



Comprendamos el debate en torno al PAVE 100: Una herramienta para los grupos de tareas que trabajan en la prevención del VIH 9 de mayo de 2008

¿Qué son la PAVE y el PAVE 100?

La Asociación para la Evaluación de Vacunas contra el SIDA (PAVE, www.hivpave.org) es una agrupación de organismos gubernamentales de EE. UU. y organizaciones patrocinadas con fondos del gobierno de EE. UU. que participan en el desarrollo y la evaluación de vacunas contra el SIDA.*

PAVE 100 es el nombre de un ensayo de eficacia propuesto para una combinación de vacunas contra el SIDA desarrollada por el Centro de Investigación de Vacunas (VRC) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). La estrategia que se probará en el PAVE 100 es una combinación de “sensibilización-refuerzo” de dos vacunas administradas en esta secuencia: tres vacunas de sensibilización de ADN (administradas en las semanas 1, 4 y 8), seguidas de un solo refuerzo con vector de adenovirus tipo 5 recombinante (rAd5) administrado a los 6 meses de iniciarse la participación.

El cronograma del PAVE 100 originalmente establecía comenzar los análisis para inclusión de participantes en los EE. UU. en septiembre de 2007 y luego extenderse a nivel internacional. Fue pospuesto después de la comunicación de los datos del estudio de vacunas STEP, que probó una vacuna experimental

diferente con vector de Ad5. Este documento brinda información de referencia sobre el protocolo PAVE 100 original, explica por qué se pospuso la prueba y describe algunas de las consideraciones originadas en conversaciones sobre cómo podría avanzar la prueba después de ser rediseñada.

¿Qué es un vector?

Un vector se utiliza para transportar los componentes de una vacuna hacia el interior del organismo y presentarlos ante células inmunes de un modo en el que induce una fuerte respuesta. Con frecuencia se emplean virus desactivados como vectores. El estudio STEP utilizó una forma de adenovirus de serotipo 5 (Ad5), que es un virus que provoca resfríos.

* Los socios de la PAVE son: los Institutos Nacionales de Salud y su Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID), División de SIDA (DAIDS), Centro Dale y Betty Bumpers del NIAID para la Investigación de Vacunas (VRC), Red de Ensayos con Vacunas Contra el SIDA financiada por el DAIDS (HVTN), Oficina de Investigación del SIDA (OAR) de los Institutos Nacionales de Salud y Subcomisión de Investigación de Vacunas contra el SIDA del NIAID; Organismo de los EE. UU. para el Desarrollo Internacional (USAID), Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y el Programa de Investigación del VIH de las Fuerzas Armadas de EE. UU. (USMHRP) del Departamento de Defensa (DoD). La Iniciativa Internacional para la Vacuna contra el SIDA (IAVI) es un miembro afiliado a la PAVE.

¿Cuál era el diseño original del PAVE 100?

Tal como estaba diseñado originalmente, el PAVE 100 preveía la participación de 8.500 personas: 3.000 participantes del este de África, 2.500 participantes del sur de África y 3.000 participantes del continente americano y el Caribe. El estudio estaba diseñado como un ensayo de prueba de concepto que generaría una respuesta inicial sobre la eficacia del producto. Si se obtiene un resultado positivo en un ensayo de prueba de concepto, la vacuna experimental puede estudiarse en ensayos ampliados.

El PAVE 100 estaba diseñado originalmente para responder a dos preguntas:

- ¿Esta vacuna previene la infección?
- ¿La vacuna reduce los niveles de carga viral en receptores de la vacuna que se infectan con VIH, en comparación con receptores de placebo que se infectan con VIH?[†]

¿Por qué se pospuso el PAVE 100?

El PAVE 100 fue pospuesto a causa del anuncio del 21 de septiembre de 2007 de que el Consejo de Vigilancia de Datos y Seguridad (DSMB) para el estudio STEP de la vacuna experimental de Merck contra el SIDA (conocida como MRK-Ad5) había recomendado detener la vacunación.

Este anuncio inesperado siguió a la observación provisional planificada del DSMB de los datos correspondientes a los primeros 1.500 voluntarios en el estudio STEP, los cuales indicaron que según la cantidad de infecciones y el nivel de carga viral en receptores de la vacuna y del placebo, no había posibilidades de que la vacuna demostrara eficacia. Esto se conoce como un descubrimiento de *futilidad*.

