

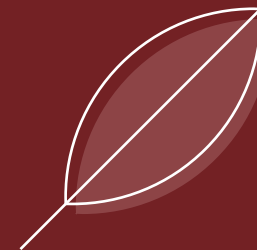
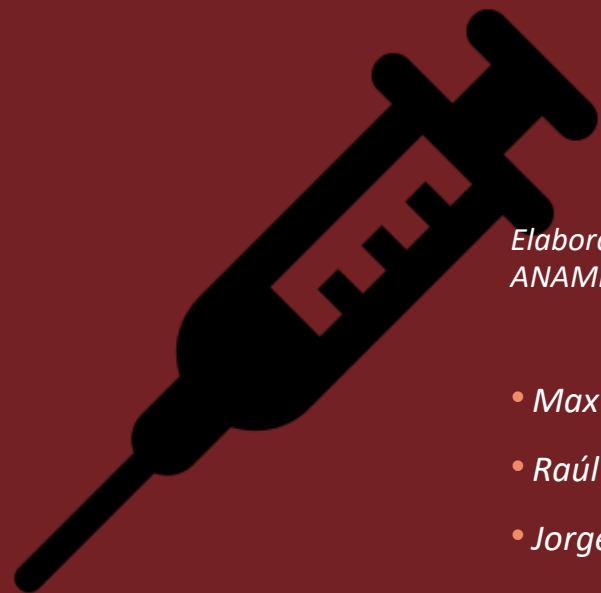
SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN DE USO EXCEPCIONAL POR URGENCIA SANITARIA VACUNA AZD1222 (ChAdOx1 COVID- 19)

