Desarrollo de vacunas para prevención de SARS-CoV2

Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública

Fecha de elaboración 11/08/2020

Minuta sujeta a modificación en la medida que aparezca nueva evidencia científica

Resumen Ejecutivo

El presente informe ha sido solicitado por Gabinete de Ministro en el contexto de la pandemia por COVID-19. Su objetivo es informar acerca de la evidencia científica disponible sobre el desarrollo de vacunas para la prevención de la infección por SARS-CoV2.

Fue desarrollado a través de un trabajo colaborativo con la Fundación Epistemonikos y su grupo colaborador COVID-19 L·OVE Working Group, que tuvo a su cargo la búsqueda y selección de los estudios y extracción de datos.

La extracción, análisis y síntesis de los datos, mensajes clave y comentarios fueron realizadas por el equipo metodológico del Depto. de Evaluación de tecnología sanitarias y Salud basada en evidencia.

Mensajes Clave

- La evidencia disponible hasta ahora, proveniente de 5 ensayos clínicos, sugiere que las vacunas en desarrollo generan seroconversión cercana al 97-98% a los 28 días.
- A la fecha, no existe información respecto al efecto de las vacunas en la prevención del contagio o en la prevención de cuadros graves.
- No existen datos publicados de los estudios clínicos respecto de la efectividad o la seguridad de la vacuna Gam-COVID-Vac (“SputnikV”), recientemente registrada por Rusia.
- De acuerdo a la información disponible en el sitio web oficial de la vacuna “SputnikV” y en el registro de los estudios en clinicaltrials.gov, se trataría de 2 estudios fase 1/2, no controlados, en 38 pacientes.

A. Búsqueda de información

Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L·OVE (Living OVerview of Evidence) (Anexo 1). Los métodos detallados de la plataforma L·OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí: https://app.iloveevidence.com/covid19/methods

B. Descripción de los estudios incluidos en este informe

La búsqueda arrojó 138 publicaciones potencialmente relevantes, de las cuales, posterior a la revisión por título y abstract, finalmente se seleccionaron 5 publicaciones.

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	0
Estudios primarios	Se identificaron 5 ensayos clínicos (1-5) que reportan datos de seguridad e inmunogenicidad.
Estudios en curso	Se identificaron 134 estudios en curso, de los cuales dos (No ECA), corresponden a estudios registrados en la Federación Rusa (6-7). El objetivo principal de estos estudios es demostrar seguridad e inmunogenicidad de diferentes vacunas para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 y se encuentran en su mayoría en etapa preclínica.

Tabla 1: Ensayos con resultados reportados

	Zhu 2020(1)	**Mulligan 2020(2)**	**Zhang 2020(3)**	**Follegati 2020(4)**	**Keech 2020(5)**
Fase del ensayo	Fase 2	Fase 1/2	Fase 2	Fase 1/2	Fase 1
Nombre de la vacuna	Ad5-vectored COVID-19	BNT162b1	CoronaVac	ChAdOx1 nCoV-19	NVX-CoV2373
Lugar de desarrollo	China	Estados Unidos, Argentina y Brasil.	China	Reino Unido	Australia
N° pacientes	508	45	600	1077	131
Características de los participantes	Adultos sanos, mayores de 18 años con una edad media de 39,7 años. El 50% fueron mujeres.	Adultos sanos entre 18 y 55 años.	Adultos sanos entre 18 y 59 años.	Adultos sanos entre 18 y 55 años. El 49,8% fueron mujeres.	Adultos sanos entre 18 y 59 años.
Intervención	Biológico: BNT162b1 Biológico: BNT162b2 2 grupos: -dosis de 1×10^{11} partículas virales -dosis de 5×10^{10} partículas virales.	3 dosis de la vacuna (10 µg, 30 µg o 100 µg) en 2 dosis separadas en 21 días.	2 inyecciones de la vacuna a una dosis de 3 µg / 0,5 ml o 6 µg / 0,5 ml, en un programa del día 0,14 o el día 0, 28	ChAdOx1 nCoV-19 dosis de 5×10^{10} partículas virales. 1 grupo recibió un refuerzo a los 28 días.	Biológico: SARS-CoV-2 rS
Comparación	Placebo	Placebo	Placebo	Vacuna meningocócica conjugada MenACWY	Placebo

