

Vacunas anti COVID-19: una mirada desde la perspectiva reguladora

Javier Eduardo Vázquez-Romero* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3143-7665>

Belkis Romeu-Álvarez** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9282-6296>

Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), La Habana, Cuba.

email: javi@cecmecmed.cu; belkisorama@gmail.com

El desarrollo de vacunas contra la COVID-19 ha constituido una de las principales prioridades de la comunidad científica global. Hasta la fecha, múltiples vacunas han sido aprobadas para uso por numerosos países y la Organización Mundial de la Salud ha incluido algunas de estas en su programa de listado de uso de emergencia. El presente trabajo ofrece información sobre estos aspectos y analiza el reto colosal que ha representado para el sector regulatorio enfrentarse al creciente desarrollo de vacunas contra la COVID-19, asegurando su calidad, seguridad y eficacia. De igual forma, se abordan los nuevos enfoques en el desarrollo de los ensayos clínicos, o modificaciones en los procedimientos regulatorios existentes, que han sido cuidadosamente adaptados por las agencias reguladoras, sin perder su capacidad de escrutinio y la integridad de la evaluación científico-regulatoria.

Palabras clave: COVID-19; vacunas; regulación de productos sanitarios; ensayo clínico.

Introducción

La irrupción del virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2) desde diciembre de 2019, identificándose poco después como el agente etiológico de la COVID-19, ha supuesto una conmoción y un desafío constante para los gobiernos, organizaciones de diversa índole y sistemas de salud a nivel global.

La COVID-19, patología declarada como pandemia por el Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020,⁽¹⁾ fecha relativamente cercana en términos epidemiológicos, ha provocado millones de muertes en todo el planeta, así como una cifra significativamente mayor, tanto de enfermos activos como de convalecientes, aquejados de diversas y muy variadas secuelas, los que continúan siendo objeto de estudio por parte de un notable número de especialistas en diversos escenarios del mundo.⁽²⁾

Ahora bien, esta pandemia ha supuesto una inesperada oportunidad y un enorme reto para seis grandes áreas de la salud pública y la industria biomédica: la prevención, el diagnóstico, el tratamiento, la producción de equipos, dispositivos y medicamentos, la regulación sanitaria y la educación en salud.

En el presente artículo analizaremos las implicaciones de estos cambios desde la perspectiva de las Autoridades

Reguladoras en Salud (ARS), teniendo en cuenta las necesarias adaptaciones que éstas han debido efectuar ante las “presiones” provenientes de los ámbitos asistenciales, gubernamentales, de investigación-desarrollo y los productivos.

Vacunas contra la COVID-19 para uso en humanos

Hasta el año 2020, las vacunas humanas registradas para su uso se agrupaban en cuatro tipos fundamentalmente: 1) microorganismos vivos atenuados: vacunas contra la fiebre amarilla; la rubéola, sarampión y la parotiditis y contra la influenza, 2) vacunas inactivadas de células enteras: por ejemplo, las vacunas anti-leptospira y anti-tosferínica, 3) vacunas de subunidades: por ejemplo, las vacunas polisacarídicas, conjugadas o las de toxoides tetánico y diftérico, 4) vacunas donde el antígeno se obtiene por síntesis química, como la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b.⁽³⁾

Para las vacunas contra la COVID-19 la evolución de los candidatos vacunales ha significado un recorrido muy novedoso, pues en solo 18 meses de pandemia se han desarrollado más de 270 candidatos vacunales y más de 90 ensayos clínicos. En la actualidad, hay 137 candidatos vacunales en proceso de desarrollo clínico y 197 candidatos en estudio pre-clínicos.⁽⁴⁾ Entre las

* MSc. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar.

** Dr.C. Investigador Auxiliar. Jefe de la Oficina de Relaciones Internacionales. Secretaria Ejecutiva, Oficina de Innovación.

plataformas empleadas se encuentran las vacunas de ácidos nucleicos (ADN y ARN), aquellas basadas en vectores de adenovirus (replicación competente o de replicación deficiente en humanos y simios), las vacunas de virus inactivados, las de subunidades proteicas y las vacunas semejantes a partículas virales.⁽⁵⁾

Las ARS han evaluado y aprobado para uso de emergencia en diversos países, incluido el proceso de listado para uso de emergencia (EUL, según sus siglas en inglés), las vacunas de ARNm BNT162b2 (Pfizer Inc./BioNTech SE) y ARNm-1273 (Moderna Inc.), tres vacunas de vector de adenovirus: ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca), Ad26.CoV2.S (Janssen) y Gam-COVID-Vac (Gamaleya Research Institute). Esta última, y la vacuna Ad5-nCoV de CanSino Biologics han sido aprobadas por diferentes ARS para su uso de emergencia, pero se encuentran todavía en proceso de revisión por OMS para su autorización (hasta la fecha de la confección de este artículo). La vacuna Sputnik V ha reiniciado su proceso para completar el *rolling review* (revisión continua: herramienta regulatoria que utilizan las Autoridades para acelerar la evaluación de medicamentos o vacunas prometedoras durante una emergencia de salud pública) y presentar la gestión de las acciones correctivas y preventivas.⁽⁶⁾

Una Autorización de Uso de Emergencia (EUA, por sus siglas en inglés) es un mecanismo para facilitar la disponibilidad y el uso de contramedidas médicas, incluidas las vacunas, durante las emergencias de salud pública. En virtud de una EUA, la Autoridad Reguladora puede permitir el uso de productos médicos no aprobados, así como los usos no aprobados de productos médicos ya aprobados en una emergencia para diagnosticar, tratar o prevenir enfermedades o afecciones graves o que pongan en peligro la vida, siempre y cuando se hayan cumplido ciertos criterios regulatorios, entre ellos que no existan alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles.⁽⁷⁾

Otras vacunas, con un enfoque más tradicional en sus plataformas de desarrollo, que también han sido aprobadas para su uso en humanos y han finalizado el proceso del listado de la OMS para su uso de emergencia son, la vacuna de células enteras inactivadas de Bharat Biotech (BBV152) y CoronaVac de Sinovac Biotech y la vacuna de Sinopharm--BIBP-CorV.