El mismo conjunto de datos mostró además una tendencia hacia una mayor cantidad de infecciones en el grupo vacunado en comparación con el grupo que recibió placebo en el ensayo.

¿Qué son la inmunidad preexistente y los individuos seropositivos?

Cuando nos exponemos a agentes que provocan enfermedades, como el virus de la varicela o del sarampión, nuestro cuerpo induce respuestas inmunitarias para ayudar a combatir la infección. Incluso después de empezar a sentirnos bien, nuestro cuerpo conserva algunas de esas respuestas inmunitarias para combatir la infección si regresa eventualmente. Algunas personas han estado expuestas de manera natural al Ad5 en su forma activa y tienen respuestas inmunitarias contra el virus antes de recibir la vacuna con vector Ad5. Estos individuos tienen inmunidad preexistente al Ad5. Los anticuerpos contra el Ad5 pueden detectarse en análisis de sangre, que arrojan una lectura “positiva” si la persona ha estado expuesta al Ad5 con anterioridad. Estos voluntarios son seropositivos al Ad5.

[†] El PAVE 100 original fue diseñado para detectar una reducción de 0,4 log₁₀ en el nivel de carga viral en vacunas, en comparación con receptores de placebo.

Después de la recomendación inicial del DSMB, los análisis adicionales de los datos de los 3.000 voluntarios señalaron que se mantenía presente la tendencia hacia un riesgo incrementado de infección con VIH en receptores de la vacuna. Esta tendencia solamente se observó en voluntarios vacunados que habían estado expuestos previamente al virus del resfrío Ad5. Estos voluntarios tenían inmunidad preexistente al tipo de adenovirus utilizado (en una forma inactiva) en la vacuna.

Todos estos análisis de datos se realizaron *post-hoc*. Esto quiere decir que dieron lugar a preguntas que el estudio no había previsto formular. La cantidad de voluntarios incluidos en análisis retrospectivos del STEP fue relativamente pequeña. Por esta razón, los datos de esos análisis se caracterizan como “tendencias” y tienen utilidad estadística limitada. Hecha esta salvedad, las tendencias que aquí describimos han ayudado en todos los análisis de datos del STEP.

Es importante aclarar que la vacuna MRK-Ad5 no provocó ni puede provocar una infección de VIH. Tampoco puede hacerlo la combinación de vacunas del VRC.

Al igual que la MRK-Ad5, la estrategia del VRC incluye una vacuna experimental con vector de rAd5 recombinante. Existen diferencias entre las vacunas experimentales y sus vectores. Sin embargo, parecía importante no comenzar el PAVE 100 sino hasta haber evaluado el descubrimiento de futilidad y de un posible efecto de la vacuna en la susceptibilidad al VIH en el estudio STEP.

¿Qué dicen los datos del STEP sobre la circuncisión y qué implicancia tienen para el PAVE?

Los análisis de datos adicionales de voluntarios del STEP demostraron que el riesgo de contraer el VIH era mayor entre hombres seropositivos al Ad5 no circuncidados que recibieron la vacuna en comparación con hombres seropositivos al Ad5 no circuncidados que recibieron el placebo. Los hombres seronegativos al Ad5 circuncidados en el grupo que recibió la vacuna y el grupo que recibió placebo presentaron las mismas tasas de infección con VIH.

¿Qué características tendría un ensayo PAVE 100 rediseñado?

La propuesta para el PAVE 100 está evolucionando y este documento se actualizará de manera periódica para describir los avances más recientes. Al momento de esta versión, el estudio rediseñado propuesto, conocido como PAVE 100A, consiste en efectuar un ensayo con 2.400 hombres en el continente americano, seronegativos al Ad5 y circuncidados, que mantengan relaciones sexuales con hombres. Éste era el grupo de receptores de la vacuna que no estaban en riesgo mayor de contraer el VIH en el ensayo STEP, de modo que estos criterios (seronegativos al Ad5 y circuncidados) se aplicarían en el PAVE 100 como precaución de seguridad.

