



2 de Diciembre de 2020

Documento en proceso de Consulta Pública - Versión abierta a comentarios hasta 18/12/2020

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Informe de Respuesta Rápida Nº 814

RESUMEN

La pandemia de COVID-19 ha generado un gran impacto en términos sanitarios, económicos, políticos y sociales en todo el mundo. Hasta este el momento no existe tratamiento curativo y los esfuerzos se han concentrado en frenar la propagación de la enfermedad y de esta forma mitigar el daño. La inmunidad de la población a través de la vacunación se plantea como la estrategia más racional para frenar la transmisión del SARS-CoV-2. Alrededor del mundo cientos de grupos de investigación han emprendido el desarrollo de vacunas con este objetivo. Se describen las características que idealmente debería tener la vacunación contra la COVID-19. Además, se describen las diferentes tecnologías, muchas de ellas novedosas, utilizadas en el desarrollo de estas vacunas y se resumen en tablas aquellas que se encuentran en fases avanzadas de investigación clínica. Finalmente, se describen para aquellas vacunas que los hayan presentado, los datos preliminares de eficacia y seguridad a partir de la recopilación de comunicaciones oficiales. En el presente documento se recopila información proveniente de artículos científicos revisados por pares, artículos no revisados por pares, informes de diferentes plataformas de rastreo del desarrollo de vacunas y comunicaciones oficiales por parte de las empresas o institutos de investigación que lideran los ensayos de las potenciales vacunas en estudio.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Perelli L, García Martí S, Alfie V, Klappenbach R, Pichon-Riviere A, Bardach A, Ciapponi A, Alcaraz A, Augustovski F. Vacunas contra la COVID-19. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 814, Buenos Aires, Argentina. 2 de diciembre de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

Vacunas contra la COVID-19

Contenido

	RESUMEN	1
	Introducción	3
	Objetivos	3
	Métodos	4
	Características que debería tener la vacunación para COVID-19	4
	Tabla1. Fases en el desarrollo la vacuna	5
	Características de las vacunas desarrolladas contra COVID-19	5
	Tabla 2. Vacunas COVID-19 en ensayos de Fase 3	8
	Tabla 3. Características y estado actual de los ensayos clínicos de las vacunas en Fase 310	0
	Vacunas Con Datos De Eficacia Clínica en estudios de Fase 3	2
	Gam-Covid-Vac o SPUTNIK V1	2
	Pfizer y BioNTech	
	Moderna (ARNm-1273)	3
	Astra Zeneca- Oxford (AZD1222 o ChAdOx1)14	4
	Anexo I. Estrategia de búsqueda1	6
	BIBLIOGRAFÍA	7
•	OCUME!	

Introducción

La pandemia de COVID-19 está afectando a miles de millones de personas en todo el mundo. Hasta la actualidad a nivel mundial se registraron ya más de 58 millones de casos y 1 millón 390 mil muertes y en nuestro país ya se han acumulado más de 1,3 millones de casos y más de 37 mil muertes.¹ El patógeno causante, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2 o SC2), pertenece a una familia de betacoronavirus que son virus de ARN de cadena única envueltos y que infectan a mamíferos.²

Existen variaciones considerables en los diferentes países en cuanto a la epidemiología de COVID-19, sus métodos de evaluación y rastreo, las estrategias terapéuticas y de gestión de los pacientes y de las herramientas preventivas. La tasa de letalidad de COVID-19 muestra una fuerte correlación con la edad, la presencia de comorbilidades y el status inmunológico de los pacientes. Los ancianos y las personas con comorbilidades como hipertensión, dislipemias, antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad hepática o renal crónica, o pacientes inmunocomprometidos es más probable que presenten formas graves de la enfermedad y tasas de mortalidad más elevadas.

Hasta este el momento no existe tratamiento curativo para COVID-19 y los esfuerzos se concentran en frenar la propagación de la enfermedad y de esta forma mitigar el daño. La inmunidad de rebaño ha sido considerada como una forma efectiva de frenar la propagación de la enfermedad. La inmunidad de rebaño puede lograrse por la infección natural o por la vacunación. Sin embargo, la proporción de la población que debe ser inmunizada para lograr la inmunidad de rebaño varía de una enfermedad a otra. Se han realizado diversas estimaciones acerca del nivel de inmunidad que debería tener una población para detener el avance de la pandemia de COVID-19 en un 70% de la población, lo cual representan más de 30 millones de personas en Argentina.³ De todas maneras, aún existe incertidumbre acerca de la duración de la inmunidad que confiere la infección por SC2 y han sido reportados algunos casos de reinfecciones. 4 Además, se han notificado mutaciones del SC2 y la creciente población de los pacientes recuperados de COVID-19 podrían no contribuir a la inmunidad efectiva de rebaño si las oleadas subsiguientes de la pandemia se producen por variantes del SC2 frente a las cuales no se desarrollaron anticuerpos neutralizantes. La infección generalizada por el SC2 podría dar lugar a complicaciones graves y a altas tasas de mortalidad, especialmente entre los ancianos y las personas con enfermedades crónicas y también podría suponer una grave carga para el sistema de atención de la salud y, a su vez, causar grandes trastornos económicos. Por lo tanto, el desarrollo de vacunas seguras y eficaces es la mejor respuesta frente a la pandemia. Idealmente, el desarrollo de una vacuna optimizada capaz de brindar protección contra múltiples cepas de betacoronavirus sería más eficiente, en previsión de futuros brotes que podrían surgir de diferentes tipos de cepas de coronavirus.

