

La aprobación de CoronaVac en Brasil y Chile: algunas lecciones sobre los retos regulatorios de vacunas

Ana Sojo¹

Forma de citar

Sojo A. La aprobación de CoronaVac en Brasil y Chile: algunas lecciones sobre los retos regulatorios de vacunas. Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e104. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.104>

RESUMEN

Este análisis compara y sistematiza algunos hitos de la aprobación en Brasil y Chile de la vacuna CoronaVac del laboratorio chino Sinovac, desde diciembre 2020 hasta octubre 2021, respecto de cómo se fundamentó su eficacia e inmunogenicidad. A tal fin se realizó un análisis exhaustivo de la documentación oficial pública sobre la aprobación de la vacuna en ambos países; asimismo, se consideraron artículos técnicos pertinentes sobre la materia, y la divulgación y discusión realizada en los medios de comunicación. En uno y otro caso se expresó nítidamente una puja de una amplia gama de actores privados y públicos en torno a la medición y difusión de las cifras de eficacia. Esto permite visualizar los sendos retos que enfrentan y enfrentarán los países de medianos ingresos para certificar la calidad de productos en una era epidemiológica pandémica, y la necesidad de fortalecer institucionalmente las autoridades regulatorias, para viabilizar una evaluación proba y certera de la calidad de las vacunas, en cuanto a su seguridad y eficiencia.

Palabras clave

Vacunas contra la COVID-19; Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria; ensayos clínicos fase III como asunto; autoridades salud; Brasil; Chile.

En pocos meses, el SARS-CoV-2 originó la primera pandemia a escala global que ha sacudido nuestro planeta y, con ello, el surgimiento de una nueva era epidemiológica pandémica, en que interactúan y se traslapan las eras que Bobadilla, Frenk y Lozano (1) distinguieron y conceptualizaron conforme al predominio de enfermedades crónicas y degenerativas, o a la mayor presencia relativa de enfermedades transmisibles en perjuicio de los más pobres. La escala de la actual pandemia y la magnitud de los riesgos biológicos globales que pueden manifestarse requieren reconceptualizar las transiciones epidemiológicas: hoy las eras epidemiológicas interactúan a escala planetaria, en países ricos, de mediano desarrollo y pobres, y tanto los países con una carga múltiple de enfermedad, como aquellos en que predominan las enfermedades no transmisibles han ingresado en una nueva era que está signada por la virtualidad de pandemias (2, 3).

Como un aspecto crucial de su capacidad de preparación pandémica, los países de ingresos medios debieran aspirar a fortalecer las instituciones reguladoras pertinentes para realizar evaluaciones idóneas de vacunas que, al no lograr la mayor eficacia en los ensayos clínicos, no son evaluadas de manera primordial por las agencias reguladoras más importantes del mundo, o lo son con rezago. En la Región de las Américas, por ejemplo, las vacunas que lograron los mejores índices de eficacia en rigurosos ensayos clínicos controlados y la mayor efectividad en terreno están concentradas en los Estados Unidos y Canadá, situación que fue especialmente aguda cuando comenzaron los procesos de vacunación, dado el acaparamiento de los países ricos. A mediados de 2021, la CoronaVac tenía un predominio indiscutible en América Latina, y a fines de octubre del mismo año, era evidente su concentración en algunos países: del total de dosis administradas en Brasil y

¹ Consultora independiente. Santiago, Chile y San José, Costa Rica. ✉ Ana Sojo, anasojomartinez@gmail.com

Chile, su participación relativa ascendía, respectivamente, a 30% y 62%¹.

En esos términos, numerosas barreras y restricciones políticas, económicas y sanitarias que impiden el acceso equitativo a las vacunas más eficaces, hacen necesario recurrir a otras que, pese a ser menos eficaces, puedan coadyuvar a enfrentar pandemias. El desafío es hacerlo bajo adecuados estándares regulatorios. Los países, por sí solos o mediante su participación en instancias colegiadas multilaterales, debieran invertir en crear, o en fortalecer la capacidad para evaluar vacunas certeramente.

Las evaluaciones de eficacia y seguridad podrían también fortalecer la capacidad para negociar precios, aspecto que probablemente no haya sido la tónica en la actual pandemia; por ejemplo, en cuanto a la CoronaVac. Si bien la información sobre los heterogéneos precios *ad hoc* de las vacunas pactados por los gobiernos en el marco de contratos específicos ha sido muy reservada, conforme a ciertas fuentes, una vacuna como CoronaVac, carente de ensayos clínicos fase III publicados en revistas científicas, tenía inicialmente precios más altos que otras que contaban con antecedentes científicos más rigurosos (5).

Para extraer lecciones sobre los logros y asignaturas pendientes, son pertinentes reflexiones sistemáticas sobre la capacidad regulatoria evidenciada por los países. Por ello cobra sentido conocer y documentar ciertos claroscuros con que debió lidiarse en el caso de la CoronaVac en torno a la medición y difusión de su eficacia e inmunogenicidad, que son el objeto del presente análisis comparativo, que considera algunos hitos de las aprobaciones de la vacuna CoronaVac, del laboratorio chino Sinovac, en Brasil y Chile; no se abarcan variables de seguridad. En ambos países, importante documentación del proceso de aprobación de la vacuna es pública; la de ANVISA es muy detallada, en consonancia con la variedad de aspectos evaluados.