Otras vacunas como Novavax (NVX-CoV2372), SinoPharm WIBP-CorV, CanSino Bio, Covavax del Serum Institute de la India, CoV2 preS dTM-AS03 de Sanofi y SCB-2019 de Clover Pharmaceuticals han presentado los expedientes para su revisión y se

encuentran en proceso de evaluación por la OMS.⁽⁶⁾ En el caso de EpiVacCorona, del Centro de Virología y Biotecnología de Rusia y la vacuna de Zhifei Longcom de China han expresado el interés para la evaluación por la OMS.⁽⁶⁾

Tres vacunas cubanas, desarrolladas por el Instituto Finlay de Vacunas (IFV) y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) han sido aprobadas para su uso de emergencia por parte del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) en diferentes grupos de edades, incluidas la población pediátrica entre los dos años de edad y los 18 años de edad. Nos referimos a las vacunas Soberana[®]02, Soberana[®]PLUS y Abdala[®].^(8,9,10) Los fabricantes cubanos han expresado su interés a OMS de iniciar el proceso de listado para uso de emergencia. En estos momentos deben presentar información sobre la estrategia regulatoria y la propuesta de cronología del proceso.⁽⁶⁾

Entre todas estas vacunas destacamos aquellas sustentadas en material genético viral, un concepto renovador aplicado por vez primera en humanos y que se han consolidado como nuevas plataformas contra las enfermedades infecciosas emergentes. Los avances tecnológicos y regulatorios tales como la aplicación de agilidades en la supervisión de los ensayos clínicos, el empleo de datos en tiempo real, entre otros combinados con los resultados de los ensayos clínicos en humanos, han potenciado la aprobación de estas vacunas innovadoras. Además, han allanado el camino para establecer una gran base de datos de seguridad y que se establezcan mejores prácticas que puedan ser aplicables a otras posibles pandemias.

Procesos reguladores para vacunas en tiempos de pandemia: evolución desde un enfoque tradicional hacia un enfoque iterativo y colaborativo

Las ARS tienen bien establecidas las bases jurídicas y el mandato apropiado para desarrollar y regular los procesos de aprobación de vacunas. La pandemia de la COVID-19 ha planteado a las ARS un nuevo desafío asociado al ritmo generado por la innovación tecnológica y la necesidad del acceso de los pacientes al fruto de estas tecnologías.

⁽¹¹⁾ Estas autoridades, por naturaleza, son relativamente lentas para adaptarse a la evolución constante de las tecnologías sanitarias, así como para asumir los riesgos asociados al desarrollo de la innovación. De ahí que el

empleo de un enfoque prescriptivo en los procesos de toma de decisiones por las ARS, provoca demoras y limita el desarrollo y el acceso a productos innovadores.

Sin embargo, en el contexto de la COVID-19, las ARS han tenido que adoptar modelos y marcos regulatorios más flexibles. La Tabla 1 muestra la cronología de las autorizaciones para uso de emergencia en adultos y adolescentes, así como las aprobaciones sanitarias logradas para las vacunas Comirnaty y SpikeVax hasta el mes de julio de 2021.^(12,13) La autorización de la licencia a estas dos vacunas ha tardado menos de un año, lapso de tiempo extremadamente corto en relación con los tiempos establecidos regularmente para los autorizos de mercado de vacunas. Sin embargo, las autoridades deben mantener el correcto escrutinio e integridad en la evaluación científica y el cumplimiento normativo, para evitar una indebida eliminación de requisitos y datos imprescindibles en el proceso de autorización de mercado.⁽¹⁴⁾

Como es conocido, el papel central de un sistema regulador nacional es promover y proteger la salud pública monitoreando la calidad, seguridad y eficacia de las tecnologías sanitarias, incluidos los medicamentos, las vacunas y los equipos y dispositivos médicos. La urgencia impuesta por la pandemia de la COVID-19 no es justificación para que las agencias reguladoras no amparen los procesos de toma de decisiones basados en evidencias y datos científicos, respaldando sus evaluaciones de riesgo-beneficio. Dicha toma de decisiones debe basarse en una regulación con altos estándares y evaluaciones oportunas desde la perspectiva de metodologías competentes y transparentes. Es por ello, que la colaboración entre las agencias reguladoras y la industria deben convertirse en una práctica habitual

que busque anticipar y aprovechar los cambios en la actividad reguladora de estos productos novedosos.⁽¹⁵⁾

La evaluación de riesgo está bien establecida como un elemento crucial para la autorización de uso de emergencia de cualquier tecnología sanitaria. Dado que al iniciarse el proceso de evaluación usualmente no están disponibles todos los datos relacionados con la eficacia y seguridad del producto, es importante llevar a cabo dichas evaluaciones tomando en cuenta los datos científicos disponibles, incluidos los estudios pre-clínicos y la información clínica existente en caso de que el producto haya sido evaluado para otro cuadro clínico, así como los resultados de seguridad y eficacia en modelos animales o en sistemas *in vitro* bajo condiciones controladas y documentadas que aportan fortaleza durante el análisis de riesgo.⁽¹⁶⁾

De igual forma, el conocimiento descrito y documentando de las plataformas empleadas para la producción y desarrollo de dichas tecnologías sanitarias puede reducir la necesidad de estudios adicionales. La evaluación de riesgo en un marco de pandemia debe calibrar el enfoque correcto para éste, ya que los esfuerzos para eliminar completamente todos los riesgos, mediante la aplicación de una reglamentación estricta, pueden traducirse en un cierre regulador, que dificulta el acceso oportuno de los pacientes a tecnologías sanitarias que pueden salvar la vida o mejorar los cuadros clínicos.⁽¹⁷⁾

Otro elemento que ha sido crucial en el ambiente regulador es la necesidad de armonización de los requerimientos regulatorios para las vacunas, con especial atención a las vacunas contra la COVID-19. Las evaluaciones clínicas a través de revisiones conjuntas o modelos de trabajo compartido, los ensayos clínicos descentralizados y remotos o en formato híbrido, el uso

Tabla 1. Cronología de las autorizaciones de las dos vacunas genéticas anti COVID-19.

