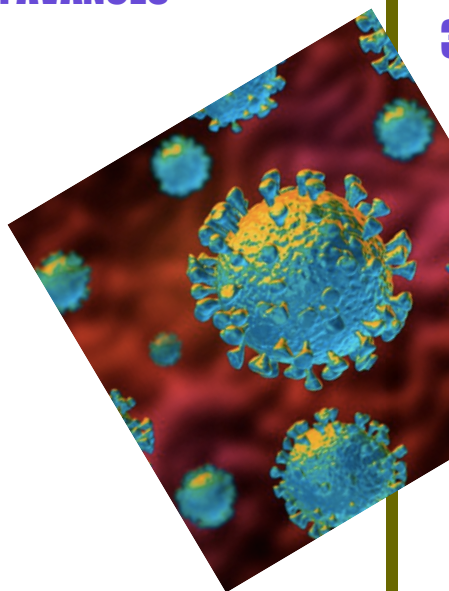


COVID-19

**VACUNAS CONTRA LA ENFERMEDAD COVID-19 CAUSADA
POR EL CORONAVIRUS SARS-CoV-2: AVANCES**

25 DE MAYO 2020

3^{ER} INFORME



Asociación Argentina de Microbiología

**Dean Funes 472 (C1214AAD). Ciudad de Buenos Aires.
Argentina**

**MIEMBROS DE LA
SUBCOMISIÓN DE
VACUNOLOGÍA**

Daniela Hozbor

Oscar Taboga

Pablo Baldi

Ángel Cataldi

Gabriel Fabricius

Silvia González

Ayala

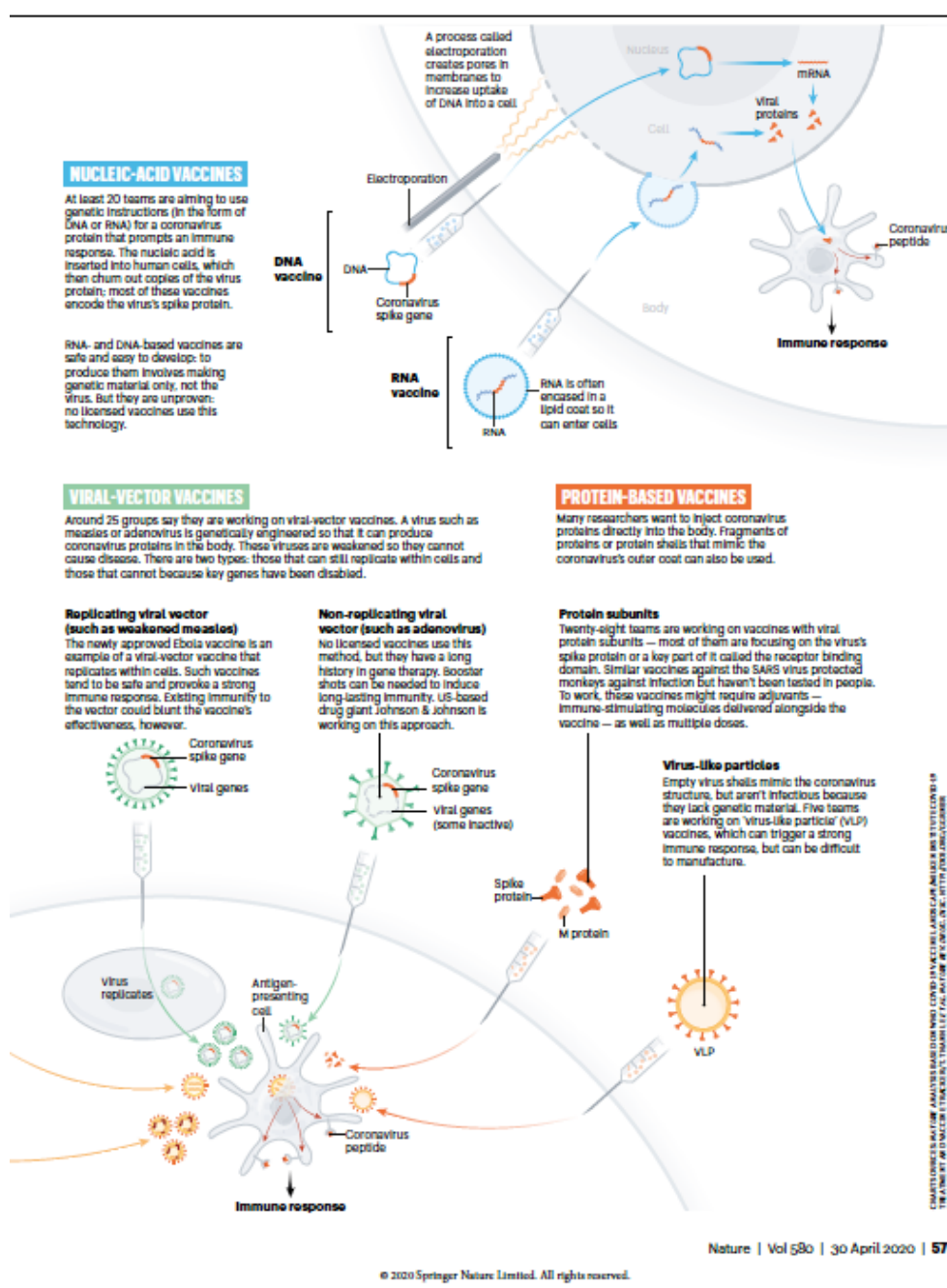
Iván Marcipar

Laura Riera

VACUNAS CONTRA LA ENFERMEDAD COVID-19 CAUSADA POR EL CORONAVIRUS SARS-COV-2: AVANCES. TERCER INFORME

Dando continuidad a la difusión del estado de avance de los desarrollos vacunales contra la enfermedad pandémica COVID-19, desde la Subcomisión de Vacunología de la AAM elaboramos nuestro tercer informe. Destacamos que el desarrollo de una vacuna normalmente lleva 15-20 años desde la concepción hasta la licencia, y las estimaciones actuales para las vacunas contra el SARS-CoV-2 requieren, a diferencia de los desarrollos en tiempos no pandémicos, de 12 a 18 meses.

Los candidatos vacunales propuestos para esta enfermedad refieren al virus entero atenuado o inactivado o a sus componentes, ácidos nucleicos o proteínas presentados en distintas plataformas. En relación a estos últimos, incluimos un resumen gráfico publicado el 30 de abril en media nature (<https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-01221-y/d41586-020-01221-y.pdf>)



La Organización Mundial de la Salud actualiza regularmente el listado de los candidatos vacunales existentes y su estado de avance. La última actualización que corresponde al 22 de mayo

(<https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>) muestra que del total de los 124 candidatos vacunales, 10 ya se encuentran en fases clínicas 1 o 2. A continuación se incluye una breve descripción de algunos de los 10 candidatos vacunales más avanzados en fases clínicas.

