

Retransmissió en directe de la investigació clínica sobre medicaments i vacunes

JOAN-RAMON LAPORTE¹

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia
de la Universitat Autònoma de Barcelona

En medicina, l'avaluació de les intervencions preventives i terapèutiques explora relacions de causalitat. Entre altres coses, el doctor Bonfill ha assenyalat que les potencialitats i les limitacions de la recerca clínica deriven de la pertinència de les preguntes formulades, la qualitat metodològica, la interpretació dels resultats i la manera de donar-los a conèixer. Com diu el doctor Bonfill, el món de la recerca mèdica produeix massa sovint estudis redundants, amb resultats publicats de manera esbiaixada o simplement fraudulenta, i interpretacions exagerades dels resultats. Durant la pandèmia, (una part de) la recerca mèdica ha estat retransmesa en directe i de manera massiva. Aquest tsunami de notícies diàries ha fet sortir a la llum algunes de les fortalezes i les debilitats de la recerca en matèria d'avaluació d'intervencions preventives i terapèutiques, és a dir, els assaigs clínics, els estudis observacionals i el sistema de farmacovigilància.

És difícil seleccionar les aportacions més interessants entre les desenes de milers de publicacions sobre la COVID en revistes científiques. Em limitaré a comentar tres qüestions relacionades amb el desenvolupament, l'avaluació i el consum dels medicaments i les vacunes: la polimediació i el risc de COVID, un breu comentari sobre la farmacovigilància de les vacunes, i la consideració dels medicaments i les vacunes essencials com a bé públic.

1. POLIMEDICACIÓ I RISC DE COVID

Quan es va iniciar l'epidèmia, tots ens preguntàvem quines mesures podien reduir el risc de contraure la malaltia, o la seva gravetat. Per tal de reduir la trans-

1. A/e: jrl@icf.uab.cat.

missió, es van imposar diferents graus de distanciament social i de clausura de llocs públics tancats, l'ús de mascareta i altres actuacions. En poques setmanes es van engegar assaigs clínics per avaluar l'eficàcia preventiva i terapèutica de tractaments ben diversos, bé dirigits al SARS-CoV-2 o bé dirigits a alleujar de manera més inespecífica símptomes de la malaltia. De moment no es coneixen avenços significatius en aquest sentit. En canvi, la rapidesa en el desenvolupament de les primeres vacunes no té precedents històrics.

La urgència per trobar remeis va centrar els debats sobre medicaments i vacunes i ha passat per alt que un nombre important de medicaments que ja eren de consum generalitzat abans de l'epidèmia podien incrementar el risc de patir infeccions respiratòries i incrementen la mortalitat per aquestes malalties i, per tant, també per COVID (Laporte i Healy, 2020).

Per exemple, fa anys que se sap que els fàrmacs neurolèptics incrementen el risc de pneumònia de dues a tres vegades. A Catalunya unes 100.000 persones de més de 70 anys els consumeixen de manera continuada, en la majoria dels casos en indicacions no autoritzades. A l'inici de la pandèmia consumien neurolèptics 22.000 de les 64.000 persones que vivien en residències.

Molts altres fàrmacs que tenen efecte depressor del sistema nerviós central també incrementen sensiblement el risc de pneumònia: analgèsics opioides, hipnòtics, sedants (dits ansiolítics), antidepressius, fàrmacs amb efecte anticolinèrgic, gabapentina i pregabalina. Els inhibidors de la bomba de protons (omeprazol i similars) també incrementen sensiblement el risc de pneumònia. A Catalunya el consum d'aquests grups de fàrmacs es concentra en la gent gran, amb taxes de prevalença de 10 a 40%, segons el grup farmacològic i la franja d'edat i sexe, i segons es visqui en una residència o no. Un 75% dels més grans de 70 anys consumeix com a mínim un d'aquests fàrmacs.

En els darrers mesos s'han publicat nombrosos estudis que en conjunt confirmen els increments del risc de pneumònia i de morir a causa de COVID-19 associats a aquests fàrmacs. En particular, un estudi a Escòcia sobre la totalitat de la població conclou que un 38% dels casos greus (ingrés a UCI) o mortals de COVID fins a juny de 2020 serien atribuïbles a l'exposició a aquests fàrmacs (McKeigue *et al.*, 2021).

El més preocupant d'aquesta qüestió és que nombrosos estudis han mostrat de manera repetida que com a mínim un 40% de les persones tractades reben aquests fàrmacs, sense cap justificació clínica. Emmalaltir o morir per haver pres un fàrmac innecessari és una cruel ironia.