Indicadores	Comirnaty (Pfizer-BioNTech)	SpikeVax (Moderna)
Autorización en el RU*	Dic 02, 2020	Ene 08, 2021
Autorización en EE.UU (adultos)	Dic 11, 2020	Dic 18, 2020
Autorización por la EMA**	Dic 21, 2020	Ene 06, 2021
Autorización por la OMS***	Dic 31, 2020	Ene 25, 2021
Autorización en EE. UU (12 – 18 años)	May 10, 2021	
Autorización en EE. UU (2 – 11 años)	Sep 2021 (estimado)	
Autorización en EE.UU(vial multidosis)	-	Abr 01, 2021
Aprobada o autorizada en dosis aplicadas (global)	70 países + OMS	38 países + OMS

* RU: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte. ** EMA: Agencia Europea de Medicamentos, por sus siglas en inglés. *** OMS: Organización Mundial de la Salud. Actualización: Julio 24, 2021.

de las herramientas tecnológicas (como la inteligencia artificial), las herramientas de la tecnología móvil, el empleo de datos y evidencias del mundo real, siempre que las fuentes de datos sean las apropiadas y se apliquen metodologías para la vigilancia y el análisis holístico.

Enfoques alternativos, diseño adaptativo y ajustes en los plazos para el desarrollo de los ensayos clínicos contra la COVID-19

El desarrollo de un candidato vacunal o terapéutico, hasta el alcance del consecuente registro sanitario, (documento emitido por una ARS, que homologa al candidato como un producto apto para su comercialización) es un proceso que habitualmente tomaba 10 años o más; toda vez que se requiere el obligatorio cumplimiento de una serie de etapas que no pueden obviarse, en virtud de lo que aportan o significan cada una de ellas dentro del proceso de registro.

Varios ejemplos ilustran este dilatado proceso aun en contexto de brotes o pandemias, por ejemplo, el primer candidato vacunal contra la pandemia de la influenza H1N1, en el año 2009, demoró 93 días en comenzar su desarrollo clínico, sin embargo, el primer candidato vacunal contra la COVID-19 solo demoró un mes en iniciar los ensayos clínicos.⁽¹⁸⁾ Asimismo, el candidato vacunal contra el Ébola tardó aproximadamente 167 días en iniciar sus pruebas clínicas, pero su aprobación final por las agencias europeas (EMA, por sus siglas en inglés) y de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) no fue concedida hasta el 2019.⁽¹⁹⁾ Las vacunas contra los virus Zika, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés), aún continúan en estudios clínicos cuando ya los brotes epidémicos concluyeron mucho tiempo atrás.⁽²⁰⁾

No obstante, con la llegada de la COVID-19 se han consensuado (por parte de los principales ARS del mundo) una serie de modificaciones, que sin omitir ninguno de los requerimientos necesarios, suponen el solapamiento de etapas y otras acciones que pueden reducir significativamente los tiempos en la ejecución, tanto de los ensayos preclínicos como de los clínicos, en voluntarios sanos. Las agencias reguladoras han propiciado la estadificación de los ensayos clínicos, ajustándose para la combinación de fases que regularmente se autorizan por separado.⁽¹⁷⁾ La combinación de los ensayos clínicos fase I y II propició evaluar en el mismo diseño de ensayo la seguridad del candidato vacunal e incluir parámetros

de valoración secundarios o exploratorios, tales como los títulos de anticuerpos neutralizantes o indicadores de polarización de la respuesta celular hacia un patrón Th₁ y Th₂ como evidencias de la mejora de la respuesta de anticuerpos.^(21,22)

Con vistas a reducir los plazos de aprobación de los ensayos clínicos, también se emplearon mecanismos de interacción y comunicación más flexibles y frecuentes, propiciando que los aspectos relevantes se discutieran entre el regulador y el desarrollador del candidato vacunal antes de la presentación oficial de la solicitud del ensayo clínico, con el fin de ajustar correctamente el diseño del ensayo, el protocolo clínico e identificar posibles brechas existentes de acuerdo con las expectativas reguladoras pertinentes. Un adecuado y continuo asesoramiento científico-regulatorio, además, evita demoras y permite que la estrategia reguladora cumpla con las normativas vigentes, a su vez que posibilita la aprobación de los ensayos clínicos en circunstancias excepcionales, ya que se proporciona orientación clara en cómo se desarrollará la fiscalización de los ensayos clínicos, el contenido de las solicitudes de autorización y el alcance de la revisión que se desarrollará.