Cabe recordar que la eficacia se refiere a la reducción porcentual de los casos en las personas vacunadas respecto de las no vacunadas (grupo placebo) en el marco de ensayos clínicos en que se controla el almacenamiento y administración de las vacunas, y en que las personas seleccionadas son sanas o tienen un estado de salud específico; la efectividad de las vacunas se refiere a cómo ellas actúan en diferentes grupos de personas y entornos, pero en el marco de condiciones empíricas reales, que pueden ser objeto de estudios de observación.

El método utilizado fue un exhaustivo análisis y sistematización de cómo se fundamentó la aprobación de la vacuna en ambos países, que consideró la documentación oficial, artículos técnicos relacionados, la divulgación del proceso de aprobación y de cifras de eficacia, y la discusión en medios de comunicación. En ambos casos se ha expresado una nítida puja de intereses de una amplia gama de actores privados y públicos en torno a las cifras de eficacia de la CoronaVac, que permite visualizar los sendos desafíos que enfrentan y enfrentarán los países de medianos ingresos para certificar la calidad de productos en una era pandémica, y que requieren fortalecer la institucionalidad de las autoridades regulatorias para viabilizar una evaluación proba y certera de la calidad de las vacunas, en términos de seguridad y de eficiencia. Ciertamente los claroscuros aquí sistematizados respecto del manejo de las cifras de eficacia plantean interrogantes acerca de cuáles han sido los

factores institucionales y políticos subyacentes, temática que podrá ser objeto de ulteriores investigaciones, que nutran también propuestas de reformas en contextos de alta incertidumbre como los pandémicos.

Para poner en una perspectiva más amplia esa puja de intereses, resulta interesante señalar que la radical política cero Covid en China y los draconianos cierres emprendidos para contener el virus en 2022, que se proyectan al 2023 y que han acarreado serias repercusiones socioeconómicas en China y a escala global, están siendo asociados en el presente a la calidad de las vacunas chinas y a la negativa del régimen a importar vacunas más eficientes, como las de ARN mensajero (6)

AVATARES DEL ENSAYO CLÍNICO FASE III DEL INSTITUTO BUTANTAN, Y LA EVALUACIÓN DE EFICACIA DE LA VACUNA CORONAVAC POR ANVISA

Desde un inicio, las cifras difundidas sobre la eficacia de la vacuna CoronaVac del ensayo fase III realizado por el Instituto Butantan de Brasil y el laboratorio chino Sinovac fueron polémicas. Tras anunciarse de manera profusa que en diciembre 2020 iban a entregarse los resultados, el 23 de diciembre el gobierno del Estado de São Paulo, que había apoyado con vehemencia el proceso, afirmó en forma escueta que la vacuna había logrado el umbral de eficacia exigido por la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme a los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para solicitar su uso de emergencia. Sin embargo, el 7 de enero de 2021, la misma entidad afirmó que el efecto de la CoronaVac “tiene a aumentar conforme la intensidad de la enfermedad”, y que su eficacia, respectivamente, era de 78% y 100% contra los casos moderados y graves de la enfermedad (7). Ante cuestionamientos, incluso de la comunidad científica, que adujeron falta de transparencia y parcialidad de los datos, el 12 de enero Butantan rectificó que la eficacia global de la vacuna era del 50,4%. Para entonces, lamentablemente, ya se había desencadenado la propagación de cifras inciertas sobre la eficacia de la vacuna en varias latitudes del planeta, que se prolongó a lo largo del año.

Esta trayectoria se evidencia en numerosos reportajes en ese período de la edición brasileña del diario El País, y de la interesante publicación digital política.estadão.com.br. Se revisó en detalle toda la documentación difundida por ANVISA (2021) del proceso que culminó en la aprobación condicional de emergencia, disponible en <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol> (8). También el registro del ensayo clínico, que da cuenta de su trayectoria (9).

El 17 enero de 2021, los directores de ANVISA autorizaron de forma unánime su uso temporal de emergencia, considerando aceptable su eficacia total: se estipula que brinda una protección general del 50,39% (con un IC de 35,26% - 61,98%, $p=0,0049$), a partir de 15 días después de la segunda dosis. Como los datos estadísticos y clínicos del ensayo se referían casi exclusivamente a la eficacia contra formas leves de la enfermedad, según los grados 2 y 3 de la clasificación de la OMS, la agencia, taxativamente, los consideró insuficientes para establecer la eficacia contra formas moderadas y graves.

Sobre la eficacia inmunológica, la evaluación cuestionó limitaciones del ensayo clínico y que ciertos resultados no eran concluyentes. Por tanto, la autorización fue condicionada a que

¹ Ver dosis administradas según fabricante en cada uno de los países de las Américas bajo “country detail” en https://ais.paho.org/imm/IM_DosisAdmin-Vacunacion.asp. (4) Se compararon actualizaciones del 4/6 y 25/9 2021

Butantan cumpliera con el estudio ya comprometido, sobre una gama de aspectos y con datos robustos, lapso requerido para producir anticuerpos y su magnitud, tipo y eficiencia; duración de la protección; perfil de largo plazo; demostración de inmunogenicidad y posible caída de anticuerpos; posibilidad de inducción de enfermedad respiratoria agravada por la vacuna; eficacia en adultos mayores; eficacia contra formas moderadas y graves de COVID-19; eficacia según intervalos de las dosis. Ello condujo a extensiones del ensayo clínico tras la autorización del uso de emergencia de la vacuna (10).