Se ha tratado además la idea de realizar un ensayo, también con la estrategia del VRC, en hombres y mujeres heterosexuales de África. Casi con seguridad, se aplicarían los mismos criterios de participación (hombres seronegativos al Ad5 y circuncidados, mujeres seronegativas al Ad5). Al momento de esta publicación, el ensayo PAVE 100A en América era el único estudio de la estrategia del VRC programado que sería tratado en una reunión de la Subcomisión de Investigación de Vacunas Contra el SIDA de los NIH el 30 de mayo de 2008.

¿Qué hay acerca de las mujeres voluntarias de alto riesgo del continente americano?

Al momento en el que se detuvieron las vacunas del STEP, había solamente una infección entre 1.150 mujeres que participaron en el estudio. Esto no se debía a que las mujeres estuvieran protegidas por la vacuna. Había tasas muy bajas de VIH tanto en el grupo vacunado como en el grupo con placebo. Tampoco se debía a que las mujeres no participaran en prácticas de riesgo. Las participantes informaron haber tenido relaciones sexuales con diferentes hombres sin usar preservativo y aunque las prácticas de riesgo disminuyeron durante el ensayo, hubo una tasa alta de embarazos e infecciones de transmisión sexual entre estas mujeres. Los investigadores necesitan comprender mejor cómo convencer y hacer participar a mujeres en otro ensayo de eficacia en América. Es necesario responder a estas cuestiones antes de inscribir a mujeres de alto riesgo de los EE. UU. en otro ensayo de eficacia. A causa de la baja incidencia en voluntarias estadounidenses en el estudio STEP, el PAVE 100 rediseñado no incluirá a mujeres, a pesar de que esos grupos formaban parte del protocolo original.

¿Qué hay acerca de los centros y las comunidades de África?

El protocolo original del PAVE 100 requería la participación de poblaciones heterosexuales de varios centros de estudios clínicos de África. Actualmente, el PAVE 100A rediseñado propuesto no la requiere. Existen tasas altas de individuos seropositivos al Ad5 en muchas partes del este y sur de África. A causa de estas altas tasas, que en muchos casos superan el 80 ó 90%, debería excluirse a algunos voluntarios que de otro modo podrían participar del ensayo PAVE 100B rediseñado. Si bien la atención se concentra actualmente en el PAVE 100A, hay conversaciones en curso sobre el diseño y la realización de un ensayo adicional con la estrategia del VRC en África.

¿Es seguro someter a prueba otra vacuna experimental que utilice un vector de Ad5?

La realidad es que no se puede brindar garantía absoluta de seguridad con respecto a ningún medicamento, vacuna ni microbiciida que se emplee en un ensayo de gran escala. Pueden presentarse efectos secundarios poco frecuentes o imprevistos que solamente aparecen después de la administración por tiempo prolongado o cuando el producto ha sido utilizado por una gran cantidad de personas. Sin embargo, cada vacuna experimental que se administra a seres humanos ha sido sometida a muchas pruebas de seguridad y se considera segura en función de la información fidedigna disponible. Los criterios propuestos para la participación en el estudio PAVE 100 constituyen una respuesta crítica a las preocupaciones por la seguridad originadas en la observación de los datos del STEP. También es importante recordar que la estrategia del PAVE 100 es diferente a la de la vacuna MRK-Ad5 (Léase más abajo). Puede no tener un efecto en la susceptibilidad a la infección con VIH como parece haberse dado en el STEP, pero es una posibilidad. Sin embargo, para el PAVE 100 rediseñado se tomarán todas las precauciones posibles.

¿Cuál es la diferencia entre el producto y la estrategia del VRC que podrían someterse a prueba en el PAVE 100 en comparación con el producto y la estrategia (MRK-Ad5) sometidos a prueba en el ensayo STEP?