Los ensayos clínicos controlados con placebo son considerados el estándar de oro para las pruebas clínicas, sin embargo, el complejo escenario existente ante la emergencia de nuevas variantes del virus, la ética asociada a la vacunación del grupo placebo, entre otros aspectos, han propiciado que la comunidad científica avance hacia la búsqueda de alternativas. Por ejemplo, los ensayos de vacunas contra el COVID-19 con placebo que involucran prototipos de vacunas, requerirán modificación a medida que los participantes del ensayo cumplen con los criterios de elegibilidad programáticos locales y aumenta el suministro de vacunas. En cualquier diseño de ensayo de vacuna COVID-19 con control de placebo, tan pronto como una vacuna autorizada esté disponible localmente y el participante en el ensayo reúna los criterios de elegibilidad para esa vacuna autorizada, al participante del ensayo se le debe ofrecer la vacuna autorizada (o la vacuna en investigación si se ha demostrado su eficacia).⁽²³⁾ Hasta el momento, las vacunas han recibido las aprobaciones sobre la base de voluntarios no vacunados en ensayos de eficacia. Sin embargo, estos ensayos son cada vez más difíciles ya que el número de personas vacunadas es mayor, es por ello que se tiende a sugerir, para las nuevas generaciones de vacunas contra la COVID-19, los ensayos de comparación para el remplazo de los grupos placebos y así evaluar si los candidatos vacunales son capaces de

inducir niveles comparables de protección, inclusive, contra las variantes emergentes.⁽²⁴⁾

De igual forma, las agencias reguladoras han establecido directrices o recomendaciones para el diseño adaptativo de los ensayos clínicos, posibilitando la implementación de modificaciones planificadas de manera prospectiva para uno o más aspectos del diseño, tomando como base los datos recopilados de los sujetos del ensayo.⁽²⁵⁾ Aunque este enfoque en los últimos años se ha empleado para productos de uso oncológico, la COVID-19 resultó el contexto ideal para analizar la aplicabilidad del enfoque adaptativo en los ensayos clínicos para productos contra la misma.

Este enfoque adaptativo en los ensayos clínicos promueve que simultáneamente se ensayen varias intervenciones al mismo tiempo. Por ejemplo, las agencias reguladoras permitieron el empleo de un diseño continuo integrado de fase II/III a productores, tras presentar los resultados de los datos de los estudios de fases I/Ib y IIa, propiciando una reducción de recursos y tiempo al evitar la brecha entre los ensayos fase II y III y permitiendo la incorporación de los datos del fase II en los análisis finales.⁽²⁶⁾ El empleo de ensayos de análisis híbrido, donde se inicia con un ensayo con placebo compartido, ya que se incluyen varios candidatos vacunales, es otro de los enfoques empleados durante la pandemia de la COVID-19. En tales diseños se puede reemplazar el placebo con una vacuna autorizada y la evidencia generada para probar y estimar la eficacia de la vacuna se determina mediante la combinación de datos de ensayos controlados con placebo durante el primer período de realización del ensayo, con datos controlados del segundo período.⁽²³⁾ Vale destacar que, aunque los diseños adaptativos son muy eficientes en la reducción de los tiempos para los ensayos, también son complejos en su diseño y desarrollo. Un ejemplo del empleo de este enfoque lo constituye el Ensayo Solidaridad coordinado por la OMS, donde se probaron varios candidatos de drogas de diferentes compañías farmacéuticas de forma simultánea.⁽²⁷⁾ Además, nuevos tratamientos pueden ser adicionados al ensayo en cualquier momento cuando es necesario y aquellos candidatos que no funcionan se pueden excluir del ensayo en cualquier momento.

Una mayor convergencia y armonización internacional de las regulaciones y sus interpretaciones para ensayos clínicos ha sido ampliamente analizado por las agencias reguladoras nacionales y los foros internacionales como la OMS y la Coalición Internacionales de Agencias Reguladoras de Medicamentos (ICMRA, por sus siglas

en inglés).⁽²⁸⁾ El establecimiento y la implementación de un grupo de requerimientos comunes y de prácticas de revisión para todas las Aplicaciones para Ensayos Clínicos (CTA, por sus siglas en inglés), según la fase de desarrollo del ensayo, el cual fuera abordado mediante un documento guía elaborado por la propia OMS sería un buen enfoque hacia la armonización regulatoria. Otros elementos relevantes que tendrían un impacto regulatorio en el ámbito de la agilización de la aprobación de los ensayos clínicos podrían ser el establecer una plantilla unificada para los CTA, la revisión paralela y no secuencial por parte de los comités de ética y las agencias reguladoras, así como plazos de evaluación claros y transparentes.⁽²⁹⁾

La aprobación basada en la existencia de correlatos de protección es extremadamente útil, sin embargo, determinados correlatos no pueden ser adoptados de forma mecánica, ya que un marcador inmune que indica protección no siempre la causa. Los correlatos deben ser valorados de acuerdo a la plataforma vacunal o a la vacuna específica.^(30,31) Otro elemento importante está relacionado con los diferentes ensayos empleados para la determinación de los anticuerpos neutralizantes, aunque se correlacionan, se hace necesaria su calibración con un estándar consistente, como el disponible por la OMS.⁽³²⁾ La aprobación basada estrictamente en los niveles de anticuerpos generados, los niveles de anticuerpos neutralizantes como subrogados de protección es un hecho creciente. Aunque existen estudios que demuestran la potencialidad de emplear la respuesta de células T CD₄₊ y CD₈₊ como potenciales correlatos de protección para vacunas contra la COVID-19, limitadas son las evidencias hasta la fecha como para emplearse en los procesos de toma de decisiones regulatorias.⁽⁵⁾

Otra adecuación implementada por las agencias para disminuir los tiempos de revisión y promover una mayor coordinación entre las instancias involucradas, se ha enfocado en permitir simultaneidad entre los procesos de revisión, la aprobación ética de cada ensayo, la solicitud de opinión del perfil de seguridad y calidad del producto y la solicitud de autorización del ensayo clínico.⁽³²⁾

Modificación de los procedimientos por parte de las Autoridades Reguladoras

Analizando nuevamente la Tabla 1, notamos que el intervalo transcurrido entre la aparición de los primeros casos de la enfermedad y las autorizaciones iniciales para el uso de vacunas, emitidas por parte de algunas de las ARS consideradas por la OMS como agencias fortalecidas, fue de alrededor de un año. Ello implica

que en el periodo comprendido entre diciembre de 2019 y diciembre de 2020 se identificó el virus, se secuenció su material genético, se desarrollaron (vía proteínas recombinantes o genes sintéticos) y probaron los primeros candidatos vacunales, se efectuaron las pruebas preclínicas y los ensayos clínicos correspondientes, hasta lograr la autorización de uso de emergencia en los primeros candidatos, con los cuales se iniciaron ensayos poblacionales y vacunaciones masivas en varias naciones.