2. FARMACOVIGILÀNCIA DE LES VACUNES. EL PAPER DE LES INSTITUCIONS

Fins ara, el ràpid desenvolupament de vacunes contra la COVID, basades en diferents tecnologies, ha estat la millor notícia de l'epidèmia. En els assaigs clínics, les vacunes van mostrar una eficàcia elevada i inesperada, i també una seguretat raonable.

En un assaig clínic, els participants són distribuïts a l'atzar en cadascun dels grups de tractament comparats; en principi, això permet concloure que qualsevol diferència observada entre els grups és atribuïble a l'efecte de la intervenció avaluada. En canvi, quan es comparen persones que estan rebent un tractament amb altres que no el reben, es parla d'estudis observacionals. Els estudis observacionals no són amb distribució aleatòria i, per tant, són en principi menys convincents a l'hora de demostrar relacions de causalitat. No obstant, permeten establir relacions de causalitat si es para atenció a la plausibilitat biològica de l'efecte observat, la seqüència temporal entre exposició i aparició de l'efecte, la relació dosi-resposta, la consistència dels resultats en diferents subgrups i la seva coherència amb els d'altres estudis, la magnitud de la diferència observada (força de l'associació) i la significació estadística.

Els assaigs clínics es fan en poblacions necessàriament seleccionades, que no són representatives de la variabilitat de les persones que després rebran el fàrmac o la vacuna.

Durant més de vint anys s'han equiparat els resultats dels assaigs clínics a «evidència» (és evident allò que és «clar a la visió, clar a l'enteniment, talment que no pot donar lloc a dubtes»), una paraula d'origen industrial que la medicina, per la seva naturalesa, hauria d'evitar. Els resultats dels estudis observacionals han estat considerats secundaris, o merament indicatius. Efectivament, els assaigs clínics mesuren l'eficàcia de les intervencions sanitàries, és a dir, la diferència entre aplicar o no aplicar la intervenció en qüestió.

No obstant, els estudis observacionals donen informació sobre la pràctica real, és a dir, sobre l'efectivitat de les intervencions. Els participants en els assaigs clínics sobre les noves vacunes no vivien en residències, però les primeres persones que les van rebre vivien en residències. Als assaigs clínics no hi havia hagut cap participant de més de 85 anys, però es va començar a vacunar persones de 80 i de 90 anys. Quan es va començar la vacunació, vàrem entrar en un gran experiment global, ple d'incerteses. I de moment està anant bé, excepte que, com era d'esperar, es detecten efectes no desitjats de baixa incidència, que tenien poques probabilitats de ser identificats en els assaigs clínics.

Són els estudis observacionals realitzats en els països més avançats en la vacunació (per ex., Israel) (Dagan *et al.*, 2021), els que ens informen ja no sobre l'eficàcia de la vacuna (o capacitat d'evitar la malaltia greu en els participants

d'un assaig clínic), sinó la mateixa efectivitat de la vacunació (o capacitat d'evitar la mortalitat per COVID) en la societat real, amb els seus inevitables errors, contratemps, canvis d'interval de temps entre dosis, etc.

D'altra banda, el seguiment de la seguretat de les vacunes ha posat de manifest les deficiències de la farmacovigilància a la Unió Europea. L'Agència Europea de Medicaments (EMA) ha reaccionat tard i de manera paquidèrmica i insuficient davant els senyals d'efectes no desitjats que han anat sorgint, i les seves vacil·lacions no han ajudat les autoritats dels estats membres a orientar la campanya de vacunació segons els resultats obtinguts. Ha prevalgut la burocràcia per sobre de la ciència i el sentit comú. A més, s'ha fet evident que la legislació europea sobre farmacovigilància,² basada en la notificació voluntària i en plans de gestió de riscos desenvolupats per les companyies, està més concebuda per protegir les companyies que per protegir els ciutadans.

3. MEDICAMENTS ESSENCIALS I PATENTS SOBRE MEDICAMENTS

El ràpid desenvolupament de vacunes de la COVID ha estat una fita remarkable i un triomf de la ciència. Ara mateix, les vacunes són l'únic mitjà reconegudament eficaç disponible per aturar l'epidèmia. Són medicaments essencials, segons la definició de l'OMS, «els que cobreixen les necessitats prioritàries d'atenció a la salut de la població [...] atenent a la prevalença de les malalties i a la seva seguretat, eficàcia i cost-eficàcia comparativa». Essencials, perquè són necessaris per garantir el dret a l'atenció de la salut. Essencials, per garantir un dret humà fonamental. Han de ser considerats béns públics universals.

