



---

## INFORME TECNICO PRELIMINAR DE EVALUACION DE PRODUCTO FARMACEUTICO

VACUNA AZD1222, vacuna contra COVID-19  
ASTRAZENECA

Promotor: ASTRAZENECA S.A.

Tipo de solicitud: Uso de emergencia

---

Presentado por: **Sociedad de Farmacología de Chile  
(SOFARCHI)**

**Dr. Jorge Fuentealba Arcos, PhD**  
Past-Presidente

## **INFORMACIÓN GENERAL**

---

**Nombre genérico : COVID-19) VACCINE (ChAdOx1-S [recombinant])**

**Nombre comercial : VACUNA AZD1222, vacuna contra COVID-19 ASTRAZENECA**

**Principio activo : COVID-19) VACCINE (ChAdOx1-S [recombinant]) 5 x 10<sup>10</sup> vp**

**Clasificación : Vacuna inmunogénica anti SARS-CoV-2.**

**Procedencia : ASTRAZENECA S.A.**

**Solicitud ISPCH : AUTORIZACION DE USO DE MEDICAMENTO SIN REGISTRO**

**SANITARIO (ART. 21º a), con fecha de 6 de Enero de 2021. El Laboratorio pide Autorización para Uso de Emergencia de la Vacuna AZD1222, por el ART. 99 del Código Sanitario de Chile**



## INFORMACIÓN GENERAL

---

1. Información preclínica
2. Información clínica



### **2.1. Estudios toxicológicos.**

estudio de toxicidad intramuscular con la vacuna AZD1222 de dosis intermitente de 6 semanas en ratones con una recuperación de 4 semanas cuyo objetivo fue determinar la toxicidad potencial de AZD1222 (dosis total de partículas virales de  $3.7 \times 10^{10}$ ) cuando se administra por inyección intramuscular de manera intermitente (los días 1, 22 y 43) a ratones, con un período de recuperación de 28 días para evaluar el potencial de reversibilidad de cualquier hallazgo.

La vacuna fue bien tolerada, con una temperatura corporal transitoriamente más alta en machos, disminución de monocitos en machos y hembras (consistente con la farmacología esperada de AZD1222) y aumento de globulina y disminución de albúmina y relación albúmina / globulina, consistente con una respuesta de fase aguda, observado.

AZD1222, se generaron y mantuvieron anticuerpos contra la glicoproteína S durante los períodos de dosificación y recuperación en todos los animales.

### **2.2. Efectos sobre la reproducción, fertilidad y acción teratogénica.**

La administración de la vacuna en hembras antes del apareamiento y durante el desarrollo embrionario fue bien tolerado.

Hubo también seropositividad en los fetos y en las crías indicativo de transferencia de anticuerpos a través de la placenta y de la leche. No se observó ninguna anomalía en las madres ni en las crías.

### 2.3. Efectos mutagénicos y carcinogénicos.

La evaluación de los efectos mutagénicos y carcinogénicos no se requieren para vacunas y tampoco el laboratorio envía antecedentes al respecto.

2.4. Estudios inmunogenicidad. Se ha demostrado que AZD1222 es inmunogénico en modelos con ratones, hurones, primates no humanos (NHP) y cerdos. Mientras que una dosis única de AZD1222 indujo respuestas de células T y anticuerpos específicos de antígeno, una inmunización de refuerzo mejoró las respuestas de anticuerpos, particularmente en cerdos, con aumentos significativos en los títulos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2.

### 2.5. Estudios farmacocinéticos.

2.5.1. Estudios en animales: Aunque según la “ WHO Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines, WHO Technical Report Series, N° 927, 2005”, los estudios farmacocinéticos no son requeridos para las vacunas, por lo que el Laboratorio ASTRAZENECA no envía antecedentes al respecto.

