



Septiembre 2005 • Vol. 3 • No.9

BOLETÍN SOBRE VACUNAS CONTRA EL SIDA • WWW.IAVIREPORT.ORG

Lo más destacado

Un incentivo a la industria

Diversas organizaciones buscan nuevas formulas que estimulen a la industria farmacéutica para que incremente la inversión en investigación y desarrollo de vacunas del SIDA.

La inversión en investigación biomédica es un negocio arriesgado. Los laboratorios de investigación universitaria y las pequeñas compañías de biotecnología suelen ser los centros donde se producen los avances científicos, pero estas instituciones no poseen las ingentes cantidades de dinero que son precisas para transformar estas investigaciones básicas en medicamentos o vacunas eficaces que puedan ser aprobadas por las autoridades y comercializadas. Lo más probable es que esta transformación se realice en grandes compañías farmacéuticas que cuentan con experiencia tecnológica, reguladora y productora. Históricamente, sólo un puñado de compañías ha desarrollado la mayoría de las vacunas que protegen a las personas de las enfermedades.

No obstante, el compromiso de la industria farmacéutica en la investigación y desarrollo de vacunas del SIDA ha sido hasta la fecha limitado. Aun cuando la inversión total para investigación de vacunas contra el SIDA ha pasado de 160 millones de dólares en 1996 a 690 millones de dólares en 2004, el gasto anual en investigación de vacunas contra el SIDA sigue representando menos del uno por ciento del total gastado en investigación relacionada con la salud. Mientras que un 48% de la inversión mundial en nuevos productos para la salud es costado por la industria farmacéutica, la aportación de

ésta a la investigación de vacunas contra el SIDA es sólo del 10%.

Uno de los obstáculos para la participación de la industria es el alto coste asociado al desarrollo de una vacuna eficaz. Desarrollar un nuevo fármaco puede costar unos 800 millones de dólares y el precio de una nueva vacuna puede ser aún mayor. Esto último es especialmente pertinente en el caso de una vacuna del SIDA ya que los desafíos científicos siguen siendo enormes. No es probable que las compañías sigan invirtiendo a menos que tengan garantías de recuperar los grandes costes en investigación, desarrollo y producción. "La razón principal que impulsa a las compañías farmacéuticas a decantarse por un ámbito en concreto es la perspectiva de ventas", afirma Stanley Plotkin, profesor emérito de pediatría de la Universidad de Pensilvania y consultor del director ejecutivo de la productora de vacunas Sanofi Pasteur.

En primera instancia, el mayor mercado de las vacunas del SIDA está en los países más pobres del planeta, donde el negocio total anual ronda los 500 millones de dólares. Esta cantidad podría parecer una inmensa recompensa, pero es exigua comparada con los beneficios de miles de millones de dólares que pueden alcanzar los fármacos. En términos de rentabilidad, las vacunas son un claro perdedor ya que se usan unas pocas veces en la vida mientras que los medicamentos se toman a diario.

Así pues, para estimular a la industria farmacéutica a investigar en vacunas contra el SIDA muchos expertos en salud pública exploran nuevos procedimientos que pudieran garantizar la rentabilidad a los productores de vacunas. En caso de conseguir una vacuna eficaz, habría un mercado o un grupo de gobiernos y orga-

nizaciones dispuestas a compensar a las compañías con beneficios similares a los que obtendrían con un fármaco exitoso en los mercados estadounidenses o europeos. Este incentivo se denomina contrato -o compra- por anticipado (AMC, en sus siglas en inglés). Cada vez más fundaciones privadas, gobiernos y la comunidad sanitaria mundial consideran esta vía como la manera de conseguir el compromiso de la industria en investigación en vacunas cuyas dianas sean enfermedades como el SIDA, la tuberculosis o la malaria.

Cobrar velocidad

Aunque el concepto lleva tiempo acuñado, el AMC ha recibido recientemente el apoyo explícito de donantes como la Fundación Bill y Melinda Gates, el Banco Mundial, los ministros de Economía del G8 y de numerosos representantes de la industria biofarmacéutica. En 2003 el Centro para el Desarrollo Global, una organización independiente que trabaja para reducir la pobreza mundial, reunió a un grupo de economistas, profesionales de la salud pública, abogados y expertos de la industria farmacéutica para que transformaran una idea en bruto en la propuesta actual. En su informe que se publicó en mayo de este año se hace un repaso a los temas principales asociados a esta propuesta (www.cgdev.org/section/initiatives/_active/vaccine-development).