También se estableció que el Instituto no había presentado a ANVISA datos y aclaraciones que le habían sido solicitadas, consideradas fundamentales para avalar la validez interna del estudio, establecer un grado adecuado de confiabilidad de los resultados, y realizar análisis más detallados, tales como detalles para cada brazo del estudio sobre cuántos participantes recibieron la vacuna y con cuáles intervalos de dosis; descripciones sobre la evaluación de la gravedad de la enfermedad; descripciones de la evaluación de participantes con síntomas que fueron considerados negativos o positivos, incluyendo la evaluación de la gravedad de la enfermedad, las oportunidades de recolección de muestras clínicas para confirmación virológica de COVID-19 y su número. Tampoco fueron informados datos sobre número de pacientes sintomáticos detectados, y con qué frecuencia durante el estudio, por brazo placebo y vacunados; ni datos sobre cantidad de pacientes con y por tipo de comorbilidades. También se destaca que las pruebas utilizadas no fueron identificadas ni presentadas para su validación, contraviniendo el protocolo acordado con ANVISA (10).

Pese a estas reservas de ANVISA, que aceptó una cifra de eficacia referida estrictamente a la protección general que brinda CoronaVac, el equipo conjunto del ensayo clínico del Instituto Butantan y la farmacéutica Sinovac, junto con otros coautores, difundieron en febrero 2021 un informe preimpreso en el repositorio SSRN, que fue actualizado el 14 abril 2021 (11) y que, al 3 de noviembre 2021, no había sido sometido a una revisión de pares. Pese a que solo se adicionaban unos pocos participantes al ensayo respecto de los del informe evaluado por ANVISA, el informe preimpreso reitera cifras sobre presunta eficacia en casos moderados y graves que, como hemos visto, habían sido impugnadas por ANVISA por falta de sustento estadístico y clínico (10).

Análogamente, aunque ANVISA había establecido en enero de 2021 que los datos del ensayo clínico de Butantan solo fundamentaban la eficacia contra las formas leves de la enfermedad, y no contra las moderadas y graves, de formas diversas se construyó y difundió en América Latina y en el mundo una engañosa narrativa sobre la eficacia de la vacuna, que no se apega a esta detallada evaluación. A lo largo de 2021, literalmente surgen, desaparecen y reaparecen cifras sobre eficacia de la CoronaVac en documentos o declaraciones realizadas por el Instituto Butantan y por investigadores vinculados, que además fueron difundidas por la empresa Sinovac (12), y tuvieron impacto en decisiones nacionales y multilaterales, y en políticas comunicacionales de varios países latinoamericanos.

Por su parte, desde una perspectiva multilateral, la Organización Mundial de la Salud aprobó el 1 de junio 2021 el uso de emergencia de la vacuna, conforme a estándares de seguridad, eficacia y fabricación, con lo cual Sinovac podrá participar del mecanismo COVAX. Asumiendo las cifras del informe preimpreso de Palacios y cols. (11) aludido, el comunicado de la

OMS afirma que la vacuna tiene una eficacia de 51% en casos sintomáticos; 100% en casos graves y en los que requieren hospitalización (13), ya que “ninguno de los voluntarios vacunados fue hospitalizado o murió por COVID-19” (14, 15). Así, la OMS asumió cifras sobre eficacia para desenlaces moderados y graves de la enfermedad del ensayo clínico del Instituto Butantan, cuyo fundamento estadístico y clínico había sido objetado por ANVISA.

Respecto de la aprobación condicional de la vacuna en Brasil, lo cierto es que, hasta octubre 2021, ANVISA seguía considerando que los datos entregados por el Instituto Butantan, por su parcialidad y calidad, no habían cumplido con los requerimientos. Sin embargo, por la efectividad demostrada por la CoronaVac en Brasil y en otros países, se mantuvo la autorización de emergencia de carácter temporal. Por la escasez y calidad de datos no se aprobó su uso pediátrico en Brasil. Debido a la inmunogenicidad observada de la CoronaVac, el refuerzo a los adultos mayores vacunados se hizo utilizando la vacuna BNT162b2.

APROBACIÓN DE LA CORONAVAC EN CHILE, VACUNACIÓN MASIVA, Y CUESTIONAMIENTOS SOBRE SU EFECTIVIDAD²

Por su parte, en Chile los contactos del gobierno con la farmacéutica Sinovac Biotech fueron catalizados por conexiones de la empresa con investigadores de la Universidad Católica, en torno al interés por desarrollar vacunas contra virus respiratorios. Al declararse la pandemia, Sinovac planteó la posibilidad de desarrollar en Chile un estudio clínico sobre la eficacia de la vacuna CoronaVac, que finalmente se acordó.

