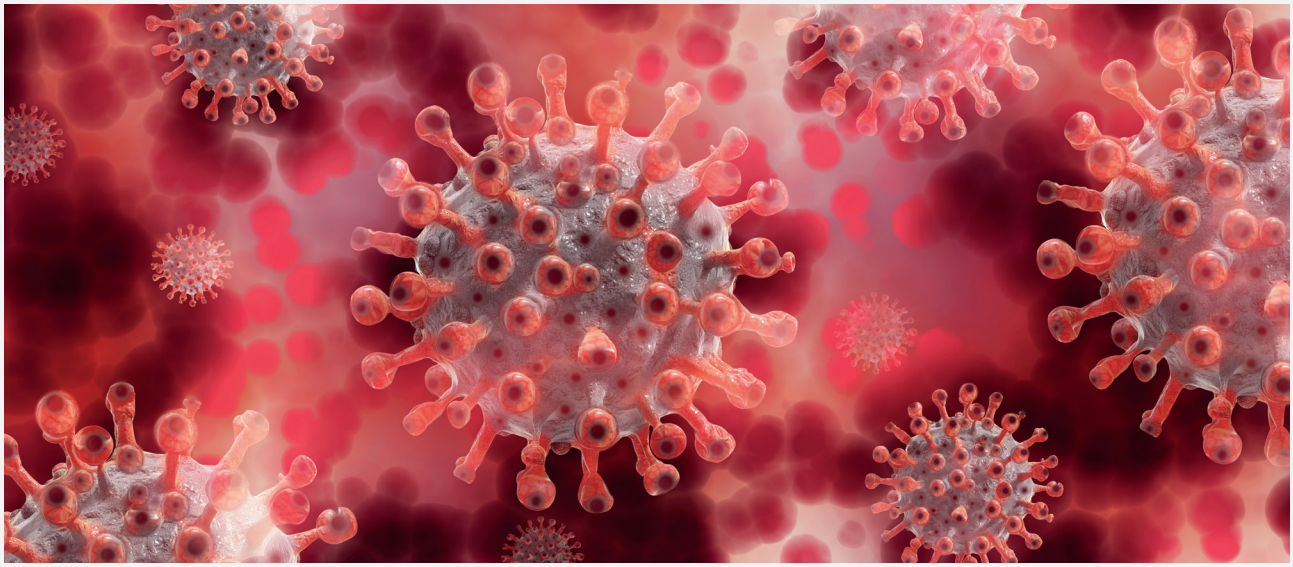


VACUNAS Y COVID-19: **UN ANTES Y UN DESPUÉS**

Podemos decir, sin temor a equivocarnos, que en el mundo de las vacunas hay un antes y un después de la COVID-19. Este mercado era pequeño, predecible y relativamente estable, porque salvo algunos brotes de enfermedades infecciosas, la demanda estaba ligada a la población mundial y a su crecimiento. La pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2 ha transformado este mercado radicalmente. En este artículo analizamos como la vacuna de la COVID-19 ha dejado huella en la industria farmacéutica.

Por Pedro Alsina Mier, farmacéutico experto en vacunación.

Para entender mejor el impacto que ha supuesto la pandemia hay que retroceder al mercado global de las vacunas precovid que en el año 2019 era de unos 32.000 millones de dólares americanos.

Una cifra importante que, sin embargo, se convierte en una nimiedad cuando se considera que solamente una de las compañías que ha suministrado vacunas de ARNm contra la COVID-19 ya ha superado ampliamente esta cifra durante la pandemia. Esto ya nos da una idea aproximada de la magnitud del cambio acontecido.

El ecosistema era muy frágil. Había dos tipos de productores de vacunas y relativamente pocos, comparado con otros sectores: los que invertían en I+D y los que no. Los primeros eran escasos, apenas una docena, de los cuales sólo 5 producían prácticamente el 80% de las vacunas. Los segundos eran más, unos 50, pero con una perspectiva más local (abastecían sus mercados próximos). Como éstos producen para países de baja renta, sus precios son menores y por tanto utilizan plataformas procedentes de la transferencia de tecnología realizada por los del primer grupo.

Se precisaba un catalizador que acelerase a aquellas tecnologías que necesitaban de un empujón, como ha sido el caso del ARNm y que tuvieran además una versatilidad y capacidad de producción escalable en caso de pandemia. También era importante hacer más atractivo al sector para la llegada de nuevos agentes que incrementaran las inversiones, la capacidad de producción y la competitividad.

Después de la COVID-19 el panorama ha cambiado por completo. Han irrumpido nuevos fabricantes, con tecnologías disruptivas y se ha abierto el debate de la liberalización de patentes en caso de pandemia para conseguir un acceso más equitativo. Sin embargo, no parece que el problema haya sido ése, porque algunos

países hemos hecho acopio de dosis que están caducando en nuestros almacenes, mientras que todavía hay países con escasas coberturas de vacunación. Por no hablar de la complejidad de la cadena de suministro de materias primas, para lo que obviamente no estábamos preparados.