LABORATORIO
OXFORD ASTRAZENECA

INFORME DE CONSENSO

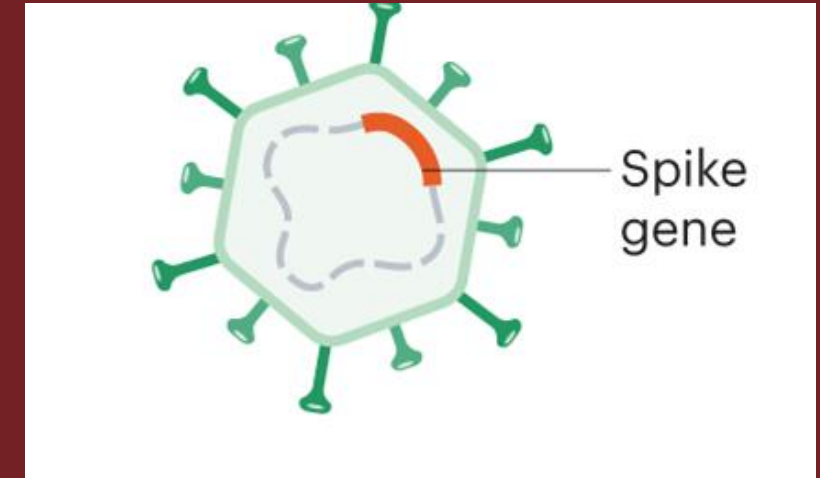
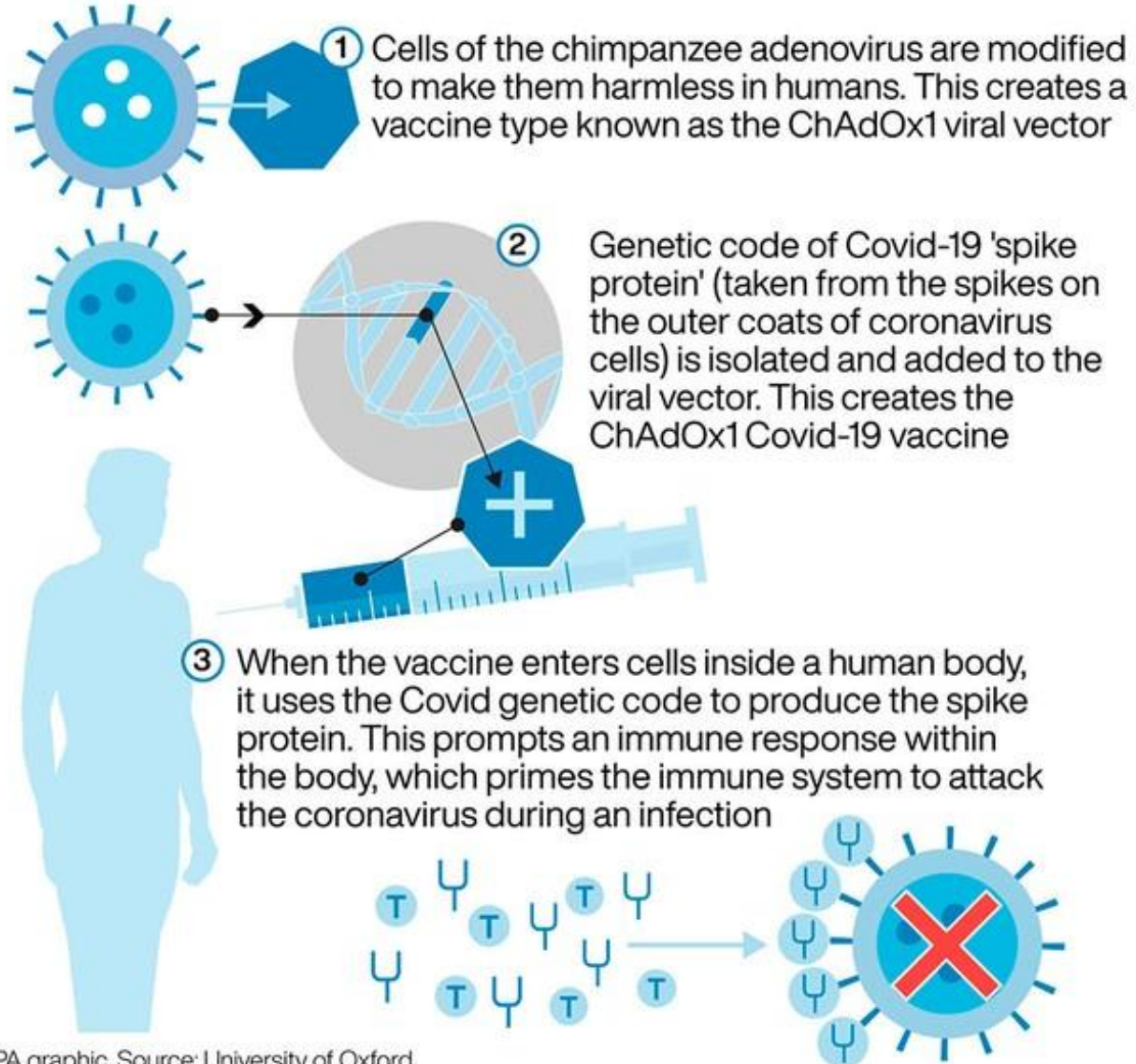
Elaborado por los siguientes integrantes externos de la Comisión Productos Nuevos de ANAMED:

- *Max Andresen*
- *Raúl Corrales*
- *Jorge Gallardo*
- *Eliana Sánchez*
- *Caroline Weinstein*



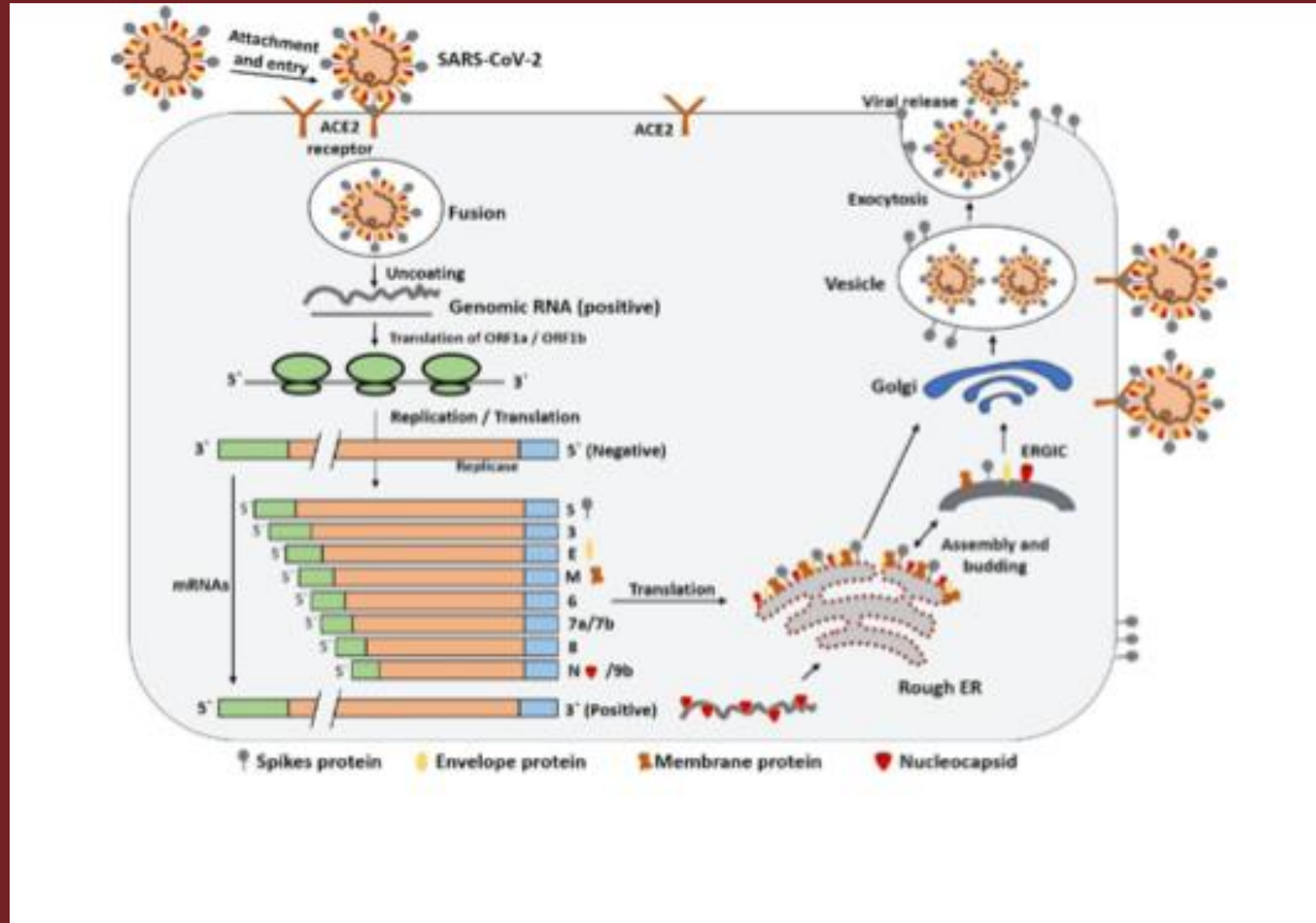
AZD1222 (ChAdOx1 COVID-19)