VACUNA VECTORIAL VIRAL DE CANSINO BIOLOGICS, CHINA: fue desarrollado conjuntamente con el Instituto de Biotecnología de la Academia de Ciencias Médicas Militares, utiliza un vector viral no replicativo (Vacuna de adenovirus tipo 5, Ad5 COVID-19). La fase 1 comenzó el 16 de marzo de 2020 e incluyó el análisis de dosis media, baja y placebo. 108 participantes (51% hombres, 49% mujeres; edad media 36 ± 3 años) fueron divididos en 3 grupos de 36 para recibir cada uno de ellos las distintas dosis. La reacción adversa más común fue dolor en el lugar de la inyección (54%). También se detectó fiebre en el 46% de los individuos vacunados, fatiga en el 44%, dolor de cabeza en el 39% y dolor muscular en el 17%. No se observaron eventos adversos graves dentro de los 28 días posteriores a la vacunación. Los títulos de anticuerpos y de anticuerpos neutralizantes aumentaron significativamente al día 14 y alcanzaron su punto máximo 28 días después de la vacunación. La respuesta específica de células T alcanzó su punto máximo el día 14 después de la vacunación. Se concluyó así que Ad5 COVID-19 es tolerable e inmunogénica a los 28 días después de la vacunación. La Fase 2 se inició el 12 de abril y está en curso. Esta fase involucra estudios sobre un total de 250 voluntarios inmunizados con dosis media, 150 voluntarios con dosis baja y 150 placebo. El ensayo se lleva a cabo en Wuhan, China. Está prevista la evaluación del título de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 el día 14 y al mes 6 después de la vacunación. De esta segunda fase también participa el Instituto de Biotecnología de la Academia de Ciencias Médicas Militares.