Para el gobierno chileno, el ensayo clínico del Instituto Butantan era el punto de referencia por excelencia para aprobar la vacuna, se apostaba por una aprobación secuencial de la vacuna en ambos países (17), y por una asociación científica con Brasil. En contraste con esa presunta relevancia que afirmaba otorgar el ministro de Salud de Chile al parecer de la agencia regulatoria brasileña, llama la atención que en la sesión del Instituto de Salud Pública (ISP) convocada para analizar la aprobación de la vacuna, ni siquiera se mencionara y, menos aún, se considerara, la detallada y crítica evaluación pública que había realizado ANVISA del ensayo de Butantan, y cuya extensa documentación estaba accesible en internet desde el 17 de enero 2021. Tampoco se tomó conocimiento de que la aprobación de ANVISA hubiese tenido un carácter condicional a la satisfacción de determinadas exigencias, ni de que su dictamen para aprobar la CoronaVac se había basado estrictamente en un “resultado primario de eficacia” de 50,39%, como eficacia general de la vacuna, a falta de sólida evidencia clínica y estadística para otros cálculos.

El 20 de enero de 2021, en la sesión del Instituto de Salud Pública (ISP) para analizar la aprobación de la vacuna, se presentó el parecer técnico de la Comisión asesora de expertos para la evaluación de productos nuevos. Sobre la eficacia, el video de la reunión (16) evidencia que fueron revisados los ensayos clínicos fase III de la CoronaVac realizados en Indonesia, Turquía

² La discusión en torno a la aprobación de la vacuna por parte del Instituto de salud pública fue transmitida en *streaming* y está disponible, al igual que los documentos presentados y la conferencia de prensa posterior <https://www.ispch.cl/isp-2021-01-20-reunion-vacunas-covid-19/> (16)

y Brasil. El ensayo de Turquía se desestimó en cuanto a eficacia, porque los resultados se consideran inconsistentes, y se tomó en cuenta solo para efectos de seguridad; el de Indonesia no se consideró debido a su calidad y tamaño modesto; respecto del ensayo clínico chileno, se afirmó que apenas estaba en marcha como para fundamentar decisiones.

Por tanto, el ensayo clínico del Instituto Butantan fue el principal punto de referencia respecto de la eficacia. Sobre la eficacia según gravedad de la enfermedad, el informe de mayoría de esta comisión critica la reorganización de categorías de gravedad de la enfermedad COVID-19 que, al no coincidir con las establecidas por la OMS, dificulta su comprensión, comparabilidad y análisis (18). Se señala que la eficacia de 50,39% en casos sintomáticos de carácter leve tiene significancia estadística; en cuanto al 100% en casos moderados y graves, se subraya que el cálculo carece de significancia estadística, por el escaso número de casos: ambos juicios coinciden con el parecer de ANVISA ya analizado. Sobre la eficacia de 77,96% para casos leves o superior, se observa que, si bien tiene significación estadística, la mezcla de dos categorías de gravedad dificulta comprender lo que el cálculo efectivamente abarca; ANVISA, recordemos, había desestimado esta cifra de eficacia. Ante la escasa información respecto de personas adultas mayores, se recomienda utilizarla hasta los 59 años.

El uso excepcional de la vacuna CoronaVac por urgencia sanitaria se aprobó en Chile, por mayoría, con 10 de 13 votos; 2 votos en contra, debido a la necesidad de contar con mayores antecedentes, y una abstención. La mayoría de las opiniones favorables (7/10 votos) recomendaron el uso entre los 18 y los 59 años. Todas ellas plantean solicitar información adicional, sobre una gama variada de aspectos relativos a calidad, inmunogenicidad, eficacia y seguridad. Los dictámenes negativos aducen falta de información sobre calidad de la fabricación; que los resultados de los ensayos clínicos no son sólidos ni acreditables, e insuficiente información sobre calidad y evaluación del producto (19).

Sin embargo, tales reflexiones, problematizaciones y recomendaciones sobre la eficacia de la vacuna realizadas por esta comisión asesora al ISP contrastan con las cifras de eficacia que, de manera inmediata (20), fueron utilizadas por las autoridades chilenas. La cifra de 77,96% fue adoptada sin considerar la problematización; también la de 100% para casos moderados y graves, pese a que se había aclarado que no tenía significancia estadística, de hecho, el propio cuadro elaborado por el Instituto Butantan analizado en la reunión tampoco le atribuía esa significancia. Las profusas comunicaciones de Butantan y de la empresa Sinovac habían contribuido a sembrar esa confusión, al utilizar las cifras de manera *ad hoc*. Ello permeó las cifras de eficacia “oficializadas” por el gobierno chileno tras la aprobación y que, en febrero 2021, incluso fueron asumidas por la Sociedad Chilena de Infectología, la Sociedad Chilena de Alergia e Inmunología, y el Colegio Médico de Chile.

Las cifras sobre eficacia de la vacuna difundidas en Chile por el gobierno y otros actores distinguieron en general tres categorías, cuya denominación, sin embargo, no era uniforme, y las cifras respectivas experimentaron leves variaciones. El 20 de enero 2021, antes de arrancar la vacunación masiva, por ejemplo, el ministro Enrique París se refirió a tres rangos de eficacia: “100% para evitar que el paciente ingrese a la UCI, que es lo que nos interesa; 74% para evitar enfermedades moderadas; y un 50,4% para evitar enfermedades muy leves o leves” (21).

Podrían enumerarse muchos ejemplos de “variaciones sobre el mismo tema” en Chile.