Resultados de seguridad	Se reportó reacciones adversas como dolor en el sitio de inyección, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, entre otros. No se reportaron efectos adversos serios.	Se reportó reacciones locales a la vacuna (enrojecimiento e inflamación), fatiga leve a moderada, dolor de cabeza y fiebre (25/36 en quienes recibieron la vacuna y 1/9 en el placebo)	Se reportó dolor en el lugar de la inyección, fatiga, fiebre entre otros. No se reportaron efectos adversos grado 3.	Se reportó dolor e inflamación en el sitio de inyección, fatiga, fiebre, dolor de cabeza, entre otros. No se reportaron efectos adversos serios.	Se reportó reacciones de sensibilidad y dolor, dolor de cabeza, fatiga y mialgia. 2 participantes tuvieron eventos adversos graves en la primera vacunación y 8 posterior a la segunda.
Resultado de inmunogenicidad	La vacuna indujo seroconversión de los anticuerpos neutralizantes en el 59% y 47% de los participantes, y seroconversión del anticuerpo de unión en el 96% y el 97% de los participantes, en los grupos de dosis de 1×10^{11} y 5×10^{10} de partículas virales,	A los 21 días después de la primera dosis (para los tres niveles de dosis), las concentraciones medias geométricas de IgG de unión al dominio de unión al receptor fueron de 534 a 1,778 U / ml. Estas concentraciones	Con la dosis más baja de 3 µg provocó una seroconversión del 92,4% en el programa del día 0,14 y del 97,4% en el programa del día 0,28. Los títulos de anticuerpos neutralizantes para los sujetos en el programa del Día 0, 28 aumentaron significativamente 28 días después de la segunda inyección, en	Las respuestas humorales a la proteína del SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo el día 28 y las respuestas celulares fueron inducidas en todos los participantes al día 14. Después de dos dosis, todos los participantes estudiados presentaron una potente inmunogenicidad celular y humoral.	Las unidades ELISA de media geométrica de IgG (GMEUs) dentro de los siguientes 7 días de la vacunación aumentaron 8 veces y a los 14 días duplicaron.

	respectiva-mente. (ELISA a los 28 días)	fueron similares a un panel de 38 muestras de plasma convale-ciente de personas con COVID-19.	comparación con los de los sujetos en el programa del Día 0, 14 dentro de cada grupo de dosificación.		
Fuente de financiamiento	Institute of Biotechnology, AMMS, PLA, China CanSino Biologics Inc.	BioNTech SE Pfizer	Sinovac Research and Development Co., Ltd.	Oxford-AstraZeneca	Novavax
Estado de publicación	Publicado	Pre-print	Pre-print	Publicado	Pre-print

Tabla 2: Estudios en curso desarrollados en Rusia

	An Open Study of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of the Drug "Gam-COVID-Vac" Vaccine (6)	**An Open Study of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of "Gam-COVID-Vac Lyo" Vaccine (7)**
Identificador de ClinicalTrials.gov	NCT04436471	NCT04437875
Fase del ensayo	Fase 1/2	Fase 1/2
Nombre de la vacuna	Gam-COVID-Vac	Gam-COVID-Vac Lyo
Lugar de desarrollo	Rusia	Rusia
N° participantes enrolados	38	38
Criterios de elegibilidad de los participantes	Hombres y mujeres de 18 a 60 años, PCR negativa para el SARS-CoV-2 (durante el cribado), sin antecedentes de enfermedad COVID-2019, ningún contacto de voluntarios con pacientes	Hombres y mujeres de 18 a 60 años, PCR negativa para el SARS-CoV-2 (durante el cribado), sin antecedentes de enfermedad COVID-2019, ningún contacto de voluntarios con pacientes