Objetivos

Describir las características que debería tener la vacunación para COVID-19, las diferentes tecnologías utilizadas en su desarrollo, así como resumir información de aquellas vacunas que se encuentren en fases avanzadas de investigación clínica. Además, presentar información preliminar acerca de eficacia y seguridad de estas vacunas.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas de artículos revisados por pares, en buscadores de artículos científicos que se encuentran en proceso de revisión por pares, en buscadores genéricos de internet y en plataformas de seguimiento del desarrollo de vacunas de instituciones académicas.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés Centre for Reviews and Dissemination- University of York), en Tripdatabase, en medRxiv en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

Características que debería tener la vacunación para COVID-19

La vacuna debe ser segura y eficaz, y no debe inducir un empeoramiento de la enfermedad al producirse una infección posterior. A fin de prevenir la enfermedad grave después de la infección, la vacunación debe dar lugar a: 1) la supresión o la reducción significativa de la transmisión dentro de la población mediante la inducción de la inmunidad del rebaño y/o 2) la prevención de la enfermedad grave en los individuos vacunados. Ambos enfoques requerirían la producción de grandes cantidades de vacunas, distribuidas en todo el mundo. Una vacuna de dosis única que sea fácilmente distribuible y que no requiera equipos especializados y costos para mantener la cadena de frío contribuiría a que se puede lograr una vacunación mundial a gran escala. Idealmente, la vacunación debería inducir una inmunidad de larga duración. ⁵

Las campañas de vacunación que inducen la inmunidad de rebaño o protegen a los vacunados de enfermedades graves se enfrentan a diferentes retos. ⁶Uno de los más importantes y que en los últimos años ha tomado gran relevancia como obstáculo objetivo a la vacunación para diferentes enfermedades es la proliferación y el incremento en la visibilidad de grupos opositores a la vacunación o "antivacunas", lo que constituye una amenaza importante para la salud mundial.⁷ Por ejemplo, un estudio reciente demostró que el 26% de la población francesa no tomaría la vacuna contra el SARS-CoV-2.⁸ Es por estos motivos que se debe ser muy cauteloso y transparentar el proceso de evaluación de efectividad y seguridad de las vacunas. Un carácter inesperado que reviste este tema es el diferente posicionamiento en relación a medidas de control de la pandemia de acuerdo a posiciones políticas.

Además de la cuestión de la eficacia de cualquiera de las vacunas COVID-19 que se están desarrollando, un obstáculo importante será la fabricación a gran escala y asegurarse un stock suficiente a la población susceptible. Mantener el estado de vacunación para todas las enfermedades prevenibles por vacunación, y al mismo tiempo producir cientos de millones de dosis de vacunas COVID-19, será esencial para la salud mundial. Además del antígeno de la vacuna en sí, las plataformas y adyuvantes, también tendrán que ser fabricados a escala masiva. Para que sean de utilidad, es necesario fabricar y distribuir cientos de millones de dosis. Además, con la posible excepción de las vacunas de ADN, todas las vacunas requieren una cadena de frío para su distribución. Por consiguiente, actualmente se están llevando a cabo muchas iniciativas e inversiones internacionales para aumentar la capacidad de producción y distribución de vacunas. Estos programas de colaboración serán cruciales para el despliegue a gran escala de vacunas para contener la pandemia de COVID-19. Para asegurarse un stock mínimo de vacunas para su población, muchos países han firmado convenios de riesgo compartido con las principales compañías farmacéuticas que se encuentran desarrollando las diferentes vacunas.

El proceso de desarrollo de la vacuna suele durar una década, pero los plazos de COVID-19 se están reduciendo debido a la urgencia mundial por la pandemia. Una vez concluidos los estudios preclínicos, las múltiples fases del proceso de ensayo clínico prueban si las nuevas vacunas son seguras y eficaces antes de que se hagan públicas, lo que culmina en un examen reglamentario. La fase IV es posterior a la aprobación y se encarga tanto del monitoreo de la eficacia en el mundo real como de la vigilancia en seguridad de las vacunas. Todo este proceso habitualmente suele durar aproximadamente 10 años, pero los gobiernos y la industria farmacéutica han acelerado la aplicación de estas vacunas al tiempo que mantienen las normas de seguridad y eficacia.

Tabla1. Fases en el desarrollo la vacuna



Pruebas en animales para apoyar la viabilidad y la seguridad

Evalúa los efectos tóxicos y farmacológicos antes de que se puedan iniciar las pruebas en humanos

FASE CLÍNICA I

Pequeño estudio de personas sanas 20-100 personas

Evalúa la seguridad y la respuesta inmunológica en diferentes dosis

Típicamente toma 1-2 años, en COVID 19 tomó alrededor de 3 meses para algunas vacunas

FASE CLÍNICA II

Estudia 100-300 personas

Evalúa más a fondo la seguridad, evalúa la eficacia e informa sobre la dosis óptima y el calendario de vacunación

Típicamente toma 2-3 años, pero para las pruebas de COVID-19, se espera que tome 8 meses

FASE CLÍNICA III

Estudia a miles de personas

Los científicos administran la vacuna a miles de personas y esperan a ver cuántas se infectan, en comparación con los voluntarios que recibieron un placebo.