Pero conforme la pandemia avanzó con firmeza en Chile desde marzo 2021, tanto en contagios, como en hospitalizaciones e ingresos en la UCI, que permitían visualizar en la opinión pública tendencias sobre la eficiencia de las vacunas, fue notorio que las afirmaciones taxativas respecto de la inmunogenicidad que proveía la CoronaVac se fueron morigerando, incluso por protagonistas de su introducción, de integrantes del equipo a cargo del ensayo fase III en el país que habían ejercido un intenso cabildeo por la vacuna, y del Consejo asesor de la vacuna COVID 19, en el cual varios asesores tenían vínculos con Sinovac.

Pese a ser uno de los países con mayores índices de vacunación de la región, al haberse realizado un uso masivo de la CoronaVac, la alta tasa de contagios muy pronto evidenció una baja eficiencia para prevenirlos. Ello desató una extendida polémica y reclamos de transparencia sobre su eficiencia general, y propuestas de rectificación. Por ejemplo, la Sociedad Chilena de Inmunología modificó radicalmente su obsequiosa postura de febrero 2021 sobre eficacia, al solicitar enmendar el rumbo y priorizar vacunas que hubiesen demostrado reducir la transmisión, tales como Pfizer, Moderna y AstraZeneca y que, de establecerse una tercera dosis de refuerzo, estas debieran usarse y no la CoronaVac (22).

En términos de transparencia respecto de la eficiencia de la vacuna, una crucial inflexión positiva aconteció el 16 abril 2021, cuando el Ministerio de Salud hizo público el primer reporte, de carácter preliminar, sobre “Efectividad de la vacuna CoronaVac con virus inactivo contra SARS-CoV-2 en Chile” (23), cuya periodicidad se planteó como mensual. Este primer análisis se realizó a partir de una cohorte de aproximadamente 10 500 000 personas mayores de 16 años afiliados al Fondo Nacional de Salud (FONASA) en el período 02-02-2021–01-04-2021, ajustando por edad, sexo, región de residencia, comorbilidades, tramo de ingreso y nacionalidad. Se comparan tres categorías de morbilidad y la muerte por COVID19, denominadas “desenlaces” -COVID-19 sintomático, confirmado por RT-PCR o test de antígenos para SARS-CoV-2; hospitalización; ingreso a UCI; muerte debido a COVID-19 para personas no vacunadas, vacunadas parcialmente (≥ 14 días desde la primera dosis) y con vacunación completa (≥ 14 días desde la segunda dosis). A partir de los 14 días de la segunda dosis, la efectividad es de 67% contra el COVID sintomático, de 85% contra hospitalización, 89% contra ingreso a la UCI y 80% para prevenir muerte (23). Respecto de los casos asintomáticos, que no fueron presentados, el mismo autor afirmó que sería en torno al 54 o 55% (24).

Después se publicó el estudio revisado, abarcando el período entre 2 febrero y 1 mayo 2021 para una cohorte de aproximadamente 10, 2 millones de personas afiliadas al Fondo Nacional de Salud (FONASA). En las personas con vacunación completa, la efectividad (ajustada por edad, sexo, región de residencia, comorbilidades, tramo de ingreso y nacionalidad) era 65,9% para prevenir el COVID 19 (IC 95%, 65,2-66,6); 87,5% para prevenir hospitalización (95% IC, 86,7-88,2), 90,3% (95% IC, 89,1-91,4) para prevenir el ingreso a la UCI y 86,3% (95% IC, 84,5- 87,9) para prevenir muerte relacionada al COVID-19 (25).

Las mediciones de efectividad de las diversas vacunas utilizadas en Chile abrieron la oportunidad para que puedan quedar atrás equívocas o confusas cifras sobre la eficacia de la vacuna

que, por razones políticas o comerciales, circularon en varias latitudes de la región latinoamericana y que fueron difundidas de manera profusa, contra la rigurosidad que tan seria materia hubiese demandado como parte del discurso público en la lucha contra la pandemia.

Una interesante investigación con participación de la academia y del Estado se refiere al comportamiento de un elemento de la respuesta inmune, los anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2, en población vacunada con Sinovac y Pfizer-BioNTech en Chile (26). Realizado con un despliegue en 37 ciudades de todo el país, este estudio de detección de anticuerpos IgG consideró a más de 60 mil personas, evaluadas hasta el 2 de julio de 2021, cuyas muestras se tomaron en puntos estratégicos con alto volumen de tráfico, seleccionados con información de movilidad de las grandes ciudades para obtener una muestra representativa de cada territorio. Se concluyó que la positividad general de IgG para los receptores de Sinovac alcanzó el 77% tras la vacunación completa con dos dosis, mientras que una sola dosis produjo niveles bajos de positividad de IgG, con un 28,1%. En tanto, la seropositividad en los receptores de la vacuna Pfizer-BioNTech superó el 95% tras dos dosis y el 80% después de una dosis. Por grupo etario se observaron niveles significativamente más bajos para ambas vacunas entre los participantes de 60 años o más respecto de los menores de 40 años; para Sinovac, para hombres en comparación con las mujeres, y para personas con diabetes y enfermedad crónica cardíaca. En el caso de la vacuna BNT162b2, la positividad de anticuerpos IgG se mantiene por encima del 90% tras 20 semanas de su aplicación, mientras que para Sinovac se ve una caída progresiva y constante, bajando del 75% a dos semanas post segunda dosis, a alrededor de un 40% a partir de 4 hasta 16 semanas.