VACUNA A ARN DE SARS-CoV-2 DE MODERNA, EE. UU. Es el primer candidato vacunal mRNA-1273 que ingresó a los ensayos clínicos de Fase 1 omitiendo las pruebas en animales. Fue desarrollado por Moderna (Cambridge, Massachusetts) y financiado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, que forma parte de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (EE. UU). Se probó en voluntarios en el Kaiser Permanente Washington Health Research Institute, en Seattle. La vacunación con ARNm-1273 indujo la producción de anticuerpos neutralizantes en los ocho participantes, medidos por ensayos de neutralización por reducción de placa. Los niveles de anticuerpos neutralizantes fueron iguales o superiores a los generalmente observados en sueros de convalecientes y previnieron la replicación viral en los pulmones en un modelo de ratón a una dosis que provocó niveles similares de anticuerpos neutralizantes, (<https://investors.modernatx.com/node/8986/pdf>). El 7 de mayo, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) autorizó el estudio de Fase 2, que se iniciará en breve. Moderna está finalizando el protocolo para el estudio de Fase 3 del ARNm-1273, que comenzaría a principios del verano en Estados Unidos. (<https://investors.modernatx.com/node/8986/pdf>).

VACUNA INACTIVADA CONTRA LA NEUMONÍA PROVOCADA POR EL NUEVO CORONAVIRUS (CÉLULAS VERO). Sinopharm (Wuhan) + Academia China de Ciencias, China. Sinopharm (una red de empresas estatales de vacunas) comunicó el inicio de ensayos clínicos fase 1/2 que involucró a 96 personas divididos en tres grupos etarios. Los voluntarios recibieron la vacuna el 23 de abril. Se espera obtener los datos relevantes en 3 meses. Después, se lanzará un estudio clínico de fase III. (<http://spanish.peopledaily.com.cn/n3/2020/0512/c92121-9689534.html>)

VACUNA A ADN INOVIO PHARMACEUTICALS', USA. El 6 de abril anunció el comienzo de la fase 1. Es un candidato de ADN electroporado INO-4800 que codifica la proteína SARS-CoV-2 S. Se enrolarán hasta 40 voluntarios adultos sanos en Filadelfia, Pensilvania (Facultad de Medicina Perelman de la Universidad de Pensilvania) y Kansas City, MO (Centro de Investigación Farmacéutica). La evaluación de posibles participantes ha comenzado. Los suministros de estudio de INO-4800 llegaron a los sitios de testeo la semana pasada. Cada participante recibirá dos dosis de INO-4800 con cuatro semanas de diferencia, y las respuestas inmunes iniciales y los datos de seguridad del estudio se esperan para julio. Los datos preclínicos, que se han compartido con las autoridades reguladoras mundiales y se han presentado como parte del dossier. Los resultados de respuesta inmune en múltiples modelos animales son prometedores. Los ensayos preclínicos adicionales, incluidos los estudios de desafío, continuarán en paralelo con el ensayo clínico de fase 1. En los ensayos preclínicos detectaron una fuerte respuesta de

anticuerpos neutralizantes y también una respuesta celular contra el SARS-CoV-2. El estudio fue publicado post revisión en la revista Nature Communications bajo el título, "Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19" by INOVIO scientists and collaborators from The Wistar Institute, the University of Texas, Public Health England, Fudan University, and Advaccine. Los resultados preclínicos positivos con los datos de seguridad y respuestas inmunes de los estudios de Fase 1 brindan la esperanza de avanzar en un gran ensayo clínico aleatorizado de Fase 2/3. Un dato importante es que INOVIO fue el primero en avanzar con su vacuna de ADN INO-4700 contra MERS-CoV, un coronavirus relacionado, en evaluación en humanos en colaboración con GeneOne Life Science y el Instituto de Investigación del Ejército Walter Reed. INO-4700 es la única vacuna contra el MERS-CoV con datos positivos de un ensayo clínico de fase 1 / 2a, y actualmente INOVIO se prepara para iniciar un ensayo de vacuna de fase 2 con mayor número de voluntarios para INO-4700 en Oriente Medio, donde se han producido la mayoría de los casos de MERS. Estos esfuerzos son apoyados por fondos del CEPI.