How the Oxford Covid-19 vaccine works

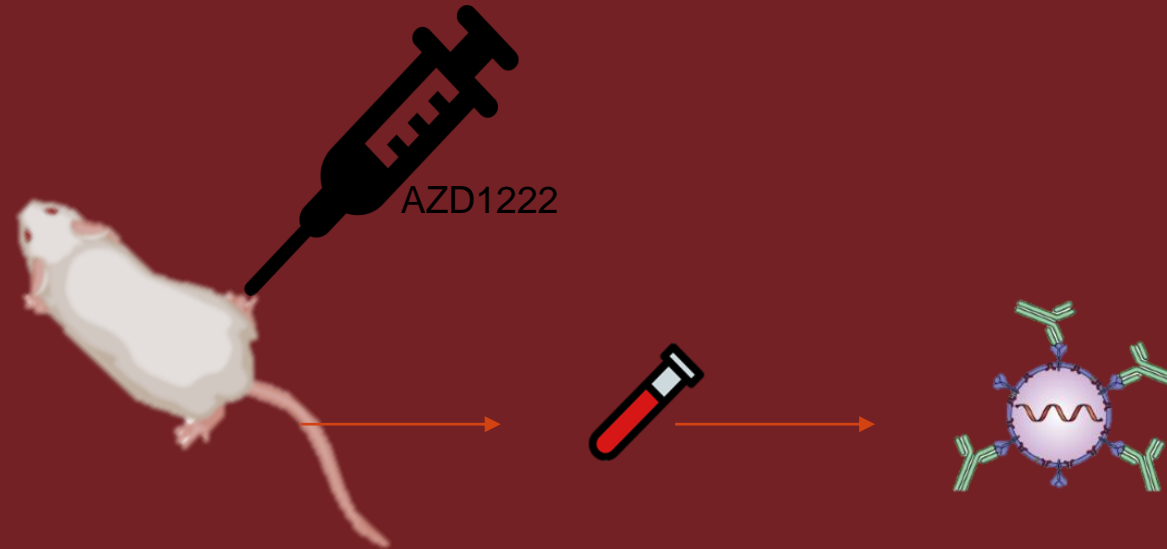


La vacuna busca evitar la entrada del virus a la célula

Si el virus no entra a la célula, no se reproduce y se corta el ciclo



Datos Preclínicos

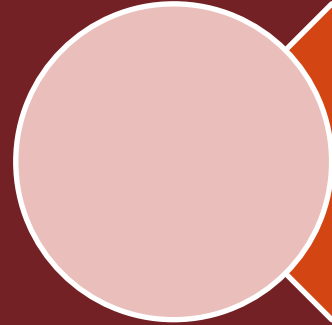


Ratones (BALBc/CD-1), hurones, conejos y NHP y cerdos

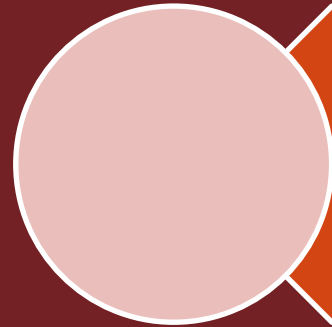


No se observó VAED in macacos desafiados

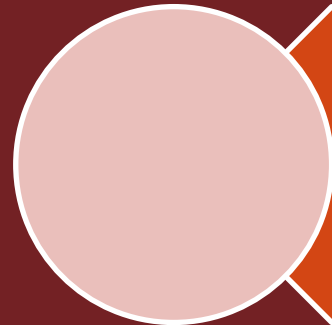
Datos Preclínicos



No se observó toxicidad reproductiva y del desarrollo (dos estudios en ratones)



No se ha detectado toxicidad general, cardiovascular o respiratoria



Biodistribución: diseminación confinada al sitio de la inyección y linfonodos que drenan el área

Fase 1 (Seguridad e inmunogenicidad)

Originalmente los participantes del estudio recibirían una dosis única de AZD1222, el protocolo se modificó posteriormente a un régimen de refuerzo de dos dosis para las cohortes de fase II debido a la generación de una respuesta inmune más robusta en los 10 participantes que recibieron un refuerzo en el ensayo de Fase I.

| IgG anti SARS Cov-2 | |
|--------------------------|----------------------------------|
| máximo | 28 |
| tiempo detectado elevado | 56 |
| Respuesta Inmune celular | |
| CD4 | TH1 IFN g y TNFa |
| CD8 | n=35 una dosis n=10 dos dosis |

Análisis Intermedio Ensayo Fase II/III

Seguimiento de casos por app 4 meses

No casos 11.636

| País | Estado |
|-------------|----------------------------|
| Brasil | Análisis intermedio global |
| Reino Unido | |
| Sudáfrica | |

| Grupo | N (%) |
|------------|----------------|
| 18-55 años | 10.218 [87.8%] |
| blancos | 9625 [82.7%] |
| mujeres | 7045 [60.5%] |

PROTOCOLO DE INMUNIZACIÓN CON AZD1222



Hisopado nasal
Semanales para PCR
Búsqueda activa de casos
COVID-19

Inmunogenicidad
Respuesta cél T vía
ITN- γ

Anticuerpos
Neutralizantes:
Específico IgG-RBD
Específico IgG-S

Seguridad: Vigilancia ESAVI
42 semanas y programada hasta
1 año post 2^a dosis

Inmunogenicidad: medida 0,7,14
y 28 días después de cada dosis

Análisis Interino Ensayo Fase II/III

Análisis de Seguridad

Todos los participantes que recibieron al menos una dosis: efectos comparables en placebo y vacuna

Destaca mielitis transversa tanto en grupo placebo (1) como vacunado (2).

Una reacción adversa causó la pausa del ensayo clínico.

Los 5 eventos adversos más reportados: Dolor sitio de inyección (11.9%), dolor de cabeza (10.4%), pirexia (8.5%), mialgia (8.5%) y fatiga (4,8%)

Efectividad según grupos etarios. “Análisis de Pool de estudios” (Participantes que recibieron las 2 dosis)

| | COV002 (UK; LD/SD; N=2741) | | COV002 (UK; SD/SD; N=4807) | | COV003 (Brazil; all SD/SD; N=4088) | |
|------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| | ChAdOx1 nCoV-19 (n=1367) | MenACWY (n=1374) | ChAdOx1 nCoV-19 (n=2377) | MenACWY (n=2430) | ChAdOx1 nCoV-19 (n=2063) | MenACWY plus saline (n=2025) |
| Age, years | | | | | | |
| 18-55 | 1367 (100.0%) | 1374 (100.0%) | 1879 (79.0%) | 1922 (79.1%) | 1843 (89.3%) | 1833 (90.5%) |
| 56-69 | 0 | 0 | 285 (12.0%) | 293 (12.1%) | 209 (10.1%) | 187 (9.2%) |
| ≥70 | 0 | 0 | 213 (9.0%) | 215 (8.8%) | 11 (0.5%) | 5 (0.2%) |
| Sex | | | | | | |