	con COVID-2019 durante al menos 14 días; resultados negativos de las pruebas de anticuerpos IgM e IgG contra el SARS-CoV-2; entre otros.	con COVID-2019 durante al menos 14 días; resultados negativos de las pruebas de anticuerpos IgM e IgG contra el SARS-CoV-2; entre otros.
Intervención	componente 1 rAd26, adenovirus recombinante basado en adenovirus humano tipo 26 componente 2 rAd5, adenovirus humano tipo 5	componente 1 rAd26, adenovirus recombinante basado en adenovirus humano tipo 26 componente 2 rAd5, adenovirus humano tipo 5
Desenlaces primarios	-Cambio de los niveles de anticuerpos contra la glicoproteína S del SARS-CoV-2 en 42 días -Número de participantes con eventos adversos	-Cambio de los niveles de anticuerpos contra la glicoproteína S del SARS-CoV-2 en 42 días. -Número de participantes con eventos adversos.
Desenlaces secundarios	-Cambio del título de anticuerpos neutralizantes del virus. -Cambio del nivel de inmunidad celular específica de antígeno.	-Cambio del título de anticuerpos neutralizantes del virus. -Cambio del nivel de inmunidad celular específica de antígeno.
Fuente de financiamiento	Instituto de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya, Ministerio de Salud de la Federación de Rusia. Investigación y desarrollo de fármacos contractuales de Acellena.	Instituto de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya, Ministerio de Salud de la Federación de Rusia. Investigación y desarrollo de fármacos contractuales de Acellena.

C. Comentarios

Si bien no se cuentan con los resultados publicados de los estudios registrados en la Federación Rusa, el Centro Nacional Gamaleya de Epidemiología y Microbiología de Rusia, a través de su sitio electrónico (8), informó que los ensayos clínicos de fase 1 y 2 de la vacuna se completaron el 1 de agosto de 2020. Según lo reportado en su portal electrónico, todos los voluntarios toleraron bien las pruebas, no se registraron efectos adversos graves o inesperados y la vacuna indujo la formación de una alta respuesta inmune celular y de anticuerpos. Ningún participante en el ensayo clínico actual ha contraído el SARS-CoV-2 después de la administración de la vacuna.

A la fecha no existen datos publicados que respalden estas afirmaciones.
La tercera fase de estos ensayos clínicos comenzará el 12 de agosto, sin embargo, recibió un certificado de registro por parte del Ministerio de Salud de la Federación Rusa el 11 de agosto de 2020 y, de acuerdo con la legislación aprobada durante la pandemia, puede usarse para vacunar a la población en Rusia.

REFERENCIAS

1. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet [Internet]. 2020;6736(20). Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6
2. Mulligan M, Lyke K, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. medRxiv. 2020.
3. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Kan B, Hu Y, et al. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. medRxiv. 2020.
4. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial [published online ahead of print, 2020 Jul 20]. Lancet. 2020;S0140-6736(20)31604-4.
5. Keech C, Glenn G, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, et al. First-in-Human Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. medRxiv. 2020;
6. NCT04436471. An Open Study of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of the Drug "Gam-COVID-Vac" Vaccine Against COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04436471
7. NCT04437875. An Open Study of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of "Gam-COVID-Vac Lyo" Vaccine Against COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437875
8. Ensayos clínicos [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: https://sputnikvaccine.com/esp/about-vaccine/clinical-trials/

ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 10.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, jRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register,PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry,SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 11 de agosto de 2020.
No se aplicó restricción por fecha o idioma

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

Estrategia de búsqueda	
(coronavir* OR coronovirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR "covid-19" OR covid19* OR "covid 19" OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR (covid* and (virus OR viruses OR viral)) OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "covid-19-related" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related") AND (vaccin* OR immunization OR immunogenic OR immunisation OR reactogenic*)	HITS: 4.672