A continuación se expone un resumen de algunas diferencias clave:

- La estrategia del VRC utiliza sensibilización de ADN (tres vacunas) y un solo refuerzo de Ad5. La estrategia de Merck comprendía tres dosis de MRK-Ad5. Pruebas anteriores han demostrado que una estrategia combinada de sensibilización-refuerzo puede generar respuestas inmunitarias diferentes y en algunos casos más potentes que un solo componente de una estrategia.
- El vector Ad5 en el producto del VRC contiene más supresiones, en comparación con el producto de Merck. Los vectores virales utilizados en las vacunas (entre ellas, las vacunas contra el SIDA) se desactivan para que no provoquen malestares ni enfermedades en las personas. Esto implica eliminar segmentos del código genético viral para que no pueda hacer copias de sí mismo ni producir ciertas proteínas. Esto, a su vez, afecta las respuestas inmunitarias que el cuerpo produce ante el vector. No se sabe mucho acerca de la relevancia inmunológica de las supresiones en el vector Ad5 del VRC en comparación con el vector Ad5 utilizado en la vacuna experimental de Merck.
- La estrategia del VRC contiene genes *env* de varias ramas o subtipos de genes de VIH (A, B y C), además de genes *gag*, *pol* y *nef* de la Rama B. La vacuna de Merck contenía genes de la Rama B *gag*, *pol* y *nef*. Existen varias ramas o subtipos de VIH en circulación en todo el mundo, y una vacuna global eficaz tendrá que brindar protección contra varios subtipos. El hecho de que la vacuna MRK-Ad5 fuera de la rama B y la estrategia del VRC abarcara varias ramas muy probablemente no tenga efecto en la seguridad.

Los científicos que desarrollaron la estrategia del VRC también enfatizan que genera células T polifuncionales (las cuales secretan diversas citoquinas, o moléculas que transmiten señales, que son esenciales para la actividad de las células T en el control de infecciones: Il-2, interferón gamma y TNF alfa) y células T de memoria, que según se cree son componentes clave de una respuesta inmunitaria eficiente basada en células T.

La funcionalidad de las células T se mide en pruebas de laboratorio conocidas también como “ensayos”. En el contexto de los estudios de vacunas contra el SIDA, algunos de estos ensayos se concentran en respuestas inmunitarias inducidas mediante vacunas para ver qué tipos de sustancias son secretadas por las células. Las estrategias MRK-Ad5 y VRC no han sido sometidas a pruebas en comparaciones simultáneas. Esto significa que no es posible establecer cómo se comparan de manera directa. Podemos comparar los resultados que provienen de cada estudio de las vacunas experimentales, pero las comparaciones son más sólidas cuando los datos se basan en estudios simultáneos que utilizan las mismas técnicas en el mismo momento. Los datos que se han presentado hasta ahora sugieren que la estrategia del VRC induce respuestas inmunitarias diferentes de las inducidas por la vacuna MRK-Ad5. Es difícil establecer si son lo suficientemente diferentes.

También hay diferencias en los datos disponibles de las dos estrategias a partir de estudios en primates no humanos. Para comprender estas diferencias, es útil tener conocimientos previos sobre cómo se utilizan experimentos en primates no humanos (monos) para evaluar vacunas. Muchas especies de monos son huéspedes naturales del virus de la inmunodeficiencia símica (VIS), de modo que no se enferman con los tipos de VIS que circulan en estado salvaje. Los científicos trabajan con unas pocas especies de monos que son susceptibles y utilizan cepas de virus de provocación para infectarlos en experimentos. Estas cepas de provocación de VIS fueron desarrolladas para inducir efectos inmunológicos y virales (disminución de la cantidad de células CD4 y gran reproducción viral) similares a los observados en humanos con VIH. Ellos inducen estos efectos durante un período comprimido, en comparación con el curso del progreso de la enfermedad en seres humanos. Dos familias principales de provocación son el VIS y el VIHS. El VIHS provoca un colapso menos agudo del sistema inmunitario en comparación con el VIS. El VIHS fue desarrollado originalmente para utilizarse en experimentos de provocación que sometían a prueba vacunas que inducían anticuerpos contra la envoltura viral. El VIS provoca una enfermedad más grave en comparación con el VIHS y se considera la técnica de provocación más rigurosa. Cuando se estaba evaluando la vacuna MRK-Ad5, ambas cepas eran de uso común en estudios de vacunas preclínicas, ya fuera que se usaran o no anticuerpos a la envoltura del VIH como parte de la evaluación.