El ministro de Ciencia destacó que los resultados fueron un insumo clave para decidir aplicar la dosis de refuerzo, y el estudio sigue en desarrollo, con nuevas muestras diarias en el territorio nacional. A partir del 11 de agosto 2021, se comenzó a aplicar la dosis de refuerzo para las personas vacunadas con segunda dosis de Sinovac, comenzando con los mayores de 55 años, hasta completar a toda la ciudadanía. AstraZeneca y BNT162b2 han sido las vacunas primordiales utilizadas para el refuerzo y para la vacunación de los jóvenes; en 2022, se ha aplicado una cuarta dosis con ambas vacunas, y se agregó Moderna.

DESAFÍOS PARA ASEGURAR LA CALIDAD DE LOS PRODUCTOS

Como la era pandémica acarrea “un recrudescimiento de demandas a los sistemas regulatorios” (27), es fundamental un fortalecimiento institucional de las autoridades regulatorias. En este caso, para viabilizar una evaluación proba y certera de la calidad de las vacunas, en términos de seguridad y de eficiencia. Nuevas tecnologías y procesos de producción implican también esfuerzos para familiarizarse con procedimientos y para poder evaluarlos (27). El incremento de estas capacidades, a su vez, debiera ejercer un influjo virtuoso respecto de las compañías farmacéuticas, en cuanto a mejorar la calidad de los productos ante el desarrollo de parámetros de evaluación más exigentes.

Al respecto se mencionan experiencias internacionales que han facilitado la cooperación regulatoria, como el Foro

Africano de Reguladores de Vacuna que fortaleció las capacidades nacionales y armonizó estándares para acelerar la revisión de la vacuna contra el ébola. O el papel en la presente pandemia que ha cumplido la Coalición Internacional de Autoridades Regulatorias de Medicinas (27), al facilitar el alineamiento de requerimientos de datos sobre vacunas contra el COVID-19. Es necesario fortalecer capacidades para evaluar el diseño de ensayos clínicos relativos a vacunas y medicamentos en cuanto a que ofrezcan evidencias conclusivas; también respecto de acciones a emprender para recolectar, analizar y reportar los datos pertinentes en cuanto a la seguridad y eficiencia de los productos, y en cuanto a cooperar e intercambiar los resultados de las evaluaciones. ANVISA es miembro de esta coalición, y las agencias reguladoras de Argentina, Colombia y Cuba son miembros asociados. También es importante el papel del Sistema global de vigilancia y monitoreo global de la OMS que reúne y disemina información a los estados miembros para prevenir respecto de productos falsificados o de calidad inferior.

Como se ha planteado en general respecto de las contramedidas para prevenir, detectar y responder a brotes infecciosos y que abarca equipo de protección para el personal expuesto, tratamientos farmacológicos, capacidad diagnóstica y vacunas, es pertinente (28) a) propugnar que la capacidad reguladora sea parte integral de la preparación pandémica; b) apoyar la demanda vertiginosa de organismos de garantía de calidad y de sistemas de alerta temprana, y su adecuado financiamiento; c) considerar el fortalecimiento de redes para incrementar el intercambio de información entre autoridades regulatorias y para mejorar la coherencia de evaluación y de adjudicación de licencias, control y vigilancia en estas materias d) coordinar orientaciones regulatorias, por ejemplo, en cuanto a estándares de aceptabilidad del diseño de ensayos clínicos; e) mejorar el intercambio de información clave respecto de detalles de las propuestas, el fundamento de decisiones y recomendaciones, y el asesoramiento sobre enfoques y metodologías

Por otra parte, parece muy importante el señalamiento de la Junta de Vigilancia Mundial de la Preparación (Global Preparedness Monitoring Board) (28) respecto de que los asuntos reguladores normalmente han sido pasados por alto en las discusiones sobre seguridad global de la salud, y de que en su calidad de Consejo recomienda que la capacidad reguladora sea parte integral de la preparación ante pandemias, y por tanto sea financiada de manera apropiada.

CONCLUSIÓN

Como pudo observarse en Brasil y Chile, una puja de intereses de una amplia gama de actores privados y públicos se ha expresado de manera nítida en torno al manejo de las cifras sobre la eficacia de la vacuna CoronaVac. Se visualizan sendos desafíos que enfrentan y enfrentarán los países de medianos ingresos a la hora de certificar la calidad de productos en una era pandémica. A no ser que tenga lugar un cambio radical en la gobernanza global, en el futuro de nuevo se erigirán barreras de distinta naturaleza que afectan la distribución y acceso a las vacunas de mayor eficacia, y los países ricos incurrirán en acaparamientos que dificulten avanzar de una manera más equitativa y eficaz. Ante situaciones de escasez, los países de ingresos medios y de bajos ingresos y que no las producen, se

verán ante el desafío de evaluar de forma adecuada la calidad de aquellas que les son más ofertadas pero que, precisamente por su menor eficacia, es muy probable que no sean sometidas a evaluaciones por parte de las agencias reguladoras de los países ricos.