EN ESTE NÚMERO

Lo más destacado

- Un incentivo a la industria

Noticias internacionales

- Senadores estadounidenses presentan un proyecto de ley para acelerar la investigación sobre vacunas del SIDA
- El primer encuentro de la Iniciativa Global Clinton recauda fondos y atención para temas de desarrollo
- Discurso del vicepresidente de Uganda en un destacado encuentro sobre vacunas del SIDA

Cuestiones básicas

- Entender los ensayos de prueba de concepto

UNA PUBLICACIÓN DEL IAVI REPORT

[El boletín de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA]

Versión en español del Grupo de Trabajo sobre Tratamientos del VIH / gTt, Barcelona, España.

El AMC ha recibido también la atención de algunos gobiernos. A finales de 2004 el gobierno del Reino Unido expresó su apoyo a este concepto como parte de un conjunto de nuevas ideas para aumentar la financiación para el desarrollo internacional. El Reino Unido y otros países del G8 pidieron en mayo al Banco Mundial que determinara la viabilidad de establecer un AMC para apoyar el desarrollo de vacunas contra el SIDA, la tuberculosis, la malaria y otras enfermedades. Los jefes de Estado del G8 comisionaron en julio al gobierno italiano para que redactara una propuesta a finales de este año. Los líderes de los países más desarrollados esperan que una fórmula como el AMC consiga aumentar la inversión en vacunas por parte de la industria y el sector privado.

El modelo propuesto de AMC consiste en un acuerdo vinculante entre la industria y los donantes, bien sean gobiernos o fundaciones privadas. Los donantes se comprometerían a adquirir una nueva vacuna eficaz que inmunizara a un grupo predeterminado de personas a un precio fijo que sería lo suficientemente holgado como para equipararse a los beneficios que generarían otros productos. Los donantes sólo estarían obligados a pagar cuando una vacuna eficaz estuviera disponible.

La compañía que hubiera elaborado la vacuna estaría obligada bajo este acuerdo a vender la vacuna en determinados países en desarrollo a precios razonables. El compromiso de un precio fijo sólo atañería a países de rentas bajas y se dejaría potestad a la compañía para vender la vacuna a precios mucho más altos en países ricos.

IAVI mantuvo consultas con la industria para calibrar el interés por el modelo propuesto de AMC. Las últimas fusiones han dejado cinco grandes productores de vacunas: GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Merck, Wyeth y Chiron. En general, la respuesta de altos ejecutivos ha sido positiva, aunque la mayoría concuerda en que hay que aclarar los detalles específicos. "Si no se destinan recursos suficientes al desarrollo de vacunas, no conseguiremos nada", afirma Rudi Daems, director ejecutivo de políticas y asuntos corporativos en la división de vacunas de Chiron.

Prometer beneficios

Una de las razones por las que las vacunas dejan tan pocos beneficios es por el poder de negociación de agencias internacionales como UNICEF y el bajo precio que consiguen. Estos precios reducidos han ayudado a consolidar la expansión de programas de inmunización a niñas y niños en todo el mundo, escribe la exper-

ta en salud del Banco Mundial, Amie Batson, en un número reciente de *Journal Health Affairs*. Pero, al mismo tiempo, han disuadido a diversas compañías en invertir en nuevas investigaciones. Hay expertos que sugieren que la acuciante necesidad de una vacuna contra el SIDA podría añadir presión al productor de la vacuna para venderla a precios claramente reducidos o incluso gratuitamente.

Una fórmula como AMC podría prevenir que esto sucediese ya que se aseguraría al productor de la vacuna cierta cantidad a través de un acuerdo legalmente

«Las vacunas son la mejor manera de velar por los más vulnerables frente a la pandemia del SIDA, como mujeres y niños.»

Kate Taylor

vinculante. Un grupo independiente compuesto por expertos de la industria y la comunidad global de salud pública decidirían si el producto reúne los criterios de calidad y eficacia.