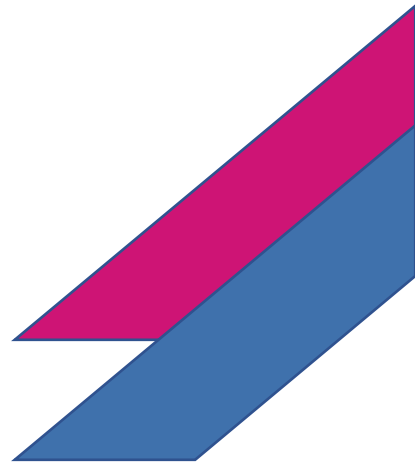
2.5.2. Estudios humanos: Los estudios farmacocinéticos no son requeridos para las vacunas y tampoco el laboratorio envía antecedentes al respecto. Las directrices de la OMS sobre evaluación no clínica de vacunas (OMS 2005) y adyuvantes de vacunas y vacunas con adyuvante (OMS 2013), las evaluaciones tradicionales de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) generalmente no son necesarias para las vacunas.

### 2.6. Tolerancia local.

Los estudios de tolerancia local fueron extensiones de los estudios anteriores donde se observó un edema subcutáneo mínimo en los sitios de administración en animales machos y hembras tanto del grupo de control como de los que recibieron AZD1222 y se consideró que estaba relacionado con la vía de administración. Se observó una mínima inflamación de células mononucleares o mixtas en el tejido subcutáneo y el músculo esquelético subyacente en los sitios de administración tanto en animales machos como hembras. Este hallazgo fue de mayor incidencia en animales a los que se les administró AZD1222. .



## CONCLUSIONES DE LOS DATOS PRECLÍNICOS



### **3.1 Estudios Fase I.**

El laboratorio envía el estudio de Fase I/II (COV001, NCT04324606), ensayo clínico de fase I / II, multicéntrico, simple ciego, controlado, aleatorizado, control activo, para determinar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra el COVID-19 ChAdOx1 nCoV-19 en voluntarios adultos sanos entre 18 y 55 años reclutados en UK. Los objetivos principales de este estudio fueron evaluar la seguridad y eficacia de AZD1222 contra el COVID-19. Los objetivos secundarios fue evaluar el perfil de reactogenicidad y la inmunogenicidad celular y humoral de AZD1222. Se planifica 4 grupos de estudio con hasta 540 voluntarios en cada uno de los brazos de vacuna con dosis únicas (AZD1222 5 x 10<sup>10</sup> vp o MenACWY con licencia) en los grupos 1, 2 y 4 y 10 participantes en el grupo 3 con un tamaño de muestra general de hasta 1090. El reporte final será en el 2022. Otro estudio de fase I/II es el COV005, NCT04444674, estudio doble-ciego, aleatorizado, control placebo, multicéntrico para determinar seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna AZD1222 realizado en Sudáfrica en sujetos adultos viviendo con o sin HIV. El principal objetivo de este estudio es evaluar seguridad, tolerabilidad y reactogenicidad en la población sin HIV o con HIV de la vacuna AZD1222. Los participantes fueron reclutados entre los 18 a 65 años