Al observar las dos vacunas experimentales, la principal diferencia que se encuentra en los grupos de datos disponibles al público es que la estrategia del VRC mostraba cierto beneficio para los monos que recibían una provocación más rigurosa con VIS, mientras que la MRK-Ad5 no lo mostraba. La vacuna experimental MRK-Ad5 demostró un control de largo plazo del virus después de una provocación con VIHS, pero no mostró eficacia en un modelo de provocación con VIS. Los monos vacunados con la estrategia del VRC y con provocación mediante VIS también presentaron una tasa menor de mortalidad en comparación con los que recibieron placebo. El hecho de que la estrategia del VRC sí demostrara cierto beneficio en los experimentos con provocación mediante VIS mientras que la MRK-Ad5 no lo hiciera se ha mencionado como otro argumento para seguir evaluando el régimen del VRC. Ninguna vacuna experimental mostró evidencias de poder prevenir la infección.

¿Qué se puede aprender del PAVE 100 y qué sucederá a continuación?

El protocolo está aún en proceso de diseño. El principal criterio de valoración para el PAVE rediseñado es el nivel de carga viral. El ensayo intentará establecer si la estrategia reduce el nivel de carga viral en receptores de la vacuna. Posiblemente ofrezca respuestas a estas preguntas con respecto a hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres. El estudio probablemente será de menor escala que el diseño del estudio original. La escala afecta la utilidad estadística del estudio para detectar efectos relacionados con la vacuna. En este caso, un ensayo de pequeña escala podrá detectar efectos de la vacuna entre moderados y significativos en el nivel de carga viral o riesgo de infección.

Aun si la estrategia de vacunación del PAVE 100 demuestra beneficios en esta población restringida (hombres seronegativos al Ad5, circuncidados, de América, que mantienen relaciones sexuales con hombres), es muy probable que no sea extendida hacia ensayos de mayor escala con miras a obtener una licencia. En función de la información actual obtenida del estudio STEP, se cree que muchas personas de todo el mundo con inmunidad al Ad5 preexistente no podrían recibir una vacuna de tal naturaleza. Sin embargo, si existe un beneficio en la estrategia evaluada

en el PAVE 100, los científicos podrán trabajar para desarrollar vacunas experimentales alternativas, con diferentes perfiles, con la intención de lograr los mismos efectos sin usar un vector Ad5. Este trabajo ya está en marcha.

Dicho de otra manera, el objetivo general del ensayo no será el de obtener respuestas sobre un producto que podría avanzar hacia ensayos adicionales, sino responder si se puede obtener algún beneficio de esta estrategia de vacunación que pueda contribuir al diseño de vacunas futuras. En este sentido, el PAVE 100 es lo que se llama un estudio clínico de investigación: formula preguntas sobre la eficacia de una vacuna pero no está destinado directamente al desarrollo del producto.

¿Cuáles son algunas de las cuestiones clave que las comunidades deben comprender?

Es fundamental que las comunidades comprendan algunas de las cuestiones más importantes relacionadas con la decisión sobre proceder o no con el PAVE 100. Existen temáticas complejas que no se han resuelto en la comunidad científica y muchas de ellas no se resolverán antes de que se tome una decisión sobre el PAVE 100. Las comunidades a las que se pide participación o apoyo para el PAVE 100 deberán entender algunos de los aspectos desconocidos que se relacionan con el ensayo para poder tomar decisiones fundadas. Esos aspectos incluyen cuestiones que pueden clasificarse en las siguientes categorías:

- 1) Seguridad
- 2) Méritos científicos
- 3) Factibilidad
- 4) Desarrollo y aceptabilidad del producto

Seguridad: ¿Limitar la población de voluntarios del PAVE 100 a individuos seronegativos al Ad5 respondería a las inquietudes sobre seguridad originadas en el STEP? ¿Existen otras consideraciones en el diseño del protocolo que puedan disminuir los posibles riesgos para los participantes del ensayo?

En el STEP, no hubo mejoras en los receptores de vacuna que eran seronegativos al Ad. Entonces, es válido afirmar que limitar la población del PAVE 100 a voluntarios seronegativos al Ad5 reduciría, o incluso eliminaría, cualquier riesgo potencial de vacunación que pudiera estar relacionado con el vector Ad5 del VRC. (Si bien nadie sabe si el mismo problema de seguridad observado en la vacuna MRK-Ad5 aparecería en el ensayo del VRC si éste incluyera a voluntarios seropositivos al Ad5, los patrocinadores del ensayo, quienes se comprometen con la seguridad de los participantes, no están dispuestos a asumir ese riesgo.) Es posible que la condición de seropositivo o seronegativo al Ad5 sea realmente un indicador de algún otro factor que aún no ha sido identificado, el cual podría ser la verdadera causa subyacente de la tendencia hacia una mayor susceptibilidad a la infección con VIH observada en algunos voluntarios del STEP. No será posible responder esta pregunta antes de lanzar un PAVE 100 rediseñado, y los ensayos procederían con un estricto control independiente de los datos disponibles para garantizar la identificación de cualquier potencial problema de seguridad con la máxima anticipación posible.