Ya hay organizaciones que están explorando el concepto AMC para diversas enfermedades. El Departamento Nacional de Investigación Económica publicó una propuesta preliminar sobre cómo el AMC podría ser útil en el desarrollo de una vacuna contra la malaria. Sobre las vacunas contra el SIDA, IAVI ha propuesto un borrador de contrato por anticipado que requeriría que la vacuna fuera eficaz en un 50% en la prevención de la transmisión de los subtipos A y C del VIH, los subtipos más comunes en los países pobres. Se pediría a los países destinatarios que contribuyeran con un pequeño pago y las organizaciones donantes completarían el resto.

Aunque la propuesta de AMC está diseñada para seducir a los fabricantes de vacunas, contempla también numerosos beneficios para los donantes. Un AMC tiene por objetivo asegurar a las entidades donantes que una vacuna eficaz desarrollada por la industria farmacéutica estará disponible para aquellas personas que más la necesitan, incluidos los países de rentas bajas de África y Asia que cargan con la peor parte de la pandemia. Pueden producirse millones de muertes innecesarias si una vacuna es demasiado

cara e inaccesible en países en desarrollo, donde los niños quedarían excluidos de la vacunación. Se calcula que 4,5 millones de niños han muerto en la última década de enfermedades relacionadas con la *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib), a pesar de que existe una vacuna eficaz.

Los AMC estimularían la competición entre fabricantes para producir la vacuna en el menor tiempo posible para obtener el precio garantizado en el acuerdo. Ya que los donantes sólo pagarían una vez la vacuna esté desarrollada, pueden ahora destinar sus fondos a esfuerzos en promoción de la vacuna.

Con todo, los esfuerzos para asegurar que la vacuna estará al alcance de las personas que la necesitan en los países en desarrollo tienen que ir más allá de asegurar un precio asequible. Cada año casi tres millones de personas mueren de enfermedades como el sarampión, la hepatitis B y el tétanos, que son prevenibles con vacunas existentes y asequibles. Estos temas son otro componente esencial y se están tratando en la actualidad por la Alianza Global para una Iniciativa por las Vacunas y su socio, el Fondo para las Vacunas, ambas entidades apoyan el AMC. "Vemos con muy buenos ojos cualquier conversación sobre los contratos por anticipado", afirma Alice P. Albright, directora ejecutiva del Fondo para las Vacunas.

Muchos expertos en salud global coincidirían en que los AMC no son la panacea para los problemas que plantean el desarrollo y distribución de vacunas. "Los contratos por anticipado son parte de un conjunto de acciones necesarias, y ninguna de ellas es suficiente por sí misma", expresa Seth Berkley, presidente y director ejecutivo de IAVI. Los crecientes esfuerzos en investigación deben ir acompañados de la construcción de capacidades para probar, distribuir y entregar vacunas a quienes más las necesitan.

Kate Taylor, directora de políticas y cabildeo de IAVI, es de la opinión que las vacunas son la mejor manera de velar por los más vulnerables frente a la pandemia del SIDA, como mujeres y niños. "En la actualidad, es crucial continuar con los cuidados, pero no descuidar la nueva generación de tecnologías de la prevención ya que las herramientas de las que disponemos no son suficientes", concluye. "El desarrollo de una vacuna contra el SIDA es uno de los grandes retos científicos de nuestros tiempos. La ciencia no lo tiene fácil. Los mecanismos de compra por anticipado proporcionan incentivos para un compromiso e inversión a largo plazo."

Noticias Internacionales

Senadores estadounidenses presentan un proyecto de ley para acelerar la investigación sobre vacunas del SIDA

Dos destacados senadores estadounidenses recientemente propusieron al Congreso una mayor financiación para acelerar la investigación y desarrollo de vacunas contra el SIDA, la tuberculosis y la malaria y otras enfermedades infecciosas. La propuesta, presentada bajo el nombre de "Decreto 2005 de Vacunas para el Nuevo Milenio", presenta diversas fórmulas para que el gobierno estadounidense y la industria privada puedan trabajar conjuntamente hasta conseguir nuevas y necesarias vacunas para aquellas personas que más las necesitan.