### 3.2 Estudios Fase II.

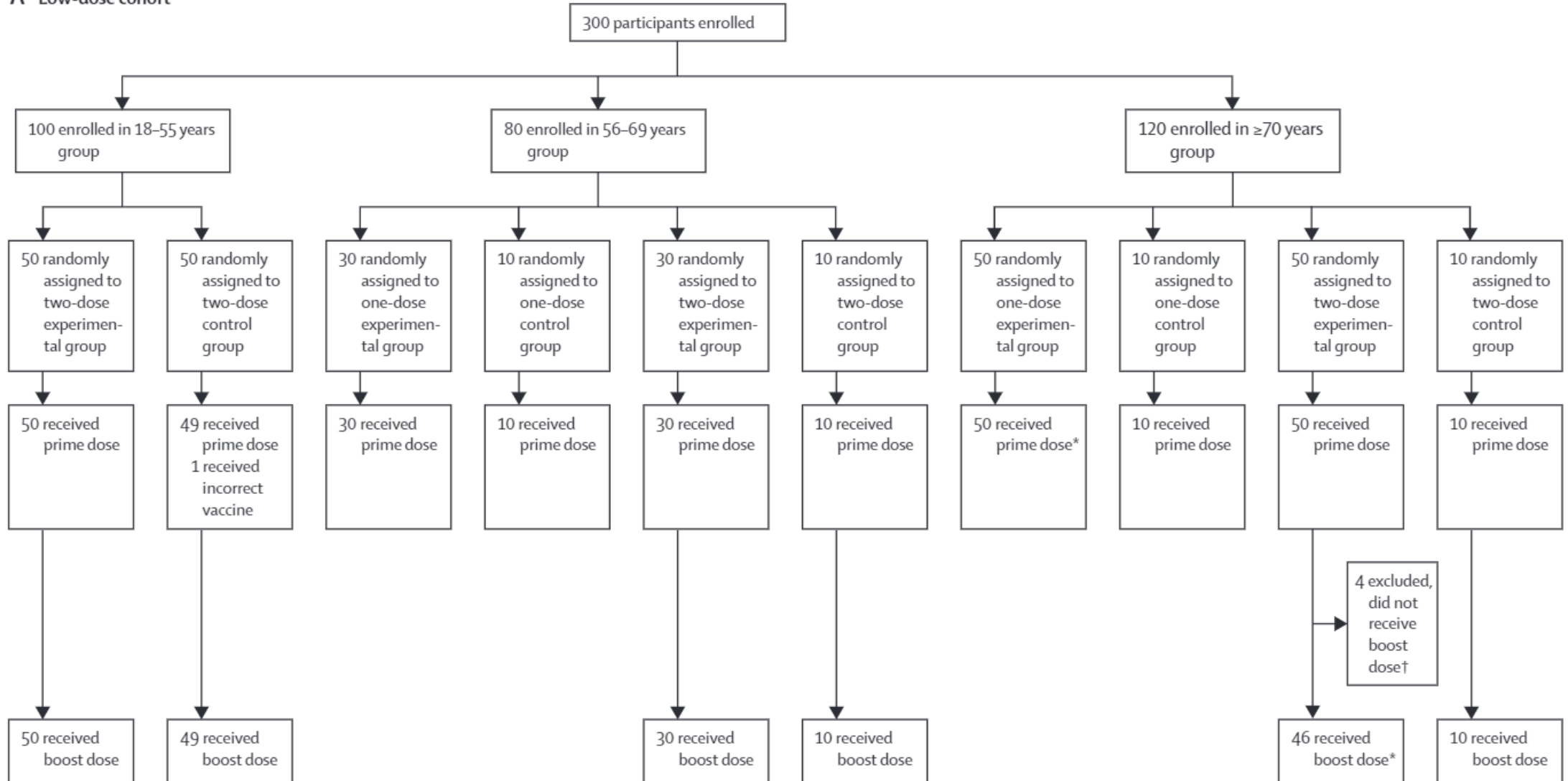
Los estudios de Fase II serán revisados en conjunto con los estudios COV002 y COV003 que son estudios de Fase II/III.

3.3 Estudios Fase III. El laboratorio envía los estudios de Fase II/III (COV002, NCT04400838) y un estudio de fase III (COV003, ISRCTN89951424). El estudio COV002 fue un estudio ciego, aleatorizado, controlado, investigando una dosis o dos dosis de la vacuna vía im, para determinar eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna AZD1222. Los objetivos principales fueron evaluar la eficacia y seguridad de AZD1222 en jóvenes y adultos en UK. Los secundarios fueron evaluar el perfil de reactogenicidad de AZD1222 y la eficacia al comparar COVID-19 grave y no grave y evaluar la seguridad e inmunogenicidad en adultos mayores de 56 años o más. Planificado para más de 12.390 sujetos agrupados según una escala etaria en: Grupo 1, adultos sanos con edades entre 56 y 69 años, con una o dos dosis de AZD1222; Grupo 2, adultos sanos con edades sobre 70 años, con una o dos dosis de la vacuna; Grupo 3, niños sanos entre 5 y 12 años, con solo una dosis baja de la vacuna; Grupo 4, adultos sanos entre 18 y 55 años con una o dos dosis de la vacuna; y Grupo 5, adultos con HIV entre 18 y 55 años con una o dos dosis de la vacuna. Todos los grupos tiene a su vez controles activos con MenACWY (vacuna meningocócica). El reporte final será en el 2022