A nivel mundial, esta progresión ha resultado inédita en el desarrollo de los procesos tendientes a la aprobación/autorización de uso (o rechazo) de vacunas para uso humano y, a su vez, un reto para las ARS. Rutinariamente, el autorizo de mercado de una vacuna solo se concede cuando se han desarrollado de forma secuencial todas las fases clínicas correspondientes, demostrándose la seguridad y la eficacia de la vacuna. Tras concluir las diferentes fases de los ensayos clínicos y analizarse adecuadamente los datos generados, correspondiente con un cronograma de evaluación regulatorio estándar, el producto está listo para su comercialización.

Las ARS han establecido enfoques regulatorios facilitados,⁽³³⁾ tales como los procedimientos de evaluación acelerada de la FDA,⁽³⁴⁾ la revisión prioritaria,⁽³⁵⁾ la iniciativa PRIME de la EMA,⁽³⁶⁾ el Sakigake (Pioneer) de la Agencia Japonesa de Medicamentos,⁽³⁷⁾ basándose en evaluaciones de riesgo-beneficio del producto con respecto a los riesgos conocidos de la enfermedad. Por lo general, estos mecanismos facilitados se han empleado para productos que tienen como diana afecciones graves, o aquellas donde existe una necesidad clínica insatisfecha o donde las opciones actuales de tratamiento resultan inadecuadas.

Sin embargo, ante un brote o epidemia, numerosos son los parámetros que deben considerarse, a saber: tipo de patógeno, la evolución del proceso, la población afectada, las comorbilidades y su impacto en la mortalidad, entre otros. Aunque las vías facilitadas ya existentes ofrecen un mecanismo de flexibilidad, no todas estas vías proporcionan tiempos de evaluación acortados y solo algunas permiten que la evaluación se lleve a cabo en una fase anterior del ciclo de vida de desarrollo de un producto típico, siempre que los beneficios, en ese momento, superen los riesgos.

La aplicación de un enfoque más ágil en los procedimientos de regulación, en particular los relacionados con la revisión y el autorizo durante la

pandemia de la COVID-19, ha propiciado la adopción de una orientación que favorece una mayor adaptación al contexto epidemiológico. El uso de flexibilidades regulatorias tales como: la comunicación inmediata y continua con el ente regulador con información técnica relacionada con la calidad, la seguridad y la eficacia y desempeño del producto, la revisión de forma expedita de los ensayos clínicos, la implementación, el monitoreo remoto de los ensayos, la demostración del conocimiento del producto y el proceso en cada una de las etapas de antemano, el empleo de procedimientos acelerados para la certificación de instalaciones de producción destinadas a la producción de medicamentos bioterapéuticos y vacunas contra la COVID-19, el desarrollo de inspecciones remotas e híbridas y la extensión de la validez de la certificación de las Buenas Prácticas de Fabricación han propiciado mayor agilidad en los procedimientos regulatorios apoyando las toma de decisiones regulatorias prontas, basadas en evidencias científicas y en tiempo real. Dicha prontitud en los análisis y aprobaciones ha impactado directamente en el desarrollo e implementación de políticas públicas relacionadas con la vacunación de nuestras poblaciones. El tiempo promedio de revisión para vacunas contra la COVID-19 por la FDA, EMA y la agencia reguladora canadiense, Health Canada fue de aproximadamente 21 días entre la fecha de la presentación del expediente y la fecha en la que fue concedido el autorizo de uso de emergencia.⁽³⁸⁾

La agencia canadiense ha establecido un proceso de revisión priorizado (fast-track) solo para vacunas contra la COVID-19, lo cual ha posibilitado que los análisis se desarrollen sin haberse completado los estudios establecidos por las rutas tradicionales.⁽³⁹⁾ Otro enfoque valorado para hacer frente a las enfermedades infecciosas emergentes ha sido analizado por la Alianza Internacional para la Estandarización de Biológicos (IABS, por sus siglas en inglés) y la Coalición para la Innovación y la Preparación contra Epidemias (CEPI, por sus siglas en inglés) al presentar el empleo de plataformas tecnológicas tales como: ARN mensajero, vectores virales, construcciones recombinantes para el desarrollo de vacunas contra patógenos emergentes como ha sido el caso del SARS-CoV-2. Al emplearse plataformas de producción de vacunas en uso, la cantidad de información requerida sería menor, pues se emplearía el mismo proceso de producción, de control y, posiblemente, la misma instalación. En esta circunstancia, es muy seguro que datos preclínicos

adicionales no fueran necesarios, al igual que los estudios de eficacia o con un reducido número de voluntarios.⁽³⁸⁾

El CECMED como autoridad nacional cubana competente para la regulación, fiscalización y control de los medicamentos, equipos y dispositivos médicos, es la encargada de proteger la salud pública, garantizando el acceso de los pacientes y la población en general, a productos médicos seguros, de calidad y eficaces. Durante la pandemia de la COVID-19, el CECMED ha tenido que enfrentarse a un entorno cambiante, donde una rápida evolución de la ciencia y la tecnología asociada a la generación de bioterapéuticos, dispositivos médicos y vacunas contra el SARS-CoV-2, ha conllevado a que sea necesario un desarrollo rápido del producto y su respectiva evaluación reguladora. De igual forma, algunos de estos productos han requerido de una evaluación gradual sin tener disponibles el paquete final de su eficacia clínica, o ha sido preciso aprobar el uso compasivo o el autorizo de uso de emergencia de productos diseñados inicialmente para abordar otras terapias.⁽⁴⁰⁾