El proyecto de ley recomienda vivamente un aumento del número de partenariados públicos y privados así como una estrategia para conseguir este objetivo; y menciona en particular a IAVI, la Iniciativa para una Vacuna contra la Malaria o el Centro de Medicación Mundial contra la Tuberculosis como ejemplos de estos partenariados. Entre otras estrategias destaca la consideración de incentivos económicos a compañías privadas para estimular su implicación en el desarrollo de vacunas para enfermedades que afectan principalmente a países en desarrollo. Entre estos incentivos se sugieren contratos por anticipado (véase *Lo más destacado* de este número), ventajas tributarias y mejoras de los procedimientos reguladores.

Junto a esta legislación, los senadores que redactaron la proposición de ley citan diversos ejemplos de cómo las vacunas han tenido un considerable impacto sobre la salud mundial, entre ellos la erradicación de la viruela y la drástica reducción de los índices de mortalidad infantil en todo el mundo. Falta que esta proposición reciba la aprobación del gobierno federal.

El primer encuentro de la Iniciativa Global Clinton recauda fondos y atención para temas de desarrollo

La fundación creada por el ex presidente de Estados Unidos Bill Clinton lanzó su Iniciativa Global con la celebración de un encuentro en la ciudad de Nueva York para elaborar estrategias para paliar la pobreza y su efecto sobre

la pandemia del SIDA, además de otros temas acuciantes de desarrollo. El encuentro coincidió con la Cumbre Mundial de 2005 que tuvo lugar en la sede de Naciones Unidas (ONU) también en Nueva York donde se debatieron estrategias para conseguir los Objetivos del Milenio.

Numerosos jefes de estado y dirigentes del sector privado se dieron cita en el encuentro, entre ellos, el Secretario General de Naciones Unidas Kofi Annan, el primer ministro británico Tony Blair, el presidente de Suráfrica Thabo Mbeki, el presidente de Nigeria Olusegun Obasanjo, y el presidente de Mozambique Armando Guebuza. Al cabo de los tres días que duró la cumbre se habían comprometido más de 1.000 millones de dólares a diversos programas de desarrollo en todo el mundo, incluidas inversiones directas en programas que se dirigen a mujeres y niños afectados por la pandemia del SIDA.

La Fundación Clinton se ha implicado especialmente en la negociación de precios más bajos para el tratamiento antirretroviral y en la sostenibilidad del financiamiento a programas de tratamiento en África y Asia.

Discurso del Vicepresidente de Uganda en un destacado encuentro sobre vacunas del SIDA

El vicepresidente ugandés Gilbert Bukenya se dirigió a científicos e investigadores de vacunas del SIDA en el transcurso de AIDS Vaccines 2005, un destacado encuentro internacional que tuvo lugar en Montreal recientemente, y aportó ideas sobre el papel que pueden jugar los países africanos en el descubrimiento de una vacuna eficaz.

Bukenya instó a los gobiernos del sur de África a crear las condiciones propicias para la investigación en vacunas y los ensayos clínicos, incluida la aprobación de políticas y legislación que permitan el desarrollo de este campo. Destacó también la necesidad de que los países desarrollados trabajen con entidades internacionales hasta consolidar las capacidades humanas e infraestructuras necesarias para llevar a cabo los ensayos clínicos, lo que a juicio de Bukenya no ocurrirá sin el apoyo del poder político al más alto nivel. Apuntó, además, que sólo están disponibles en la actualidad la mitad de los recursos necesarios para el desarrollo de vacunas.

Uganda ha sido pionera en el inicio de programas que proporcionan a sus ciudadanos tratamiento antirretroviral

así como en la investigación de vacunas del SIDA y en la actualidad es sede de tres ensayos en curso sobre vacunas del SIDA en Fase I. Es por ello, apunta Bukenya, que el número de ciudadanos ugandeses que acceden a servicios de pruebas y *counselling* voluntarios se ha incrementado en un 70%.



EDITOR

Dr. Simon Noble

REDACTOR CIENTÍFICO SENIOR

Dr. Phil Cohen

REDACTORA CIENTÍFICA

Kristen Jill Kresge

Todos los artículos han sido escritos por Kristen Jill Kresge. El artículo de *Lo más destacado* es una adaptación de un artículo de Catherine Zandonella (*IAVI Report* 9/ 2005).