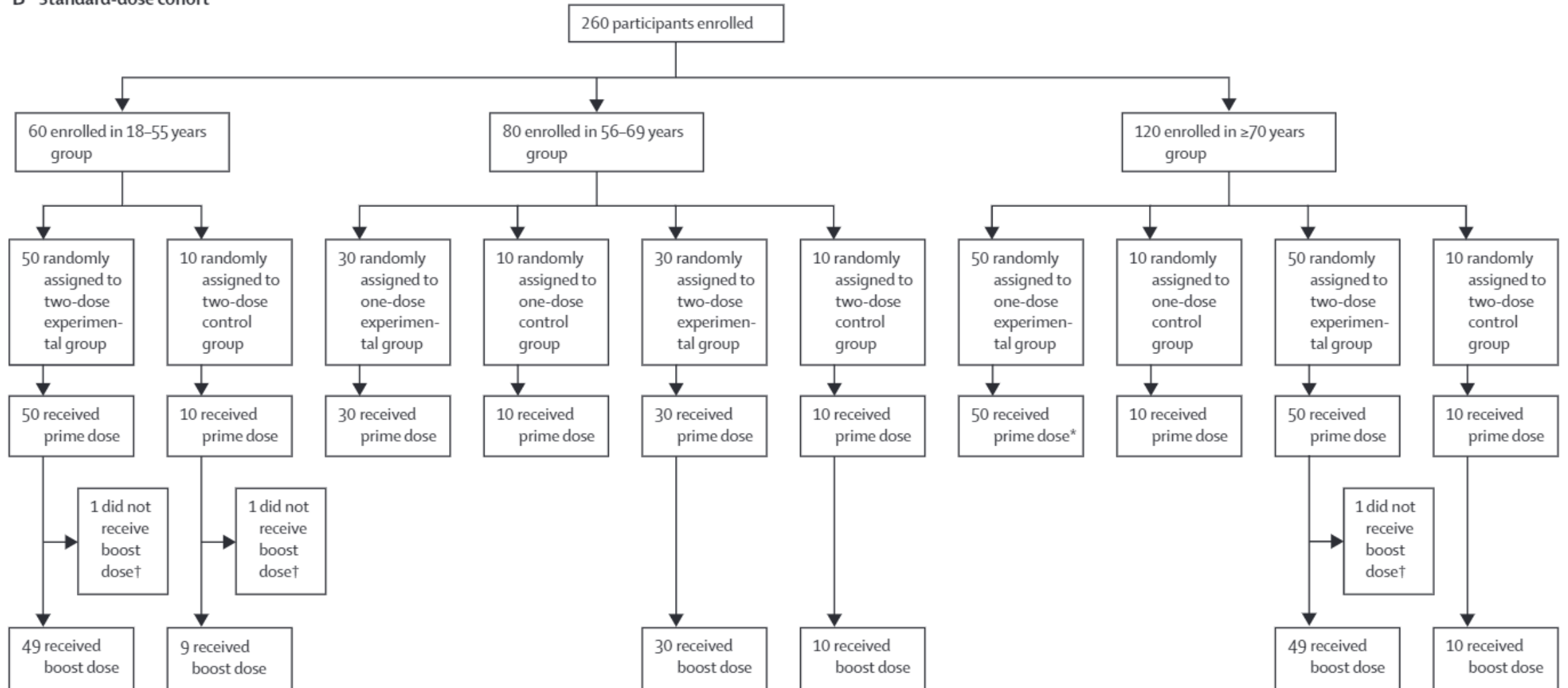
**El estudio COV003**, fue un estudio simple ciego, aleatorizado, controlado de fase III para determinar seguridad, eficacia e inmunogenicidad de la vacuna AZD1222 realizado en Brasil. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia de AZD1222 contra la enfermedad de COVID-19 confirmada con un PCR. Los secundarios fueron evaluar el perfil de seguridad, tolerabilidad y reactogenicidad de AZD1222. Los adultos participantes sobre 18 años fueron reclutados entre profesionales de la salud y todos aquellos expuestos altamente al COVID-19. El reporte final será en el 2022