Asimismo, la regulación sanitaria en tiempos de pandemia ha posibilitado la identificación de líneas clave, que bien pueden continuar formando parte del quehacer diario del CECMED. Por ejemplo, no solo se debe mantener el ritmo de los enfoques científicos y metodológicos complejos asociados al desarrollo de tecnologías y productos novedosos, sino que el regulador debe ser capaz de definir el enfoque y aplicabilidad del conocimiento científico disponible en cada proceso asociado a la regulación. La interacción temprana de la agencia reguladora con investigadores y la industria ha propiciado un acompañamiento, desarrollado por grupos de trabajo especializados y que ha permitido ejecutar un proceso de evaluación gradual. En este contexto, el regulador se ha convertido en un actor clave, imparcial y, a la vez, activo del esfuerzo multisectorial desarrollado por el país. La promoción de este diálogo ha evitado la aparición de obstáculos adicionales, sin comprometer las normas establecidas para la autorización de las vacunas.⁽⁴¹⁾

La colaboración internacional entre las agencias reguladoras en el marco de la pandemia ha sido otro elemento de gran significación, ya que ha permitido el intercambio de experiencias, de mejores prácticas, favoreciendo la toma de decisiones. El CECMED en marzo del 2021 fue incorporado como miembro observador de ICMRA, fórum internacional conformado por los jefes de las agencias reguladoras y

que permite la coordinación estratégica, la promoción y liderazgo de las autoridades reguladoras para abordar retos regulatorios y de seguridad a nivel global, así como promover e identificar áreas de intercambio común o de posibles sinergias, entre otros temas.⁽⁴²⁾ La incorporación del CECMED a este fórum global ha permitido su participación en reuniones técnicas e intercambios científicos, entre más de 30 reguladores de medicamentos, asociados a temas como el correcto diseño de ensayos clínicos que generen resultados robustos y confiables, el intercambio de datos, las ciencias regulatorias aplicadas a la respuesta ante la crisis y la comunicación transparente de los terapéuticos y vacunas contra la COVID-19 aprobadas. También, nuestra participación ha propiciado el acceso a información actualizada y de primer nivel científico y regulatorio, enfocada hacia establecer procesos y políticas bajo los principios de la agilidad regulatoria con un enfoque de gestión de riesgos y de análisis del contexto. La inserción del CECMED en ICMRA, como un elemento de su proyección de colaboración internacional durante la pandemia, ha permitido profundizar los esfuerzos de colaboración, reconocer y promover en el trabajo diario prácticas reguladoras rigurosas basadas en las evidencias científicas, así como alinear nuestros procesos reguladores con los estándares internacionales mejorando la eficiencia y la eficacia de las tomas de decisiones reglamentarias durante la pandemia.

Consideraciones finales

Las autoridades reguladoras de medicamentos, equipos y dispositivos médicos han enfrentado el reto que imponen las necesidades de los sistemas sanitarios nacionales de adquirir medicamentos, dispositivos y vacunas para enfrentar la pandemia de la COVID-19, manteniendo un control estricto en cuanto a la calidad, eficacia y seguridad de estos productos. Es por ello que se ha trabajado y se trabaja con gran celeridad, presión y de forma coordinada con los mecanismos existentes a escala regional y global. La regulación de biológicos contra la COVID-19 y, en especial las vacunas, tienen hoy una dimensión de naturaleza global, donde la colaboración y el intercambio de información resulta imprescindible para trabajar hacia la convergencia y la coordinación con agencias de todo el mundo y otros actores.

Sin embargo, la interrelación entre la entidad reguladora y la industria puede ser más dinámica,

posibilitando que los productores puedan presentar sus paquetes de información de forma coordinada y en paralelo en diferentes agencias reguladoras, lo que posibilitaría un mejor intercambio de información y una retroalimentación coordinada entre éstas, favoreciendo la prontitud en los análisis y las respectivas autorizaciones. Aun cuando los acuerdos de reconocimiento entre agencias no son un mecanismo ampliamente utilizado, en tiempos de pandemia el asesoramiento coordinado de éstas puede suponer un avance notable para que sus homologas interesadas adopten con mayor rapidez sus decisiones reguladoras. La industria busca una mayor previsibilidad en la aprobación de sus productos, el regulador debe enfocar su labor en la previsibilidad en el comportamiento del producto, una vez que éste se encuentre en la clínica.

Muchas de las lecciones aprendidas y de las flexibilidades aplicadas por las agencias reguladoras durante la pandemia han demostrado tener un valor agregado para su aplicación en una etapa post-pandemia. El uso de las herramientas digitales y virtuales disminuyendo la necesidad de realizar actividades presenciales, la posibilidad de compartir datos, el apoyo mediante enfoques y mecanismos más flexibles para promover productos novedosos, las flexibilidades asociadas al diseño de los ensayos clínicos, así como la oportunidad de intercambiar experiencias y mejores prácticas entre los reguladores mediante una colaboración internacional dinámica y transparente han propiciado el debate con un análisis de riesgos, beneficios y costos asociados a las flexibilidades implementadas por las agencias reguladoras. Indudablemente, promover un enfoque colaborativo basado en la confiabilidad y el incremento de la alineación regulatoria, garantizando el empleo de rigurosos estándares científicos para la revisión y la supervisión de los procesos regulatorios, posibilita una mayor transparencia y agiliza la accesibilidad de vacunas seguras, efectivas y de calidad, cuestión de alta prioridad en el mundo actual.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Roles de autoría

Javier E. Vázquez-Romero: concepto y diseño; búsqueda, análisis e interpretación de los datos; redacción del manuscrito; revisión crítica del manuscrito y apoyo técnico y de materiales.