CANDIDATO VACUNAL A BASE VECTOR VIRAL DE OXFORD, REINO UNIDO. El candidato vacunal ChAdOx1 fue desarrollado por la Universidad de Oxford. En la segunda semana de abril comenzó el enrolamiento para los ensayos clínicos en humanos. El equipo también inició en paralelo los ensayos con animales en abril en el laboratorio de Salud Pública (PHE) en el Reino Unido, aunque éstos pueden no estar completos antes que comiencen los ensayos en humanos, debido a la urgencia de detener la pandemia. A los hurones y macacos se les inyectará la vacuna y después se les administrará una dosis intranasal del virus. La fase I de prueba en voluntarios adultos sanos comenzó en abril. Se han producido más de 1,000 vacunas y el seguimiento está en curso. El próximo estudio inscribirá hasta 10.260 adultos y niños e involucrará a varias instituciones asociadas en todo el país. La fase II del estudio consiste en ampliar el rango de edad de las personas en las que se evalúa la vacuna, para incluir un reducido número de adultos mayores y niños: 56-69 años, mayores de 70 años, entre 5 y 12 años. Para estos grupos, se evaluará la respuesta inmune a la vacuna en personas de diferentes edades, con el fin de determinar si existe una variación en la respuesta en personas mayores o niños.

Así, varios de los candidatos vacunales contra COVID-19 pronto comenzarán la fase 3 del desarrollo. Esta fase plantea desafíos enormes ya que implica trabajar sobre aspectos que aún no se conocen. El objetivo primario es definir la eficacia de una vacuna COVID, lo cual implicaría evaluar protección contra la infección definida por la seroconversión, y prevención de la enfermedad clínicamente sintomática, especialmente la disminución de las formas graves. Estos estudios, debido a la falta del conocimiento del correlato de protección, requieren de un número de voluntarios muy elevado, de forma que puedan incluir a distintos grupos etarios y a grupos especiales con distintos a los que se los deberá seguir serológica y clínicamente. Como varios candidatos pueden llegar simultáneamente a esta fase, los mismos deberían ser evaluados con fines comparativos para su uso en paralelo a través de ensayos y protocolos validados similares o idénticos para proporcionar un puente de armonización entre ellos. De hecho, se está discutiendo sobre la armonización de los ensayos clínicos trabajando en un formato de red con laboratorios validados y en trabajo colaborativo para la integración de la información. Se trataría de una forma de trabajo innovadora y contra la cual intereses varios pueden hacerla fracasar.

Se ha planteado también la realización de ensayos controlados con desafío con SARS-CoV-2 en humanos como estrategia para evaluar eficacia de los candidatos vacunales. El objetivo primario de ésta es infectar individuos seropositivos para verificar su resistencia a COVID-19 para después pasar a una población seronegativa y detectar su susceptibilidad para enfermar. De verificar protección en los seropositivos y susceptibilidad en los seronegativos, se continuaría con un ensayo controlado sobre población inmunizada. Se propone trabajar con voluntarios jóvenes sanos provenientes de zonas geográficas con alta incidencia de la enfermedad. Si bien la inclusión de individuos jóvenes y condiciones de desafío moderadas no permitirá reflejar la fisiopatología pulmonar de las formas graves ni el efecto en la población adulta, esta estrategia permitirá evaluar la capacidad de las vacunas en inducir protección contra la enfermedad. Sin dudas la ética cuestiona este tipo de ensayos pero le hacen frente los criterios de inclusión: grupo poblacional de jóvenes de 20-29 años para los que la probabilidad de un desenlace fatal por COVID-19, en caso de ocurrir, se estima menor que la tasa de muerte que ocurre en los donantes de riñón hoy permitida. Más aún, la selección de voluntarios exclusivamente de áreas con alta transmisión señala que estos individuos de por sí terminarían infectándose, pero su participación en los ensayos les

garantizaría el acceso a la atención crítica necesaria de manera continua lo que conllevaría un riesgo neto menor. El debate continúa.

En todo este contexto sin dudas esta nueva etapa del desarrollo de vacunas anti CoVID-19 (Fase 3) implica un gran desafío que, de ser superado, no solo será un hito de la Vacunología sino para la historia de la humanidad.