VAX es un proyecto dirigido por Kristen Jill Kresge.

TRADUCCIÓN Y MAQUETACIÓN DE LA VERSIÓN EN ESPAÑOL

Grupo de Trabajo sobre Tratamientos de VIH (gTt). Barcelona, España. www.gtt-vih.org



VAX es un boletín mensual del *IAVI Report*, una publicación de la Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA (IAVI) sobre la investigación en vacunas contra el SIDA. En la actualidad está disponible en inglés, francés, alemán, español y portugués. Se puede solicitar cualquier versión en vax@iavi.org. La versión española de VAX se puede recibir suscribiéndose por correo electrónico en www.gtt-vih.org / BOLETIN.

La Iniciativa Internacional por una Vacuna contra el SIDA es una organización mundial que trabaja para acelerar el desarrollo y distribución de vacunas preventivas contra el SIDA —la mayor esperanza para poner fin a la epidemia del SIDA en el mundo—. La labor de IAVI se concentra en cuatro aspectos: movilizar apoyos a través de educación y promoción, acelerar los avances científicos, favorecer la participación de la industria en el desarrollo de vacunas contra el VIH y asegurar el acceso global a las vacunas.

Cuestiones Básicas Entender los ensayos de prueba de concepto

¿Por qué los ensayos de Fase IIb son un paso importante para evaluar las vacunas candidatas contra el SIDA?

Las vacunas candidatas contra el SIDA se evalúan por etapas en una serie de ensayos clínicos conocidos como de Fase I, II y III. Los ensayos de Fase I y II, por lo general implican un pequeño número de voluntarios y proporcionan información fundamental a los investigadores respecto a la seguridad y la capacidad inmunogénica de la vacuna. La eficacia de la vacuna no es valorada hasta llegar a los ensayos de Fase III. Estos ensayos prueban la capacidad de la vacuna candidata para prevenir la infección y/o ralentizar la progresión de la infección. Estos ensayos requieren un gran número de voluntarios, son muy caros (pueden costar más de cien millones de dólares), y requieren una gran cantidad de tiempo para ponerlos en marcha y completarlos. Los ensayos de eficacia de Fase III constituyen el paso final antes de que la vacuna pueda recibir la aprobación de venta de un organismo regulador como puede ser la Agencia de la Alimentación y el Medicamento de Estados Unidos o la Agencia Europea del Medicamento. Para saber más de estos ensayos, véase en *Cuestiones Básicas: Entender los Ensayos de Vacunas* de agosto de 2003.

¿Qué es un ensayo de prueba de concepto?

Como el propio nombre sugiere, un ensayo de prueba de concepto trata de averiguar si el concepto de vacuna o el tipo de vacuna que se está ensayando será efectivo. Un ensayo de prueba de concepto no está diseñado para determinar la eficacia de una vacuna candidata en particular, sino más bien para ayudar a los investigadores a decidir si merece la pena ensayar esa candidata en los más extensos ensayos de Fase III. Estos estudios intermedios también son conocidos como "prueba de concepto" o ensayo de Fase IIb.

El número de voluntarios necesario para estos ensayos es menor, entre 2 y 5.000 voluntarios frente a los más de 10.000 requeridos para los ensayos de Fase III. Por consiguiente, los ensayos de Fase IIb son mucho más fáciles de diseñar y gestionar, y son menos costosos. Dado que se requieren muchas menos dosis de vacunas, estos ensayos son más rápidos de implementar ya que el proceso de fabricación es limitado. Y aún más importante, también pueden proporcionar a los

investigadores las correlaciones inmunológicas de protección, o la respuesta inmunológica generada por la vacuna que la hace ser eficaz. Esto a menudo puede ser difícil de hacer en los grandes ensayos de Fase III.