Después de la COVID-19 el panorama ha cambiado por completo. Han irrumpido nuevos fabricantes, con tecnologías disruptivas

Pero llegó la pandemia y se echó mano de todas las tecnologías disponibles para la fabricación de vacunas, desde las más clásicas como las de virus inactivados, las más modernas y ya consolidadas de vectores virales y proteínas recombinantes, hasta las más recientes y todavía sin haber comercializado ninguna (hasta ese momento), como las de ARNm. Todas estaban en la parrilla de salida. Pero a medida que se iniciaron los desarrollos clínicos se comenzó a vislumbrar el prometedor futuro que tenían éstas últimas. Varias eran las claves de esto:

- Desde los años 90 se venía trabajando con esta plataforma tecnológica con objetivos que iban desde el cáncer a enfermedades infecciosas como la gripe, el Ébola, Zika y el SARS, entre otras. Todo ello a pesar de que una parte de la comunidad científica y de la industria farmacéutica no tenían demasiada fe en ella.
- Katalin Karikó logró solventar los dos mayores inconvenientes que presentaba, a saber, el proceso inflamatorio que desencadenaba el ARNm y la inestabilidad de esta molécula por la rápida degradación bajo el efecto de las ribonucleasas. Karikó hizo una serie de modificaciones para convertirla en una forma "silente" y eludir los sistemas de defensa para concentrarse en su objetivo, que no era otro que instalarse en el ribosoma para producir la proteína que codificaba.
- Gracias a que en poco tiempo se pudo secuenciar el genoma del SARS-Cov2 y se compartió la información, rápidamente hubo un claro consenso sobre cuál era la diana para las candidatas a vacunas. Aunque había otras proteínas, la spike (S) fue la mayoritariamente seleccionada dado que era la estructura que el virus usaba para fijarse a la célula para infectarla. Teníamos una proteína objetivo, necesitábamos el ARNm que codificara su síntesis.

DESARROLLOS EN DIFERENTES PAÍSES

En China jugaron con la ventaja del tiempo, Sinovac y Sinofarm con sus vacunas de virus inactivados y Cansino con su recombinante parecía que partían con ventaja.

En Rusia el Instituto Gamaleya y su vacuna de vectores virales también estaba entre las primeras. Sus homólogas de Janssen y de Astra Zeneca también. De hecho, la primera de las anteriores anunciaba un golpe de efecto, la pauta era de una sola dosis (luego no fue así). También anunciaron que se fabricarían a riesgo y se comercializarían sin ánimo de lucro mientras durase la pandemia.

Las vacunas de proteína recombinante se quedaron un poco atrás y la americana Novavax fue la primera. Sanofi/GSK y la española HIPRA estarán listas en breve (es probable que coincida con la publicación de este artículo), pero ya con un papel más centrado en las dosis de refuerzo. Esto es así dado que las series primarias ya se han administrado en muchos países y estamos viendo que una pauta heteróloga (usar vacunas de plataformas tecnológicas distintas) consigue mayores titulaciones de anticuerpos.

Las primeras en llegar a nuestro entorno fueron las de vectores virales /Astra Zeneca/Universidad de Oxford y Janssen) y las de ARNm BioNTech/Pfizer y Moderna. Estas últimas consiguieron ser de las más rápidas y demostraron eficacias muy superiores a las esperadas y a las de sus competidoras.

Nunca se había conseguido llevar a buen puerto tantos candidatos a vacunas, incluso a sabiendas de que cuando lo lograsen, ya estaría el mercado copado por las primeras en llegar. Es cierto que nunca hubo tan alto nivel de colaboración entre instituciones, tanta financiación y también adaptación a las circunstancias pandémicas de las autorizaciones por parte de los organismos reguladores.

En España, como no había ninguna instalación que fabricase vacunas humanas, se hizo una prospección de las que se dedicaban a las veterinarias. Se homologaron algunas de ellas para poder colaborar en la producción

a terceros e incluso una de ellas, Hipra parece que conseguirá poner una vacuna propia en el mercado habiéndola desarrollado desde cero.