Belkis Romeu-Álvarez: búsqueda, análisis e interpretación de los datos; redacción del manuscrito; revisión crítica del manuscrito y supervisión.

Ambos autores revisaron y aprobaron la versión final de este manuscrito.

Referencias

1. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. (Consultado en línea: 3 octubre 2021).
2. World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [homepage on the internet]. Ginebra: OMS; c2022-03. Disponible en: <https://covid19.who.int/>. (Consultado en línea: 28 marzo 2022).
3. Francis MJ. Recent Advances in Vaccine Technologies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2018; 48(2):231-41. doi: 10.1016/j.cvs.2017.10.002.
4. World Health Organization (WHO). COVID-19 vaccine tracker and landscape. [homepage on the internet]. Ginebra: OMS; c2021-12. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. (Consultado en línea: 14 de diciembre 2021).
5. Nagy A, Alhatlani B. An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021; 19:2508-17. doi: <https://10.1016/j.csbj.2021.04.061>.
6. World Health Organization (WHO). Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. Ginebra: WHO; 2021. Disponible en: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_11Nov2021.pdf. (Consultado en línea: 20 noviembre 2021).
7. Food and Drug Administration. [homepage on the internet]. MD: FDA; c2020-12. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines>. (Consultado en línea: 14 diciembre 2020).
8. CECMED. Resolución CECMED No. 156/2021: Modifica la Resolución No. 144 de agosto del año 2021 del CECMED la cual otorgó la Autorización de Uso en Emergencia a la vacuna cubana SOBERANA®02, de nombre genérico Vacuna anti COVID-19 conjugada de subunidad proteica, para ampliar su indicación en población pediátrica a partir de los 2 años de edad. La Habana: CECMED; 2021. Disponible en: https://www.cecmec.cu/reglamentacion/ambito-regulador/indice?field_instrumento_legal_value=&field_content_value=&page=0%. (Consultado en línea: 1 noviembre 2021).
9. CECMED. Resolución CECMED No. 174/2021: Ampliación de la indicación de la vacuna cubana SOBERANA®PLUS, formulación con tiomersal a convalecientes de COVID-19, mayores de 19 años de edad, con 2 meses o más de su alta médica. La Habana: CECMED; 2021. Disponible en: <https://www.cecmec.cu/node/6356>. (Consultado en línea: 1 noviembre 2021).

10. CECMED. Resolución CECMED No. 202/2021: Modifica la Autorización de Uso en Emergencia a la vacuna cubana ABDALA 50 µg, de nombre genérico Vacuna COVID-19 de subunidad proteica, para ampliar su indicación en población pediátrica a partir de los 2 años de edad. La Habana: CECMED; 2021. Disponible en: https://www.cecmec.com/reglamentacion/ambito-regulador/indice?field_instrumento_legal_value=&page=1%2C2. (Consultado en línea: 30 noviembre 2021).
11. Wegner M. New Approaches to Regulatory Innovation Emerging During the Crucible of COVID-19: In Responding to a Global Health Crisis, Industry is Discovering New, Efficient Ways of Meeting Objectives. *Ther Innov Regul Sci.* 2021; 55(2):463-6. doi: <https://10.1007/s43441-020-00239-8>.
12. Food and Drug Administration. Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine [homepage on the internet]. MD: FDA; c2021-12. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>. (Consultado en línea: 12 diciembre 2021).
13. Food and Drug Administration. Spikevax and Moderna COVID-19 Vaccine. [homepage on the internet]. MD: FDA; c2021-12. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>. (Consultado en línea: 12 diciembre 2021).
14. Food and Drug Administration. Emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry. MD: FDA; c2020-10. Disponible en: (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>). (Consultado en línea: 12 diciembre 2021).
15. Marks P. What regulators must learn from COVID-19. *Nat Med.* 2021; 27:1858. doi: <https://10.1038/s41591-021-01559-4>.
16. Prugger C, Spelsberg A, Keil U, Erviti J, Doshi P. Evaluating covid-19 vaccine efficacy and safety in the post-authorisation phase. *BMJ.* 2021;375:e067570. doi: <https://10.1136/bmj-2021-067570>.
17. Scheppler L, De Clercq N, McGoldrick M, Dias J. Regulatory Harmonization and Streamlining of Clinical Trial Applications globally should lead to faster clinical development and earlier access to life-saving vaccines. *Vaccine.* 2021;39(5):790-6. doi: <https://10.1016/j.vaccine.2020.11.077>.
18. World Health Organization (WHO). Guidelines on regulatory preparedness for provision of the marketing authorization of human pandemic influenza vaccines in non-vaccine-producing countries. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/expert_committee/PIP_Non-producer_guide_BS_final-working_version-19102016-clean.pdf. (Consultado en línea: 12 diciembre 2021).
19. Feldmann H, Feldmann F, Marzi A. Ebola: Lessons on Vaccine Development. *Annu Rev Microbiol.* 2018;72:423-46. doi: <https://10.1146/annurev-micro-090817-062414>.
20. Wong G, Qiu X. Funding vaccines for emerging infectious diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(7):1760-2. doi: <https://10.1080/21645515.2017.1412024>.
21. Ewer KJ, Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al, Oxford COVID Vaccine Trial Group. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med.* 2021;27(2):270-8. doi: <https://10.1038/s41591-020-01194-5>. Errata en: *Nat Med.* 2021;27(6):1116. doi: <https://10.1038/s41591-021-01363-0>.
22. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, et al, Oxford COVID Vaccine Trial Group. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med.* 2021;27(2):279-8. doi: <https://10.1038/s41591-020-01179-4>. Errata en: *Nat Med.* 2021;27(6):1113. doi: <https://10.1038/s41591-021-01372-z>.
23. World Health Organization (WHO). COVID-19 vaccine trial designs in the context of authorized COVID-19 vaccines and expanding global access: ethical considerations. Ginebra: WHO;2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1396234/retrieve>. (Consultado en línea: 30 noviembre 2021).
24. Saville M. COVID-19: release approved vaccines for trials of new ones. *Nature.* 2021;597(7875):178. doi: <https://10.1038/d41586-021-02398-6>.
25. Park JJ, Thorlund K, Mills EJ. Critical concepts in adaptive clinical trials. *Clin Epidemiol.* 2018;10:343-51. doi: <https://10.2147/CLEP.S156708>.
26. Liu M, Li Q, Lin J, Lin Y, Hoffman E. Innovative trial designs and analyses for vaccine clinical development. *Contemp Clin Trials.* 2021;100:106225. doi: <https://10.1016/j.cct.2020.106225>.
27. World Health Organization (WHO). “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. [homepage on the internet]. Ginebra: OMS; c2020-10. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. (Consultado en línea: 21 agosto 2021).
28. Agencia Europea de Medicamentos. Global regulators discuss data requirements for phase 3 trials of COVID-19 vaccines. Ámsterdam: EMA; 2020. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/news/global-regulators-discuss-data-requirements-phase-3-trials-covid-19-vaccines>. (Consultado en línea: 27 diciembre 2021).
29. Scheppler L, Clercq N, McGoldrick M, Dias J. Regulatory harmonization and streamlining of clinical trials applications globally should lead to faster clinical development and earlier access to life-saving vaccines. *Vaccine.* 2021;39:790-6. doi: <https://10.1016/j.vaccine.2020.11.077>.
30. Abassi J. Homing in on a SARS-CoV2 correlate of protection. *JAMA.* 2022; 327 (2): 115. doi: <https://10.1001/jama.2021.24117>.
31. Krammer F. A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nature Medicine.* 2021; 27: 1147-8. doi: <https://10.1038/s41591-021-01432-4>.
32. Knezevic I, Mattiuzzo G, Page M, Minor P, Griffiths E, Nuebling M, et al. WHO international standard evaluation of the antibody response to COVID-19 vaccines: call for urgent action by the scientific community. *Lancet Microbe.* 2022;3(3):e235-e40. doi: [https://10.1016/S2666-5247\(21\)00266-4](https://10.1016/S2666-5247(21)00266-4).