Méritos científicos: Suponiendo que es segura, ¿la estrategia del VRC es suficientemente diferente de la MRK-Ad5 para justificar un estudio de eficacia de prueba de concepto?

Como lo hemos resumido anteriormente, existen cuestionamientos en cuanto a las diferencias entre la vacuna MRK-Ad5 y la combinación del VRC en términos de sus respuestas inmunitarias. Por el momento, no sabemos si estas distinciones serán equivalentes a diferencias reales en términos de eficacia. No podemos saber con anticipación en qué se diferenciarán las vacunas experimentales en materia de eficacia hasta que exista una correlación de protección, que es un indicador inmunitario cuantificable que predice la protección de la vacuna. En vacunas sometidas a pruebas, por ejemplo, los niveles de anticuerpos inducidos por vacunación medidos en la sangre pueden proporcionar una indicación confiable de eficacia. No existe un indicador de ese tipo en las vacunas contra el SIDA. La única manera de encontrar un indicador consistirá en observar respuestas inmunitarias a una vacuna experimental que muestre cierto nivel de eficacia en un ensayo clínico, una vez que se identifique alguno. Ésa no sería la “prueba definitiva” para determinar si una vacuna experimental con células T puede proporcionar beneficios.

Factibilidad: ¿Puede realizarse este ensayo a su debido tiempo? ¿Se lo aprobará en revisiones éticas y legales? Incluir solamente voluntarios seronegativos al Ad5 para un estudio en poblaciones con alta prevalencia de seropositivos al Ad5 tendría como resultado una proporción alta entre análisis para inclusión y participación, lo cual aumentaría los costos y la duración del ensayo. ¿Sería éste el mejor uso de recursos financieros y humanos limitados y de los recursos igualmente valiosos de la comunidad y el apoyo político en países y comunidades donde podría tener lugar el ensayo?

A diferencia de lo que sucede con las cuestiones científicas, se puede llegar a un consenso en cuanto a estas cuestiones si se las trata en un proceso que aúne las propuestas y opiniones de las partes interesadas de las comunidades, los países y las regiones donde podrían efectuarse los ensayos. Aun si la Subcomisión de Investigación de Vacunas Contra el SIDA y los colaboradores del PAVE deciden proceder con el ensayo, el protocolo deberá ser revisado por consejos éticos y legales independientes en las instituciones que participen en la implementación del ensayo. Deberán solicitarse opiniones de la comunidad en cuanto a inquietudes, preguntas y prioridades específicas con suficiente anticipación para poder efectuar cambios en el protocolo según corresponda.

Desarrollo y aceptabilidad del producto: ¿Cuáles son las implicaciones de estudiar una vacuna experimental que casi con seguridad no avanzará hacia los ensayos para obtención de licencia a causa de los posibles problemas de seguridad y la alta prevalencia global de inmunidad al Ad5? Ante la falta de un procedimiento de desarrollo del producto, ¿cuál es el siguiente paso si hay un resultado positivo? ¿Cuál podría ser el efecto del fracaso de un ensayo en los donantes, los centros de ensayos, las comunidades y los dirigentes políticos?

Un ensayo PAVE 100 pondría a prueba la estrategia del VRC. Si mostrara un beneficio, los científicos observarían los tipos de respuestas inmunitarias que indujo para ayudar a comprender y orientar el desarrollo de métodos alternativos -sin el uso de Ad5- que pudieran inducir estas respuestas o producir mejoras en ellas. Un resultado positivo muy probablemente daría lugar a investigaciones adicionales sobre el diseño de vacunas pero no conduciría a un ensayo de confirmación de eficacia con la misma vacuna experimental. Dado este contexto, el mejor camino por seguir consiste en efectuar un rápido ensayo que brinde una respuesta clara. Esto podría hacerse con una sola población, por ejemplo hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres. Pero los resultados se aplicarían solamente a una pequeña parte de la población. No serían aplicables a heterosexuales, por ejemplo. Las comunidades necesitan comprender los posibles pasos posteriores a un resultado positivo en un ensayo PAVE.