Evalúa más a fondo la seguridad ya que permite ver efectos adversos infrecuentes

Típicamente toma de 2 a 4 años, pero para los ensayos de COVID-19, puede combinarse con la fase II

REVISIÓN PARA SU APROBACIÓN

Un organismo gubernamental examina los datos de los estudios y la información presentada en la solicitud de licencia antes de su aprobación

Puede ocurrir mientras la fabricación ha comenzado

Típicamente toma de 1 a 2 años, pero para COVID-19, este proceso acelerado para tomará unos pocos meses

FASE CLÍNICA IV

Estudios posteriores a la aprobación que vigilan la eficacia y la seguridad en condiciones reales

Las pruebas empiezan después de que la vacuna se ha liberado al público

Características de las vacunas desarrolladas contra COVID-19

El principio detrás del desarrollo de una vacuna para una infección viral aguda se basa en la inducción de una inmunidad activa similar a la causada por la infección natural sin contraer la enfermedad. El SC2 posee un genoma de ARN de 29.903 bases que codifica diversas proteínas y enzimas, entre las que se encuentran la proteína de espícula estructural (S), la proteína de envoltura (E), la proteína de

membrana (M) y la proteína de nucleocápside (N), así como muchas otras proteínas no estructurales. La respuesta inmunitaria inducida por la infección de los coronavirus se debe a la generación de una respuesta por linfocitos T (CD4+ y CD8+) y a la generación de anticuerpos neutralizantes específicos contra el virus. La respuesta específica de Linfocitos T CD4+ contra la proteína S es probablemente la respuesta inmunitaria más robusta y está asociada con la magnitud de los títulos de IgG e IgA contra el SC2. La proteína S del virus es el objetivo más atractivo para los diseños de vacunas dado que se encuentra en la superficie del virus y ayuda a que el virus infecte a las células anfitrionas al unirse a los receptores celulares ACE2. Varios estudios han demostrado una alta correlación entre los niveles de la unión de los receptores de los anticuerpos de la proteína ACE2-S y el dominio neutralizante anticuerpos contra el SC2 en pacientes con COVID-19.

La gran mayoría de las vacunas actualmente autorizadas para uso humano pueden dividirse en vacunas basadas en virus o en proteínas. Las vacunas basadas en virus pueden consistir en virus inactivados que ya no son infecciosos, o en virus que se encuentran vivos pero son atenuados. ¹⁰ Dado que los virus inactivados no se replican, se necesitan coadyuvantes para estimular el sistema inmunológico. Las vacunas de virus vivos atenuados se generan clásicamente mediante el paso por un cultivo celular hasta que el virus pierde sus propiedades patógenas y sólo caEEUU una infección leve al ser inyectado. Las vacunas basadas en proteínas pueden consistir en una proteína purificada del virus o de las células infectadas por el virus, en proteínas recombinantes o en partículas similares a virus. Las partículas similares a virus consisten en las proteínas virales estructurales necesarias para formar una partícula de virus, pero carecen del genoma viral y de las proteínas no estructurales. Las vacunas basadas en proteínas también requieren la adición de adyuvantes para inducir una fuerte respuesta inmunológica.

La definición de plataforma de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en referencia a vacunas es la siguiente: una tecnología de producción con la que se producen diferentes vacunas virales mediante la incorporación de genes para diferentes proteínas en una trama de vectores virales idénticos. 11 Las plataformas de vacunas clásicas han contribuido a importantes avances en materia de salud pública, como la erradicación de la viruela y la vacuna que previene el cáncer de cuello uterino. Sin embargo, varias de estas plataformas tienen ciertas limitaciones que las hacen menos susceptibles de una producción rápida de vacunas en una pandemia. En el caso del SARS-CoV-2, sería necesario cultivar grandes cantidades de virus con estrictos niveles de bioseguridad para una vacuna totalmente inactivada; además se requerirían amplias pruebas de seguridad para garantizar que los virus vivos atenuados sean seguros y no vuelvan fácilmente al tipo silvestre, y es necesario producir simultáneamente varias proteínas recombinantes para las vacunas de partículas similares al virus. La principal ventaja de las vacunas de nueva generación es que pueden desarrollarse basándose únicamente en la información de secuencias genéticas. Si se conoce la proteína o proteínas virales importantes para proporcionar protección contra la infección o la enfermedad, y por tanto para su inclusión en una vacuna (es decir, el antígeno de la vacuna), la disponibilidad de secuencias de codificación para esta proteína o proteínas virales es suficiente para iniciar el desarrollo de la vacuna, en lugar de tener que depender de la capacidad de cultivo del virus. Esto hace que estas plataformas sean muy adaptables y acelera considerablemente el desarrollo de la vacuna, como se desprende del hecho de que la mayoría de los ensayos clínicos de la vacuna para COVID-19 que se están llevando a cabo en la actualidad incluyen una plataforma de nueva generación. 10