33. Wagner R, Meißner J, Grabski E, Sun Y, Vieths S, Hildt E. Regulatory concepts to guide and promote the accelerated but safe clinical development and licensure of COVID-19 vaccines in Europe. *Allergy*. 2022; 77(1):72-82. doi: <https://10.1111/all.14868>.
34. Ribeiro TB, Buss L, Wayant C, Nobre MRC. Comparison of FDA accelerated vs regular pathway approvals for lung cancer treatments between 2006 and 2018. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236345. doi: <https://10.1371/journal.pone.0236345>.
35. Alqahtani S, Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Egual T. Priority review drugs approved by the FDA and the EMA: time for international regulatory harmonization of pharmaceuticals? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(7):709-15. doi: <https://10.1002/pds.3793>.
36. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). PRIME Priority Medicines. [homepage on the internet]. Amsterdam: EMA; c2021-12. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines>. (Consultado en línea: 10 diciembre 2022).
37. Nagai S, Ozawa K. Regulatory approval pathways for anticancer drugs in Japan, the EU and the US. *Int J Hematol*. 2016; 104: 73–84. doi: <https://10.1007/s12185-016-2001-7>.
38. Lythgoe MP, Middleton P. Comparison of COVID-19 Vaccine Approvals at the US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, and Health Canada. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6):e2114531. doi: <https://10.1001/jamanetworkopen.2021.14531>.
39. Canada.ca. [homepage on the internet]. Ottawa: Gobierno de Canadá; c2021-12. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/prevention-risks/covid-19-vaccine-treatment.html#a2>. (Consultado en línea: 26 diciembre 2021).
40. Romeu B, Sánchez C, Rodríguez Y. El enfoque regulador en la respuesta cubana contra la COVID-19. *Rev Cubana Farm*. 2020; 53 (3):e472. Disponible en: <https://www.revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/472>. (Consultado 28 diciembre 2021).
41. Romeu B, Rodríguez Y, Bendiner S. The role of the Regulatory Science from the perspective of the Cuban Medicines Regulatory Agency: the impact of COVID-19 in promoting innovation, cooperation and scientific thinking. *Ther Innov Regul Sci*. 2021; 55:1014-18. doi: <https://10.1007/s43441-021-00300-0>.
42. World Health Organization. Regulatory collaboration: the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. *WHO Drug Information*, 2015;29(1):3-6. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331082>. (Consultado en línea: 30 noviembre 2021).

Anti-COVID-19 vaccines: a look from the regulatory perspective

Abstract

The development of anti-COVID-19 vaccines has been one of the main priorities of the global scientific community. To date, multiple vaccines have been approved for use by numerous countries, and the World Health Organization has already included some of these in its emergency use listing program. This paper offers information on these aspects and analyzes the colossal challenge that facing the growing development of vaccines against COVID-19 has represented for the regulatory sector, ensuring their quality, safety and efficacy. Similarly, new approaches in the development of clinical trials are addressed, or modifications in existing regulatory procedures that have been carefully adapted by regulatory agencies, without losing their scrutiny capacity and the integrity of the scientific-regulatory evaluation.

Keywords: COVID-19; vaccines; medical device legislation; clinical trial.

Recibido: 18 de enero del 2022

Aceptado: 28 de abril de 2022