La pandèmia també ha posat en relleu la greu inequitat global. Segons l'OMS, fins al febrer de 2021 deu països rics havien acaparat un 75% de les vacunes. Uns 130 països, on viuen més de 2.500 milions de persones, no n'havien rebut cap. Els països rics aporten finançament a Covax, el mecanisme creat per garantir un accés global a les vacunes, però alhora acaparen les vacunes.

Les vacunes han estat desenvolupades sobre la base de resultats d'investigació bàsica finançats majoritàriament amb fons públics. Els seus ràpids desenvolupament i manufactura han estat possibles mercès a les injeccions de milers de milions d'euros del pressupost públic, i a una expectativa de mercat garantida, que pot tenir continuïtat si en el futur cal repetir anualment la vacunació massiva

2. «Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano». *Diario Oficial de la Unión europea*, L348/74 348/99 (31 de desembre de 2010) [en línia]: <<https://www.boe.es/doue/2010/348/L00074-00099.pdf>>

contra la COVID. Com és possible que en una situació de pandèmia global les seves patents siguin propietat de les companyies fabricants de vacunes?

La pandèmia ha posat dolorosament de manifest la injustícia del sistema de patents sobre medicaments i vacunes, especialment si són considerats essencials. Després d'aportar milers de milions d'euros a diverses empreses per al desenvolupament de vacunes contra la COVID, la Comissió Europea ha entrat en opaques negociacions de compra: no s'han fet públics els contractes malgrat les demandes del Parlament, no s'ha informat sobre preus, clàusules de responsabilitat, terminis de lliurament ni altres qüestions que necessiten transparència. Els governs han estat capaços d'imposar restriccions inèdites de les llibertats de la ciutadania, però no ho han estat de fixar cap regla a les companyies farmacèutiques.

Com ha manifestat l'Assemblea Parlamentària del Consell d'Europa (Council of Europe Parliamentary Assembly, 2015), els interessos del mercat marquen l'agenda de la recerca mèdica, de la pràctica de la medicina i dels sistemes sanitaris. La pandèmia ha posat ben clarament de manifest que les estructures de regulació de la recerca i dels medicaments i les vacunes de la Unió Europea estan més pensades per regular (i protegir) el mercat que per a la protecció de la salut pública. Som encara a temps de promoure una recerca basada en els principis de la beneficència i la justícia, orientada als problemes de salut de la gent. Som encara a temps de cooperar en comptes de competir en recerca, i de compartir les eines tecnològiques eficaces contra la COVID amb el conjunt de la humanitat.

BIBLIOGRAFIA

- Council of Europe Parliamentary Assembly (2015). Resolution 2071 «Public health and the interests of the pharmaceutical industry: how to guarantee the primacy of public health interests?» [en línia]: <<http://assembly.coe.int/nw/xml/XRef/Xref-XML2HTML-en.asp?fileid=22154&lang=en>>
- DAGAN, N.; BARDA, N.; KEPTEN, E.; MIRON, O.; PERCHIK, S.; KATZ, M. A.; HERNAN, M. A.; LIPSITCH, M.; REIS, B.; BALICER, R. D. (2021). «BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting». *N Engl J Med* 384, p. 1412-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2101765.
- LAPORTE J.-R.; HEALY, D. (2020). «In the midst of the sars-cov-2 pandemic, caution is needed with commonly used drugs that increase the risk of pneumonia» (2 abril). [en línia]: <<https://rxisk.org/medications-compromising-covid-infections/>>
- MCKEIGUE, P. M.; KENNEDY, S.; WEIR, A.; BISHOP, J.; MCGURNAGHAN, S. J.; MCALLISTER, D.; ROBERTSON, C.; WOOD, R.; LONE, N. J.; MURRAY, J.; CAPARROTTA, T. M.; SMITH-PALMER, A.; GOLDBERG, D.; MCMENAMIN, J.;

GUTHRIE, B.; HUTCHINSON, S.; COLHOUN, H. M., ON BEHALF OF PUBLIC HEALTH SCOTLAND COVID-19 HEALTH PROTECTION STUDY GROUP (2021). «Relation of severe COVID-19 to polypharmacy and prescribing of psychotropic drugs: the REACT-SCOT case-control study». *BMC Medicine* 19, p. 51 [en línia]: <<https://doi.org/10.1186/s12916-021-01907-8>>