En el caso de COVID-19, varios vectores virales, vacunas basadas en ácidos nucleicos y células presentadoras de antígenos se encuentran en desarrollo. Las **vacunas de vectores virales** consisten en un virus recombinante atenuado para reducir su patogenicidad, en el que los genes que codifican los antígenos virales se han clonado mediante técnicas de ADN recombinante. Las vacunas vectoriales

pueden ser **replicantes o no replicantes**. Las vacunas vectoriales que se replican infectan las células en las que se produce el antígeno de la vacuna, así como otros vectores virales infecciosos capaces de infectar nuevas células que luego también producirán el antígeno de la vacuna. Las vacunas de vectores no replicantes entran inicialmente en las células y producen el antígeno de la vacuna, pero no se forman nuevas partículas de virus. Debido a que las vacunas de vectores virales dan lugar a la producción de antígenos endógenos, se estimulan las respuestas inmunológicas tanto humoral como celular. Una ventaja de estas vacunas basadas en vectores virales es, por lo tanto, que una sola dosis puede ser suficiente para la protección, como en el caso de la vacuna contra el virus del Ébola basada en el virus de la estomatitis vesicular.

Las vacunas basadas en ácidos nucleicos pueden consistir en ADN (ácido desoxirribonucleico) o ARNm (ácido ribonucleico de tipo mensajero) y que tienen la ventaja potencial de que pueden adaptarse rápidamente cuando surgen nuevos virus, razón por la cual fueron unas de las primeras vacunas COVID-19 en entrar en ensayos clínicos. Las vacunas de ADN consisten en una secuencia de ADN sintético que codifica el antígeno que provocará la respuesta inmune de la vacuna. Las vacunas basadas en ARNm funcionan según el mismo principio que las vacunas de ADN, excepto que los primeros pasos (translocación nuclear del ADN y transcripción en ARNm) se evitan. Es probable que las vacunas de ARN induzcan una inmunidad protectora utilizando una dosis más baja, porque se expresa más antígeno de la vacuna por célula. Dado que el ARNm no es muy estable, en el desarrollo de estas vacunas se incluyen nucleósidos modificados para evitar su degradación. Se necesita una molécula portadora para permitir la entrada del ARNm en las células; las nanopartículas lipídicas son las más utilizadas. Las vacunas a base de ácidos nucleicos inducen una respuesta inmunológica humoral y celular, pero se requieren múltiples dosis.

Las células presentadoras de antígenos son un componente esencial en la respuesta del sistema inmunológico a una vacuna. Cargar las células presentadoras de antígenos con péptidos que de otra manera se producirían por la vacunación evita los primeros pasos después de la vacunación. Tradicionalmente, las células dendríticas se cosechan del individuo, luego se expanden y manipulan para presentar el antígeno deseado, y se infunden de nuevo en el mismo individuo. Esto es costoso y consume demasiado tiempo para una vacuna desplegada a gran escala. Esto ha llevado al desarrollo de **células artificiales presentadoras de antígenos**, en las que las células inmortalizadas son transducidas con lentivirus para imitar eficazmente a las células presentadoras de antígenos. Los requisitos adicionales de la cadena de frío para una vacuna basada en células y los procedimientos de infusión dificultan el despliegue de estas vacunas a gran escala, tanto más cuanto que se requieren múltiples dosis para una respuesta eficaz. Las vacunas de COVID-19 basadas en todas las plataformas de próxima generación están actualmente en ensayos clínicos 2 o 2/3 (Fig. 1).

Tabla 2. Vacunas COVID-19 en ensayos de Fase 3

Desarrollador/ Fabricante	Plataforma	Tipo de vacuna	Dosis	Tiempo de dosis	Administración	Estadío Clínico de Investigación (links a los estudios publicados o a los protocolos)			
rabilicante						Fase 1	Fase 1/2	Fase 2	Fase 3
Universidad de Oxford/ AstraZeneca	Vector viral no replicante	Vector adenovirus	2	0 y 28 Fase	IM		NCT04568031 Publicación	<u>2020-001228-</u> <u>32</u>	NCT04516746 NCT04536051
CanSino Biological Inc/ Instituto de Beijing de Biotecnología	Vector viral no replicante	Vector Adenovirus Tipo 5	1		IM	<u>ChiCTR200003</u> <u>0906</u> <u>NCT04568811</u> <u>Publicación</u>		ChiCTR2000031 781 NCT04566770 Publicación	NCT04526990 NCT04540419
Instututo Gamaleya	Vector Viral Replicante	Basado en 2 adenovirus (rAd26- S+rAd5-S)	2	0,21 días	IM		NCT04436471 NCT04437875 Publicación	NCT04587219	NCT04530396 NCT04564716
Novavax	Subunidad Proteica	Nanopartíc ulas de glicoproteín as recombinan tes de SARS CoV-2	2	0,21 días	IM		NCT04368988 Publicación	NCT04533399	2020-004123-16 NCT04611802
		adyuvadas a Matriz M ™					Publicacion		NC104011802
Moderna	RNA	ARN mensajero en partículas lipoporotei cas	2	0,28 días	IM	NCT04283461 Publicación		NCT04405076	NCT04470427