·Solo 2 estudios incorporaron participantes > de 55 años

·Los participantes > 55 años fueron 1.418 equivalentes a un 12,1%

Solo 5 casos de Covid ocurrió en este grupo, por ello aún no es posible concluir

Efectividad de la vacuna . “Análisis de Pool de estudios” (Participantes que recibieron las 2 dosis)

| | Total number of cases | ChAdOx1 nCoV-19 | | Control | | Vaccine efficacy (CI*) |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------|---|-----------------|---|------------------------|
| | | n/N (%) | Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up) | n/N (%) | Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up) | |
| All LD/SD and SD/SD recipients | 131 | 30/5807 (0.5%) | 44.1 (248 299) | 101/5829 (1.7%) | 149.2 (247 228) | 70.4% (54.8 to 80.6)† |

- El resultado global: 131 casos de Covid
- Solo 30 casos en 5.807 participantes vacunados vs 101 casos en 5.829 casos de placebo
- tasas de 0,5/1.000 vs 1,7/1.000 → eficacia 70,4%

Efectividad de la vacuna . “Análisis de pool de estudios”
(Participantes que recibieron las 2 dosis)

Efficacy against SARS-CoV-2 more than 14 days after a second dose of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine in the primary efficacy population

| | Total number of cases | ChAdOx1 nCoV-19 | | Control | | Vaccine efficacy (CI [†]) |
|---|-----------------------|-----------------|---|-----------------|---|-------------------------------------|
| | | n/N (%) | Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up) | n/N (%) | Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up) | |
| All LD/SD and SD/SD recipients | 131 | 30/5807 (0.5%) | 44.1 (248 299) | 101/5829 (1.7%) | 149.2 (247 228) | 70.4% (54.8 to 80.6) [‡] |
| COV002 (UK) | 86 | 18/3744 (0.5%) | 38.6 (170 369) | 68/3804 (1.8%) | 145.7 (170 448) | 73.5% (55.5 to 84.2) |
| LD/SD recipients | 33 | 3/1367 (0.2%) | 14.9 (73 313) | 30/1374 (2.2%) | 150.2 (72 949) | 90.0% (67.4 to 97.0) ^{§§} |
| SD/SD recipients | 53 | 15/2377 (0.6%) | 56.4 (97 056) | 38/2430 (1.6%) | 142.4 (97 499) | 60.3% (28.0 to 78.2) |
| COV003 (Brazil; all SD/SD) | 45 | 12/2063 (0.6%) | 56.2 (77 930) | 33/2025 (1.6%) | 157.0 (76 780) | 64.2% (30.7 to 81.5) [‡] |
| All SD/SD recipients | 98 | 27/4440 (0.6%) | 56.4 (174 986) | 71/4455 (1.6%) | 148.8 (174 279) | 62.1% (41.0 to 75.7) |
| Other non-primary symptomatic COVID-19 disease [¶] | 18 | 7/5807 (0.1%) | 10.3 (248 299) | 11/5829 (0.2%) | 16.3 (247 228) | 36.4% (-63.8 to 75.3) [‡] |
| Any symptomatic COVID-19 disease | 149 | 37/5807 (0.6%) | 54.4 (248 299) | 112/5829 (1.9%) | 165.5 (247 228) | 67.1% (52.3 to 77.3) |
| Asymptomatic or symptoms unknown (COV002) | 69 | 29/3288 (0.9%) | 69.8 (151 673) | 40/3350 (1.2%) | 96.0 (152 138) | 27.3% (-17.2 to 54.9) |
| LD/SD recipients | 24 | 7/1120 (0.6%) | 41.4 (61 782) | 17/1127 (1.5%) | 100.6 (61 730) | 58.9% (1.0 to 82.9) [‡] |
| SD/SD recipients | 45 | 22/2168 (1.0%) | 89.4 (89 891) | 23/2223 (1.0%) | 92.9 (90 408) | 3.8% (-72.4 to 46.3) |