Conflicto de intereses. Ninguno declarado por la autora.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad de la autora y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la *RPSP/PAJPH* o de la OPS.

REFERENCIAS

- Bobadilla JL, Frenk J, Lozano R. Disease control priorities in developing countries. New York: World Bank and Oxford University Press; 1993. Cap. 3, The epidemiologic transition and health priorities; pp. 51-63.
- Sojo A. Pandemia y/o pandemónium: Encrucijadas de la salud pública latinoamericana en un mundo global. Documento de Trabajo 37/2020. Madrid: Fundación Carolina; 2020. Disponible en: https://www.fundacioncarolina.es/wp-content/uploads/2020/07/DT_FC_37.pdf. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Sojo A. Pandemia y sindemia: impacto socioeconómico y Agenda 2030 en la perspectiva de una nueva gobernanza de la salud pública global. En: Sanahuja JA (ed). Relanzar las relaciones entre América Latina y la Unión Europea. Autonomía estratégica, cooperación avanzada y recuperación digital, verde y social. Madrid: Fundación Carolina; 2022. Disponible en: <https://www.fundacioncarolina.es/wp-content/uploads/2022/05/LibroRelanzarRelacionesALyUE.pdf>. Acceso el 16 de junio de 2022.
- Pan American Health Organization. COVID-19 vaccination in the Americas. Disponible en: https://ais.paho.org/imm/IM_DosisAdmin-Vacunacion.asp. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, Jit M. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):1023-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00306-8.
- Ideology versus prosperity. London: The Economist; 2022 mayo 28. Volume 443, Number 9298
- São Paulo Governo do Estado. Vacina do Butantan: A vacina do Brasil. São Paulo: Governo do Estado/Instituto Butantan; 2021. Disponible en: https://static.poder360.com.br/2021/01/Apresentacao_Coletiva_07-01-2021.pdf. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. Uso emergencial: confira votos, relatório e apresentações da reunião 2021. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confira-materiais-da-reuniao-extraordinaria-da-dicol>. Acceso el 9 de junio de 2022.
- ClinicalTrials.gov. Clinical Trial of Efficacy and Safety of Sinovac's Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine in Healthcare Professionals (PROFISCOV); 2020 julio 2. Bethesda: National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595>. Acceso el 16 de junio de 2022.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária y Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, Brasil. Processo: 25351.821027/2021-12, Parecer Público de avaliação de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, da vacina adsorvida COVID-19 (inativada) – Instituto Butantan. ANVISA & GGMED; 2021. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/arquivos/arquivos-vacinas-uso-emergencial/ppam-final-vacina-adsorvida-covid-19-inativada-butantan-2.pdf>. Acceso el 9 de junio de 2022
- Palacios R, Batista AP, Albuquerque C, Santos N, Patiño EG, Santos JdP, et al. Efficacy and safety of a COVID-19 inactivated vaccine in healthcare professionals in Brazil: The PROFISCOV study. SSRN [Internet]. 2021 abril 14. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3822780. Acceso el 9 de junio de 2022.
- SINOVAC. Summary of clinical trial data of Sinovac's COVID-19 vaccine (CoronaVac®). SINOVAC; 2021 abril 03. Disponible en: <http://www.sinovac.com/news/shownews.php?id=1154&lang=en>. Acceso el 9 de junio de 2022.
- World Health Organization. WHO validates Sinovac COVID-19 vaccine for emergency use and issues interim policy recommendations. WHO; 2021 junio 01. Disponible en <https://www.who.int/news/item/01-06-2021-who-validates-sinovac-covid-19-vaccine-for-emergency-use-and-issues-interim-policy-recommendations>. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Mallapaty S. WHO approval of Chinese CoronaVac COVID vaccine will be crucial to curbing pandemic. *Nature*. 2021 junio 4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-01497-8>. Acceso el 9 de junio de 2022.
- The Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Evidence assessment: Sinovac/CoronaVac COVID-19 vaccine. WHO; 2021. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/5_sage29apr2021-critical-evidence_sinovac.pdf. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Instituto de Salud Pública – Ministerio de Salud de Chile. Reunión vacunas Covid-19. ISP; 2021 enero 20. Disponible en: <https://www.ispch.cl/isp-covid-19/reunion-vacunas-covid-19/>. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Gobierno de Chile. Government meets with Sinovac for first COVID-19 vaccine clinical trial in Chile. Gobierno de Chile; 2020 octubre 13. Disponible en: <https://www.gob.cl/en/news/government-meets-sinovac-first-covid-19-vaccine-clinical-trial-chile/>. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Andresen M, Corrales R, Sánchez E, Weinstein C. Informe de mayoría de la comisión externa productos nuevos de ANAMED: Solicitud de autorización de uso excepcional por urgencia sanitaria vacuna CoronaVac de laboratorio Sinovac. ISP; 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/01/Comision-C3%B3n-externa-productos-nuevos-CoronaVac.pdf>. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Instituto de Salud Pública – Ministerio de Salud de Chile. ACTA N° 01/21 Primera sesión de la Comisión Asesora de Expertos para la Evaluación de Productos Nuevos, realizada el 20 de enero de 2021, a las 09:00 horas. ISP; 2021 enero 20. Disponible en: https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/02/Acta_1_Comision_Evaluadora_2021.pdf. Acceso 9 de junio de 2022.
- Instituto de Salud Pública – Ministerio de Salud de Chile. Punto de prensa director ISP. ISP; 2021. Disponible en: <https://www.ispch.cl/isp-COVID-19/vacunas-COVID-19/punto-de-prensa-director-isp-sinovac/>. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Ministerio de Salud de Chile. Vacuna del laboratorio Sinovac se administrará en personas de 18 a 59 años. MINSAL; 2021 enero 20. Disponible en: <https://www.minsal.cl/vacuna-del-laboratorio-sinovac-se-administrara-en-personas-de-18-a-59-anos/>. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Sociedad Chilena de Inmunología emplaza al Gobierno a entregar los resultados de la vacunación y proponen el uso de vacunas con mejores resultados. El Mostrador. 2021 junio 29. Disponible en: <https://www.elmostrador.cl/noticias/pais/2021/06/29/sociedad-chilena-de-inmunologia-emplaza-al-gobierno-a-entregar-los-resultados-de-la-vacunacion-y-respalda-la-urgencia-de-la-tercera-dosis/>. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Araos R. Efectividad de la vacuna CoronaVac con virus inactivo contra SARS-CoV-2 en Chile: Exposición de reporte preliminar. MINSAL; 2021 abril 16. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/04/20210416_ESTUDIO-EFECTIVIDAD-CORONAVAC.pdf. Acceso el 9 de junio de 2022.
- Fuentes V, Lyu D. Chile says Sinovac is 80% effective against death from Covid. Bloomberg. 2021 abril 16. Disponible en: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2021-04-16/chile-says-sinovac-shot-67-effective-vs-symptomatic-covid-cases-krkmpwk>. Acceso el 9 de junio de 2022.

25. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Eng J Med.* 2021;385(10):875-84. DOI: 10.1056/NEJMoa2107715
26. Sauré D, O’Ryan M, Torres JP, Zuñiga M, Santelices E, Basso LJ. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):56-63. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00479-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00479-5)
27. Moon S, Bezruki A, Burci GL, Sunyoto T, Vieira M. The global governance of access to countermeasures, ensuring global access to drugs, diagnostics and vaccines is core to preparedness (Global Health Centre Working Paper 20). Ginebra: Graduate Institute of International and Development Studies, Global Health Centre; 2020. Disponible en: <https://repository.graduateinstitute.ch/record/298856?ln=en> Acceso el 9 de junio de 2022.
28. World Health Organization. Global Preparedness Monitoring Board (GPMB). A world in disorder: Global preparedness monitoring board annual report 2020. Ginebra: WHO; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351720/9789240014121-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acceso el 9 de junio de 2022.

Manuscrito recibido el 16 de noviembre de 2021. Aceptado para su publicación, tras revisión, el 13 de mayo de 2022.

Approval of CoronaVac in Brazil and Chile: some lessons on vaccine regulatory challenges

ABSTRACT

This analysis compares and systematizes some of the milestones (between December 2020 and October 2021) in the approval by Brazil and Chile of the CoronaVac vaccine made by the Chinese laboratory Sinovac, with regard to how the efficacy and immunogenicity of the vaccine was determined. To this end, a comprehensive analysis was conducted of official public documentation of the vaccine's approval in both countries; likewise, relevant technical articles on the subject, as well as dissemination and discussion in the media were considered. In both cases, a wide range of private and public actors expressed clearly competing interests in the measurement and dissemination of figures on the vaccine's efficacy. This reveals the challenges that middle-income countries face—and will continue to face—when certifying the quality of products in a pandemic period, and the need to institutionally strengthen regulatory authorities to ensure a sound and accurate evaluation of vaccine quality, in terms of safety and efficiency.

Keywords

COVID-19 vaccines; Brazilian Health Surveillance Agency; clinical trials, phase III as topic; health authorities; Brazil; Chile.

A aprovação da CoronaVac no Brasil e no Chile: algumas lições sobre os desafios regulatórios de vacinas

RESUMO

Esta análise compara e sistematiza alguns marcos da aprovação, no Brasil e no Chile, da vacina CoronaVac, do laboratório chinês Sinovac, de dezembro de 2020 a outubro de 2021, especificamente sobre como sua eficácia e imunogenicidade foram fundamentadas. Para tanto, foi realizada uma análise exaustiva da documentação pública oficial sobre a aprovação da vacina em ambos os países. Da mesma forma, foram considerados artigos técnicos pertinentes sobre o assunto, e divulgações e discussões realizadas na mídia. Em ambos os casos, uma disputa de interesses de uma ampla gama de atores privados e públicos em torno da medição e divulgação dos números referentes à eficácia foi claramente expressa. Isso permite visualizar os enormes desafios que os países de renda média enfrentam e enfrentarão para certificar a qualidade dos produtos em um contexto epidemiológico de pandemia e a necessidade de fortalecer institucionalmente as autoridades reguladoras para viabilizar uma avaliação íntegra e acertada da qualidade das vacinas em relação a sua segurança e eficiência.

Palavras-chave

Vacinas contra COVID-19; Agência Nacional de Vigilância Sanitária; ensaios clínicos fase III como assunto; autoridades de saúde; Brasil; Chile.