BioNTech/Pfiz er	RNA	ARN mensajero en partículas lipoporotei cas	2	0,28 días	IM	NCT04368728 Publicación		NCT04537949 NCT04588480 Publicación1 Publicación2	NCT04368728
Janssen	Vector viral no replicante	Vector Adenovirus Tipo 26	2	0, 56 días	IM		NCT04436276 NCT04509947	NCT04535453	NCT04505722 NCT04614948
Sinovac	Inactivada	Inactivada	2	0,14 días	IM		NCT04383574 NCT04352608 NCT04551547		NCT04456595 NCT04582344 NCT04617483
SinoFarma/ Instituto de Productos Biológicos de Wuhan	Inactivada	Inactivada	2	0 y 21 días	IM		<u>Publicación</u>		NCT04612972
Instituto de productos biológicos de Beijing/Sinofar ma	Inactivada	Inactivada	2	0,21 días	IM		<u>Publicación</u>		NCT04560881
Bharat Biotech	Inactivada	Virión completo Inactivado	2	0, 28 días	IM		CTRI/2020/07/ 026300 CTRI/2020/09/ 027674		CTRI/2020/11/028 976
SpyBiotech/ Institute serológico de India	VLP	RBD-HBsAg VLPs	2	0, 28 días	IM		ACTRN126200 00817943		

Tabla 3. Características y estado actual de los ensayos clínicos de las vacunas en Fase 3

Vacuna	N	Edad (años)	Lugar	Fecha de inicio	Fecha de Fin	Número y link de estudio	Estado
Janssen Ad26.COV2.S	60,000	≥18	EEUU, Argentina, Brasil, otros	07/09/202 0	10/03/202 3	NCT04505722	En reclutamiento
WIBP/BIBP	45,000	≥18	Jordania, Egipto, EAU	16/07/202 0	16/03/202 1	NCT04510207	En reclutamiento
Oxford ChAdOx1-S	40,051	≥18	EEUU, Argentina, Chile, otros	28/08/202 0	22/12/202 0	NCT04516746	En reclutamiento
Cansino Ad5-nCoV	40,000	≥18	Argentina, Chile, Mexico, otros	15/09/202 0	30/12/202 1	NOT04526990	En reclutamiento
Gamaleya Gam- COVID-Vac/Sputnik V	40,000	≥18	Rusia	07/09/202 0	01/05/202 1	NCT04530396	En reclutamiento
Janssen Ad26.COV2.S	30,000	≥18	EEUU, Belgica, Colombia, otros	06/11/202 0	10/05/202 2	NCT04614948	No inició reclutamiento
Moderna mRNA- 1273	30,000	≥18	EEUU	27/07/202 0	27/10/202 2	NCT04470427	Activo, no reclutando
Novavax NVX- CoV2373	30,000	≥18	EEUU, Mexico, Puerto Rico	01/11/202 0	31/03/202 1	NCT04611802	No inició reclutamiento
Bharat COVAXIN	25,800	≥18	India	11/11/202 0	11/11/202 1	CTRI/2020/11/02 8976	En reclutamiento
Novavax NVX- CoV2373	15,000	18–84	Reino Unido	28/09/202 0	31/01/202 1	NCT04583995	En reclutamiento
Sinovac CoronaVac	13,060	≥18	Brasil	21/07/202 0	30/09/202 1	NCT04456595	En reclutamiento
Sinovac CoronaVac	13,000	18–59	Turquía	14/09/202 0	15/02/202 1	NCT04582344	En reclutamiento
WIBP/BIBP Vacunas	6,000	18–60	Perú	10/09/202 0	31/12/202 0	NCT04612972	En reclutamiento

Oxford ChAdOx1-S	5,000	≥18	Brasil	02/06/202 0	30/09/202	NCT04536051	En reclutamiento
BIBP BBIBP-CorV	3,000	18–85	Argentina	16/09/202 0	01/12/202	NCT04560881	En reclutamiento
Oxford ChAdOx1-S	2,000	18–55	Brasil	01/05/202 0	31/10/202 1	ISRCTN89951424	Finalizó reclutamiento
Sinovac CoronaVac	1,620	18–59	Indonesia	10/08/202 0	31/01/202 1	NCT04508075	En reclutamiento
Sinovac CoronaVac	1,040	≥18	China	31/10/202 0	28/11/202 0	NCT04617483	En reclutamiento
WIBP Vacuna	600	≥18	Marruecos	02/09/202 0	31/12/202 0	ChiCTR20000390 00	En reclutamiento
Cansino Ad5-nCoV	500	18–85	Rusia	11/09/202 0	30/11/202 0	NCT04540419	Activo, no reclutando
Gamaleya Gam- COVID-Vac/Sputnik V	100	18–60	Bielorrusia	28/09/202 0	28/03/202 1	NCT04564716	En reclutamiento
Oxford ChAdOx1-S	100	≥18	Rusia	02/09/202 0	12/03/202 1	NCT04540393	Suspendido
BioNTech BNT162 (b1/b2)	43,998	≥12	EEUU, Argentina, Brazil, otros	29/04/202 0	13/06/202 1	NCT04368728	En reclutamiento