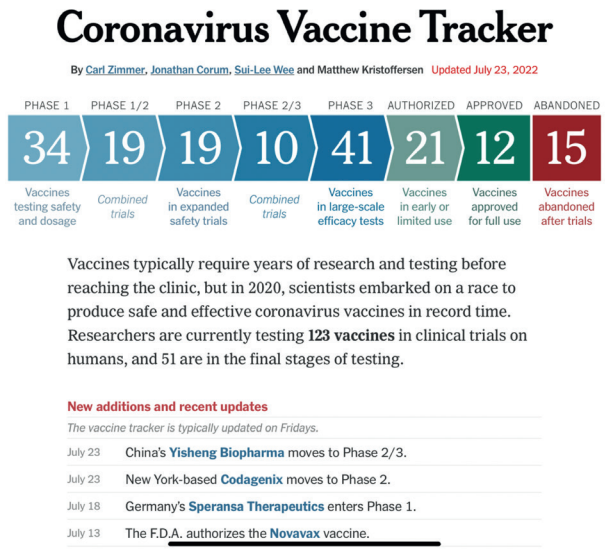
EXPECTATIVAS DE FUTURO

Las vacunas de la COVID-19 se beneficiaron de la investigación previa del cáncer realizada fundamentalmente por BioNTech y ahora el cáncer se beneficiará del desarrollo de la vacuna de la COVID-19 gracias a las múltiples inversiones que se están realizando en las plataformas de ARNm.

La capacidad de esta molécula es muy amplia y podrá usarse para las alergias, enfermedades cardíacas, autoinmunes, cáncer y enfermedades infecciosas.

De todos modos, el desarrollo de las vacunas de ARNm ha sido una prueba de concepto. Podemos decir que estamos en la era del ARNm 1.0. Una nueva generación de plataformas espera su oportunidad: es el caso del ARNaa (autoamplificador) y del ARN trans-amplificador, que tiene un gran potencial por ser muy eficaz en dosis pequeñas. Esto supondría una gran ventaja para fabricar una vacuna pandémica en poco tiempo y en grandes cantidades.

Esto ha sido sólo el comienzo de esta revolución tecnológica, pero obviamente no es la panacea. El gran reto es el balance entre tener capacidad de producción suficiente en caso de pandemia y que las instalaciones estén preparadas para ello. No es sostenible construirlas y que luego no estén a pleno rendimiento. Para ello hay una solución: las Evolutive Vaccine Facilities que nos permitirán producir vacunas a gran escala siendo a la vez flexibles en función de las necesidades. Consisten en un diseño modular, construido alrededor de un edificio central en el que cada uno de ellos es capaz de fabricar vacunas distintas con plataformas diferentes al mismo tiempo, teniendo además un elevado grado de digitalización en los procesos. En caso de pandemia podrían centrarse en producir una sola vacuna si fuera necesario.



Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Corum, Sui-Lee Wee and Matthew Kristoffersen Updated July 23, 2022

PHASE 1	PHASE 1/2	PHASE 2	PHASE 2/3	PHASE 3	AUTHORIZED	APPROVED	ABANDONED
34	19	19	10	41	21	12	15
Vaccines testing safety and dosage	Combined trials	Vaccines in expanded safety trials	Combined trials	Vaccines in large-scale efficacy tests	Vaccines in early or limited use	Vaccines approved for full use	Vaccines abandoned after trials

Vaccines typically require years of research and testing before reaching the clinic, but in 2020, scientists embarked on a race to produce safe and effective coronavirus vaccines in record time. Researchers are currently testing **123 vaccines** in clinical trials on humans, and 51 are in the final stages of testing.

New additions and recent updates

The vaccine tracker is typically updated on Fridays.

July 23 China's **Yisheng Biopharma** moves to Phase 2/3.

July 23 New York-based **Codagenix** moves to Phase 2.

July 18 Germany's **Speransa Therapeutics** enters Phase 1.

July 13 The F.D.A. authorizes the **Novavax** vaccine.

La tecnología de ARNm ha venido para quedarse y supondrá una revolución en la medicina. Al inicio se focalizó en encontrar tratamientos personalizados para distintos tipos de cáncer. La pandemia de SARS-Cov2 la ha consolidado para desarrollar vacunas y ya se trabaja en gripe, VRS, rabia, HIV, Malaria, Tuberculosis, Hepatitis B, ... pero también en tratamientos, como por ejemplo para la fibrosis quística.

La tecnología de ARNm ha venido para quedarse y supondrá una revolución en la medicina

De todos modos, no hay que generar falsas expectativas. Aun siendo una revolución, habrá que seguir utilizando otras plataformas, incluso las clásicas para producir ciertos tipos de vacunas.

De momento quedémonos con que, si los esfuerzos se aúnan, los objetivos convergen y las inversiones son las adecuadas, somos capaces de hacer cosas tan inverosímiles como lo que refleja la tabla siguiente. Nunca antes tuvimos una tasa de éxito tan brutal de candidatos a vacunas que llegaron a buen puerto.

"Si quieres ir rápido ve solo, si quieres llegar lejos, ve acompañado". Una pandemia es una situación compleja de gestionar, pero ha quedado claro que la colaboración ha sido la clave, aunque hayamos detectado áreas de mejora. Pero eso lo dejamos para la próxima, que, sin lugar a dudas, pondrá a prueba cuánto hemos aprendido de ésta ◉

Un nuevo filtro para hacer PUPSIT fácil
La noticia en ACHEMA 2022
Encuéntrelo en FarmaForum 2022
Halltech - Stand C05

Halltech
Advancing your process