Resultados similares entre ensayo de Brasil y UK : Aprox 70% de eficacia
 Resultados variables según distintos esquemas: LD/SD vs SD/SD

FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIOS DE VACUNA OXFORD-ASTRA-ZENECA (Análisis de pool)

| FORTALEZAS | DEBILIDADES |
|--|---|
| Nº TOTAL DE PACIENTES INCLUIDOS | INCLUYÓ < 4% ADULTOS MAYORES DE 70 AÑOS |
| ALEATORIZACIÓN | SOLO UNA MINORÍA TENÍA COMORBILIDADES Resultados de estos subgrupos aún no están disponibles |
| INCLUSIÓN DE SITIOS PARA TENER DIVERSIDAD ÉTNICA | HETEROGENEIDAD DE DOSIS FORTUITA |
| ESTANDARIZACIÓN DE ELEMENTOS CLAVES ENTRE LOS DIFERENTES ENSAYOS | RESULTADOS OBTENIDO POR " ANÁLISIS DE POOL " (Ideal estudio grandes o meta-análisis) |
| DISEÑOS COMPATIBLES PARA ANÁLISIS COMÚN DE RESULTADOS | RESULTADOS DE UN ANÁLISIS INTERINO (Óptimo es tener el resultado final) |
| TODOS LOS PAC. SE INCLUYEN EN EVALUACIÓN DE SEGURIDAD (1 DOSIS AL MENOS) | |
| COMPARABILIDAD DE RESULTADOS ENTRE RU Y BRASIL | |
| NINGÚN PARTICIPANTE VACUNADO NECESITÓ HOSPITALIZACIÓN, VS 10 EN PLACEBO (2 GRAVES) | |
| TASA DE EFECTOS ADVERSOS MUY SIMILAR A PLACEBO | |

INDICACIONES

Administración en adultos de 18 años a 55 años en ausencia de estados febriles.

Se puede administrar a individuos que hayan tenido infección previa por SARS-COV-2.

Se recomienda un esquema de inmunización de dos dosis en un intervalo de 4 a 12 semanas.

Resumen de riesgos y seguridad

| | |
|----------------------------------|---|
| Riesgo importante identificado | Ninguno |
| Riesgo potencialmente importante | Condiciones neurológicas inmunomediadas |
| Información no conocida aún | Uso en mujeres lactando Uso en pacientes con inmunodeficiencia severa Uso en pacientes con enfermedad severa y/o inmanejables Uso conjunto con otras vacuna Pacientes < de 18 años |

CONTRAINDICACIONES

- Personas con antecedentes de **hipersensibilidad severa como shock anafiláctico**, especialmente a componentes de la vacuna o a otros inyectables (IM, IV, SC)
- Pacientes con enfermedades hemorrágicas significativas

Poblaciones especiales incluidos o no en programa de desarrollo de vacuna

| | |
|---|---|
| Mujeres embarazadas | No han sido incluidas en estudio |
| mujeres amamantando | No han sido incluidas en estudio |
| Pac. con falla hepática | Datos de pacientes incluidos no están aún disponibles |
| Pac. con falla renal | Datos de pacientes incluidos no están aún disponibles |
| Pac con Enf cardiovascular descompensada | Datos de pacientes incluidos no están aún disponibles |
| Pacientes inmunosuprimidos | No han sido incluidas en estudio |
| Personas portadoras de polimorfismos significativos | No han sido incluidas en estudio |

FARMACOVIGILANCIA



Plan de Manejo de Riesgos

Informe periódico de
seguridad

Cuestionario on line de seguimiento de
efectos adversos

PRECAUCIONES



*Preservación de cadena de frío
a 2-8°C.*

**PRECAUCIONES
IMPORTANTES**



*La vacuna **no es** intercambiable con otra
vacuna*

*No administrar en pacientes que hayan
recibido otra vacuna para el COVID 19*

Informe periódico de eficacia

- **Epivigila:** incluya datos de vacunación, *informando nombre de vacuna*
- Objetivo cruzar nuevos infectados con vacunados según tipo de vacuna (lote, marca)
- Verificar eficacia de cada vacuna

**PRECAUCIONES
IMPORTANTES**



Observar pacientes 15 min

*30 min si hay antecedentes de
hipersensibilidad*

CONCLUSIÓN

Esta comisión de expertos se pronuncia en consenso unánime,
a favor de la aprobación del uso de emergencia de AZD1222
en adultos de 18 a 55 años