Diferentes Instituciones y entidades académicas han desarrollado plataformas de seguimiento del desarrollo de vacunas contra la COVID- 19. A continuación se listan las más relevantes al momento de contar con información relevante actualizada:

- Organización Mundial de la Salud https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines
- Escuela de Higiene y Salud tropical de Londres: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov vaccine landscape/
- Instituto Milken https://www.covid-19vaccinetracker.org/
- https://biorender.com/covid-vaccine-tracker
- https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html

Vacunas Con Datos De Eficacia Clínica en estudios de Fase 3 Gam-Covid-Vac o SPUTNIK V

El Instituto de Investigación Gamaleya forma parte del Ministerio de Salud de Rusia y ha producido una vacuna, a la que llamaron Gam-Covid-Vac. Esta es una vacuna que utiliza como plataforma una combinación de dos adenovirus diferentes, Ad5 y Ad26, ambos diseñados con un gen de coronavirus. Para la conservación y distribución de esta vacuna se requiere refrigeración a -18°C. El 28 de Agosto de 2020 se presentó en la página www.clinicaltrials.gov el ensayo clínico multicéntrico aleatorio, doble ciego (ciego para el sujeto del ensayo y el médico del estudio), controlado con placebo, para la evaluación de eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna vectorial combinada Gam-COVID-Vac o "SPUTNIK-5" en el tratamiento profiláctico de la infección por SARS-CoV-2 en adultos. Aún no existen cargados los datos preliminares de este estudio. A pesar de ello, el 11 de noviembre, el Fondo Ruso de Inversión Directa anunció a través de un comunicado de prensa que pruebas preliminares aseguraban que la vacuna había demostrado un 92% por ciento de eficacia basándose en 20 casos de Covid-19 entre los participantes del ensayo. 13

El 24 de Noviembre de 2020 el Instituto Gamaleya difundió datos del segundo análisis provisional de de los ensayos clínicos (n = 18.794) en los que la vacuna sputnik v supuestamente mostró una eficacia contra placebo del 91,4% en el día 28 después de la primera dosis (7 días después de la segunda dosis) y superior al 95% 42 días después de la primera dosis (se corresponde con 21 días después de la segunda dosis). Además comunicaron que no hubo eventos adversos inesperados durante las pruebas. En su comunicado de prensa, el fondo ruso de inversión directa dijo que los resultados del ensayo se publicarían eventualmente en una revista científica revisada por pares.

Pfizer y BioNTech

En mayo, Pfizer y BioNTech lanzaron un ensayo de fase 1/2 en dos versiones de una vacuna de ARNm. Encontraron que ambas versiones de la vacuna produjeron anticuerpos contra el SARS-CoV-2, así como respuesta T, aunque de ambas versiones evaluadas, la llamada BNT162b2, producía significativamente menos efectos secundarios, como fiebre y fatiga, por lo que la eligieron para pasar a la fase 2/3 de los ensayos clínicos. El 27 de julio, las empresas anunciaron el lanzamiento de un ensayo de fase 2/3 con 30.000 voluntarios en Estados Unidos, Argentina, Brasil y Alemania. En base a análisis preliminares de este estudio, las compañías informaron que después de recibir la primera dosis, los voluntarios experimentan principalmente efectos secundarios de leves a moderados. El 12 de septiembre, Pfizer y BioNTech anunciaron que buscarían expandir su ensayo en los Estados Unidos a 43.000 participantes.

Al mes siguiente, obtuvieron permiso para comenzar a probar la vacuna en niños de tan sólo 12 años, el primer ensayo estadounidense en hacerlo.

El 18 de Noviembre a través de un comunicado oficial a los medios, Pfizer y BioNTech reportaron preliminarmente los resultados del análisis primario de eficacia de la vacuna BNT162b2. Según este comunicado la vacuna tiene una eficacia del 95% contra COVID-19 a partir de los 28 días posteriores a la primera dosis; se evaluaron 170 casos confirmados de COVID-19, con 162 observados en el grupo de placebo frente a 8 en el grupo de la vacuna (p<0,01). La eficacia fue constante en todas los subgrupos de edad, sexo y etnia. La eficacia observada en los adultos de más de 65 años de edad fue superior al 94%. Además revelaron que se observaron 10 casos graves de COVID-19 en el ensayo, con nueve de los casos en el grupo de placebo y uno en el grupo vacunado con BNT162b2. En este comunicado resaltan que la vacuna fue bien tolerada en todas las poblaciones estudiadas. En cuanto a los efectos adversos recabados, comunicaron que hubo una frecuencia de fatiga en el 3,8% de los que recibieron la vacuna y que 2% presentaron cefaleas. De acuerdo con los resultados compartidos anteriormente, los adultos mayores tendieron a reportar menos y más leves eventos adversos solicitados después de la vacunación.