¿Cuáles son las ventajas y las desventajas de hacer el ensayo PAVE 100 de la vacuna experimental del VRC?

Ventajas: Un PAVE 100 rediseñado arrojaría información sobre una vacuna experimental que utiliza un régimen de sensibilización-refuerzo e induce un tipo de respuesta de células T diferente de la que se midió en la MRK-Ad5. Podría aportar información sobre los correlatos de protección y también podría servir para mejorar nuestra comprensión sobre el mecanismo responsable de los resultados del STEP. Esta información a su vez significaría un aporte al conjunto de conocimientos disponibles para los investigadores de vacunas contra el SIDA y podría orientar investigaciones y el desarrollo de vacunas futuras. En ese sentido, sería otro paso en el continuo proceso de búsqueda de una vacuna contra el SIDA.

Desventajas: No existe un procedimiento claro para el desarrollo del producto *para esta estrategia* y se solicitaría a las comunidades que participaran en un estudio con una vacuna experimental que no se propondría para obtener licencia. Hasta el momento, no se han recabado opiniones sistemáticas de las comunidades que participarían en los ensayos. Se ignora si esas comunidades aceptarían un estudio de concepto de prueba cuya vacuna experimental no avanzara hacia estudios de eficacia de mayor escala para brindar beneficios directos a la población general.

¿AVAC apoya la realización del PAVE 100?

Sí, pero con algunas condiciones. En este punto, opinamos que tiene sus méritos un ensayo PAVE 100 que proporcione una respuesta relativamente rápida y clara sobre si existen o no beneficios en una vacuna experimental del VRC para la protección contra la infección o para la reducción del nivel de carga viral. Al mismo tiempo, las opiniones comunitarias sobre este ensayo han sido insuficientes. Nosotros -y los investigadores de este campo- necesitamos esos aportes antes de tomar decisiones definitivas. Las comunidades en las que podría llevarse a cabo un PAVE rediseñado deben plantearse preguntas importantes como:

- ¿Es aceptable para las comunidades un ensayo en el que se somete a prueba una vacuna experimental que casi con seguridad no avanzará hacia estudios para la obtención de una licencia?
- ¿Cuáles son las reacciones de las comunidades ante un ensayo cuyos criterios de exclusión (personas seropositivas al Ad5 y, posiblemente, hombres circuncidados) harán que los resultados sean difíciles de aplicar al público general?
- ¿Qué sienten las comunidades que fueron invitadas a participar en el STEP acerca de que posiblemente se las convoque para el PAVE 100?
- ¿Se sienten cómodas las comunidades con un ensayo que involucraría a hombres circuncidados seronegativos al Ad5 y que sometería a prueba un producto con un vector Ad5?

AVAC considera además que el PAVE 100 no brindará una respuesta definitiva sobre los beneficios de las vacunas con células T. Si el PAVE 100 progresa, deberá ser en el contexto de una secuencia extendida de estudios de pequeña escala que busquen respuestas a preguntas fundamentales sobre inmunología de células T, optimización de vectores y antígenos, genética de células huésped y otras cuestiones. Los colaboradores del PAVE 100 no son responsables de realizar todos estos estudios. Pero es absolutamente necesario que los mensajes sobre las vacunas con células T -y el campo más amplio de la investigación de vacunas contra el SIDA- controlen las expectativas y sitúen al PAVE 100 en el contexto de estos esfuerzos en pos de la investigación.

Para obtener más información sobre el ensayo PAVE 100 y otros datos relacionados, visite www.avac.org/pave.htm.

Fundada en 1995, la Coalición de Defensa de la Vacuna contra el SIDA (*AIDS Vaccine Advocacy Coalition*, AVAC) es una organización sin fines de lucro dirigida a la comunidad y los consumidores que utiliza la educación pública, el análisis de políticas, la movilización comunitaria y la promoción como medios para fomentar el desarrollo ético y la distribución global de vacunas contra el SIDA y otras opciones para la prevención del VIH.