Sin embargo, dado que los ensayos de Fase IIb se realizan con poblaciones más pequeñas, la precisión del ensayo es menor. Por tanto no se puede autorizar la comercialización de una vacuna basándose en los resultados de la prueba de la Fase IIb. Si los resultados de un ensayo de Fase IIb apuntan a que esa aproximación es prometedora, se necesitará un ensayo de eficacia de Fase III antes de autorizar la comercialización y uso de la vacuna. Esto significa que la decisión de llevar a cabo un ensayo de Fase IIb dilatará el tiempo total requerido para completar todo el proceso de ensayos clínicos. Los ensayos de Fase IIb constituyen un importante proceso de criba de las distintas vacunas candidatas y ayuda a las organizaciones a determinar cuáles pasan a la Fase III de los ensayos, sin gastar más tiempo y dinero.

La idea de usar los estudios de Fase IIb tiene más de una década de antigüedad, pero hace sólo un año que se inició el primero en el que estuviera implicada una vacuna candidata contra el SIDA. Los ensayos de prueba de concepto ya se han realizado con otras vacunas, así como con otras tecnologías preventivas. Las empresas Merck (con sede en EE UU) y GlaxoSmithKline Biologicals (en Europa) probaron sus respectivas vacunas candidatas con el virus del papiloma humano en ensayos de Fase IIb. Ambas candidatas están siendo ahora probadas en ensayos de eficacia de Fase III. La Red de Ensayos de Prevención de VIH está probando también un microbicida candidato conocido como Buffergel PRO2000 en un ensayo de Fase IIb actualmente en curso para comprobar si este agente puede bloquear la transmisión del VIH.

¿Por qué los ensayos de pruebas de concepto son especialmente útiles para las vacunas contra el SIDA?

Dado que el reto de desarrollar una vacuna contra el SIDA eficaz ha demostrado ser tan difícil y su necesidad sigue siendo tan grande, los investigadores deben evaluar diversas candidatas tan rápidamente como puedan. Esto requiere probar distintas candidatas al mismo tiempo.

Los investigadores están empleando también nuevas aproximaciones para intentar encontrar una vacuna contra el SIDA eficaz. Los estudios de prueba de

concepto son un modo de descubrir rápidamente si estas nuevas candidatas pueden ser eficaces. Un ejemplo de esto es el primer ensayo de Fase IIb de una vacuna candidata contra el SIDA llevado a cabo por Merck y la Red de Ensayos de Vacunas contra el SIDA. Este estudio en curso prueba la vacuna candidata más adelantada de la empresa (conocida como MRKAd5) en aproximadamente 3.000 voluntarios. La candidata MRKAd5 genera principalmente una respuesta inmunológica celular, pero los científicos no están seguros de si este tipo de vacuna bastará para proteger a las personas de la infección por VIH. Merck decidió probar este tipo de vacunas en un ensayo de Fase IIb para averiguar si esta estrategia será capaz de prevenir la infección por VIH o ralentizar su progresión en personas que hayan sido infectadas por exposición en su comunidad. Los resultados de este ensayo influirán en la decisión de la empresa de seguir con el ensayo de Fase III y proporcionarán información decisiva a todo el campo de las vacunas contra el SIDA respecto a la importancia de las respuestas inmunológicas mediadas por las células en la eficacia de la vacuna.

Otra ventaja de los ensayos de Fase IIb es que permite a los investigadores evaluar candidatas en una población de estudio más confinada. La candidata MRKAd5 se basa en una cepa particular de un virus humano que de forma natural provoca el resfriado común (adenovirus serotipo 5). Esta candidata puede no funcionar tan bien en personas que han desarrollado ya inmunidad a esta cepa del adenovirus natural, por lo cual se llama inmunidad preexistente (véase *Cuestiones Básicas: Entender el Sistema Inmunitario*, de febrero). Inicialmente el ensayo de Fase IIb fue diseñado para incluir sólo a personas que tuvieran bajos niveles de inmunidad preexistente, de modo que pudieran averiguar si el concepto de vacuna era siquiera factible en condiciones óptimas. El ensayo ha sido modificado desde entonces para incluir una población de voluntarios más diversa.

El uso de los estudios de prueba de concepto para evaluar las vacunas candidatas contra el SIDA está siendo considerado por otras organizaciones y es posible que se realicen más en el futuro. Para los voluntarios del ensayo, las comunidades, y los diseñadores de políticas de salud es importante entender que una vacuna no será aprobada basándose en los resultados de estos estudios, incluso aunque los investigadores puedan extraer conclusiones preliminares sobre su eficacia.