Por este motivo se solicitó la Autorización de Uso de Emergencia a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la cual anunció la creación de una junta evaluadora para discutir su aprobación. El 2 de Diciembre el Departamento de Salud y Asistencia Social y la Agencia de Reglamentación de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido autorizaron el suministro temporal de esta vacua para la inmunización activa con el fin de prevenir la enfermedad COVID-19 causada por el virus del SARS-CoV-2 en personas de 16 años o más. Aunque en el comunicado oficial aclaran que esta vacuna no tiene autorización de comercialización en el Reino Unido y que será monitoreado de cerca para permitir una rápida la identificación de nueva información de seguridad. La vacuna de Pfizer y BioNTech, requiere dos dosis y debe ser conservada hasta su aplicación en refrigeradores especiales que mantengan una temperatura de -80°C, lo que puede suponer un gran reto logístico para los países que deseen aplicarla.

Moderna (ARNm-1273)

Moderna Junto al Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH, del inglés National Institutes of Health) desarrollaron una vacuna que utiliza como plataforma el ARN mensajero (ARNm) para producir proteínas de la espícula del SC2 frente a la cual se desencadena la respuesta inmune.²⁰

Esta vacuna es un ARNm que codifica una versión modificada del trímero de glicoproteínas de la espícula SARS-CoV-2, que se ha modificado para incluir dos sustituciones de prolina en la parte superior de la hélice central en la subunidad S2. El ARNm se encapsula en nanopartículas lipídicas a una concentración de 0,5 mg por mililitro y se diluye con solución salina normal para alcanzar las concentraciones de la vacuna final. Este ARNm contiene instrucciones genéticas para construir la proteína de la espícula del coronavirus. Cuando se inyecta en las células, la vacuna hace que éstas produzcan proteínas de pico, que luego se liberan en el cuerpo y provocan una respuesta del sistema inmunológico. En marzo de este año comenzaron con los estudios en humanos luego de una fase preclínica en la que se evaluó su eficacia y seguridad en ratones y en monos^{21,22} Después de que esos estudios arrojaran resultados prometedores, el 27 de julio comenzaron las pruebas de la fase 3 en 30.000 voluntarios.²³

Una junta independiente de supervisión de datos y seguridad que supervisa el ensayo de fase 3 de la vacuna COVID-19 en investigación, conocida como ARNm-1273, revisó los datos del ensayo y compartió su análisis provisional con el grupo de supervisión del ensayo el 15 de noviembre de 2020. ²⁴Esta revisión provisional de los datos sugiere que la vacuna es segura y efectiva en la prevención de los síntomas de

COVID-19 en adultos. Según este comunicado el análisis provisional comprendió 95 casos de COVID-19 sintomático entre voluntarios. El análisis preliminar elaborado por un comité independiente informó que la vacuna fue segura y bien tolerado y señaló que de los casos de COVID/19 diagnosticados, 90 de ocurrieron en el grupo de placebo y 5 en el grupo vacunado(p<0,01) mostrando una tasa de eficacia de la vacuna del 94,5%. Además señalaron que hubo 11 casos de COVID-19 severo de un total de 95, todos los cuales ocurrieron en el grupo de placebo. Esta vacuna requiere de refrigeración a -20°C para su distribución.

Astra Zeneca- Oxford (AZD1222 o ChAdOx1)

La compañía británico-sueca AstraZeneca y la Universidad de Oxford (mediante su empresa derivada, Vaccitech) desarrollaron una vacuna (ChAdOx1) de vector viral no replicante que utiliza un adenovirus de chimpancés con deficiencia en su replicación y que contiene el material genético de la proteína de punta del virus del SARS-CoV-2.^{25–27}

Los investigadores de Oxford comenzaron probando la vacuna en ensayos preclínicos, conocida como ChAdOx1, en monos. Descubrieron que protegía a los animales de la enfermedad. En un ensayo de fase 1/2, los desarrolladores de la vacuna no detectaron ningún efecto secundario grave y hallaron que la vacuna producía anticuerpos contra el coronavirus. La vacuna comenzó la fase 2/3 de los ensayos en el Reino Unido, la India, Brasil, Sudáfrica y los Estados Unidos.²⁶

El 19 de noviembre, los investigadores publicaron los primeros hallazgos de los ensayos de fase 2/3 en el Reino Unido. Observaron en particular cómo respondieron a la vacuna personas de diferentes edades, estudiando a 160 personas de 18 a 55 años, 160 entre 56 y 69, y 240 de 70 años o más. No observaron ningún efecto secundario grave a ninguna edad. Es alentador que los voluntarios de mayor edad produjeran tantos anticuerpos contra el coronavirus como los más jóvenes.

El 23 de noviembre, anunciaron que un análisis preliminar de su ensayo de fase 3 reveló que la vacuna era hasta un 90 por ciento efectiva, dependiendo de la dosis, basados en el estudio de los primeros 131 casos de Covid-19 en las pruebas en el Reino Unido y Brasil. 28,29 El análisis conjunto incluyó datos del ensayo de fase II/III de COV002 en el Reino Unido y del ensayo de fase III de COV003 en el Brasil. Se está evaluando a más de 23.000 participantes siguiendo dos dosis de un régimen de media dosis/ dosis completa o un régimen de dos dosis completas de AZD1222 o un comparador, la vacuna meningocócica conjugada llamada MenACWY o una solución salina. Los ensayos mundiales están evaluando a participantes adultos de 18 años de edad o más de diversas etnias y regiones geográficas que están sanos o tienen comorbilidades estables. Todos los voluntarios recibieron dos dosis, pero en algunos casos la primera dosis fue de sólo la mitad. Este régimen de dosificación (n=2.741) mostró una eficacia de la vacuna del 90% cuando se administró la mitad de la dosis inicial de la vacuna, seguida de una dosis completa con un mes de diferencia, y el régimen de dosificación estándar (n=8.895) mostró una eficacia del 62% cuando se administró en dos dosis completas con un mes de diferencia. El análisis combinado de ambos regímenes de dosificación (n=11.636) dio como resultado una eficacia media del 70%. Todos los resultados fueron estadísticamente significativos (p<=0,01). Se seguirán acumulando más datos y se realizarán análisis adicionales, refinando la lectura de eficacia y estableciendo la duración de la protección. El análisis preliminar también mostró que la vacuna no sólo redujo los casos de Covid-19 sintomáticos sino que también redujo el número de casos asintomáticos, lo que puede suponer eficacia en la reducción de la transmisión del virus de persona a persona. No se informaron hospitalizaciones ni casos graves de la enfermedad en los participantes que recibieron la vacuna. La vacuna puede almacenarse, transportarse y manipularse en condiciones normales de refrigeración (2-8 grados centígrados) durante al menos seis meses.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información no implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria y a la Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología. Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Vacunación contra COVID 19

Fecha de realización: 2 de diciembre del 2020 ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: http://www.iecs.org.ar/contacto/

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. Estrategia de búsqueda

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 25 de mayo del 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Actiaby, AND 2019.

CUMILING PREINING P Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (vaccine[Mesh] OR vacc*[tiab])

BIBLIOGRAFÍA

- 1. COVID-19 Map Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed November 23, 2020. https://coronavirus.jhu.edu/map.html
- 2. Liu Y, Wang K, Massoud TF, Paulmurugan R. SARS-CoV-2 Vaccine Development: An Overview and Perspectives. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020;3(5):844-858. doi:10.1021/acsptsci.0c00109
- 3. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;52(5):737-741.
- 4. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. Lancet Infect Dis. Published online 2020.
- 5. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *Lancet Infect Dis.* Published online 2020.
- 6. Ensuring COVID-19 Vaccines Work | CDC. Accessed November 29, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/effectiveness.html
- 7. Ten threats to global health in 2019. Accessed November 29, 2020. https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019
- 8. Peretti-Watel P, Seror V, Cortaredona S, et al. A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicisation. *Lancet Infect Dis*. Published online 2020.
- 9. Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine. Accessed November 30, 2020. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine
- 10. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater*. 2020;19(8):810-812.
- 11. (WHO) W health O. Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Ebola Vaccines.
- 12. Clinical Trial of Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Gam-COVID-Vac Vaccine Against COVID-19 Full Text View ClinicalTrials.gov. Accessed November 30, 2020. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396
- 13. Sputnik La primera vacuna registrada contra el COVID-19. Accessed November 30, 2020. https://sputnikvaccine.com/esp/
- Second interim analysis of clinical trial data showed a 91.4% efficacy for the Sputnik V vaccine on day 28 after the first dose; vaccine efficacy is over 95% 42 days after the first dose | Official website vaccine against COVID-19 Sputnik V. Accessed November 30, 2020. https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/second-interim-analysis-of-clinical-trial-data-showed-a-91-4-efficacy-for-the-sputnik-v-vaccine-on-d/
 Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based
- Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med. Published online October 14, 2020. doi:10.1056/nejmoa2027906
- 16. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589-593. doi:10.1038/s41586-020-2639-4
- 17. Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals Full Text View ClinicalTrials.gov. Accessed November 30, 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728
- 18. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Announces Advisory Committee Meeting to Discuss COVID-19 Vaccine Candidate | FDA. Accessed November 30, 2020. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-announces-advisory-committee-meeting-discuss-covid-19-vaccine
- 19. Regulatory approval of Pfizer / BioNTech vaccine for COVID-19. Accessed December 2, 2020.
 - https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/940565/Information_for_Healthcare_Professionals_on_Pfizer_BioNTech_COVID-19_vaccine.pdf
- 20. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020;383(20):1920-1931.
- 21. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, et al. Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1544-1555.
- 22. Corbett KS, Edwards D, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Development Enabled by Prototype Pathogen Preparedness. *bioRxiv*. Published online January 1, 2020:2020.06.11.145920. doi:10.1101/2020.06.11.145920
- 23. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. Published online September 29, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2028436
- 24. Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) for Prophylaxis of

- SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) Full Text View ClinicalTrials.gov. Accessed November 30, 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461
- 25. Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, openlabel, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(7):816-826. doi:10.1016/S1473-3099(20)30160-2
- 26. Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD1222 for the Prevention of COVID-19 in Adults Full Text View ClinicalTrials.gov. Accessed November 30, 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746
- 27. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020;586(7830):578-582. doi:10.1038/s41586-020-2608-y
- 28. AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19. Accessed November 30, 2020. https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222hlr.html
- CUMILING PRILING PRILI Oxford University breakthrough on global COVID-19 vaccine | Research | University of 29. Oxford. Accessed November 30, 2020. https://www.research.ox.ac.uk/Article/2020-11-23-