**A Low-dose cohort**



## B Standard-dose cohort



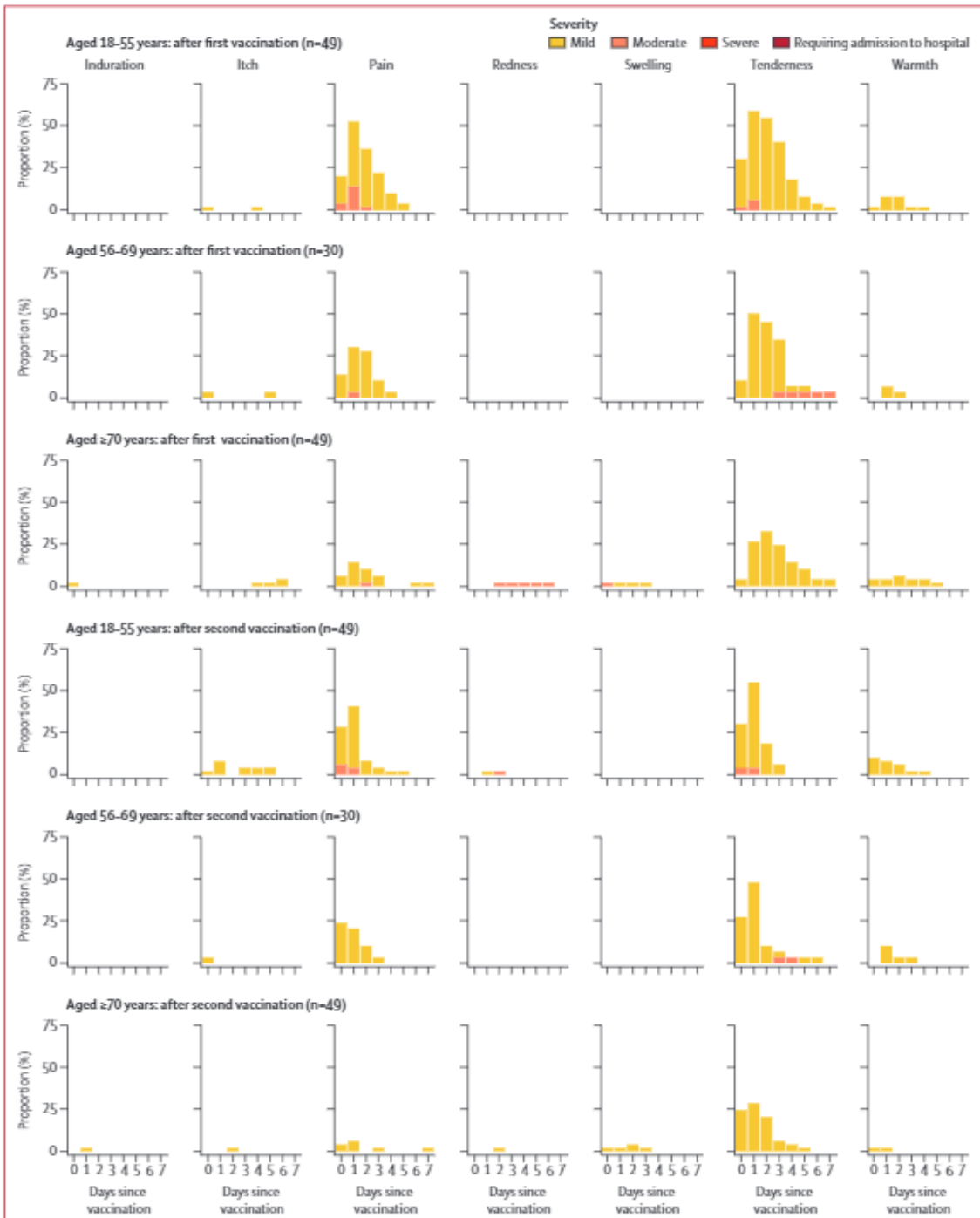
	Age 18–55 years		Age 56–69 years				Age ≥70 years			
	ChAdOx1 nCoV-19, two doses	MenACWY, two doses	ChAdOx1 nCoV-19, one dose	MenACWY, one dose	ChAdOx1 nCoV-19, two doses	MenACWY, two doses	ChAdOx1 nCoV-19, one dose	MenACWY, one dose	ChAdOx1 nCoV-19, two doses	MenACWY, two doses
<b>Low dose</b>										
Number enrolled	50	49	30	10	30	10	50	10	46	10
Sex										
Female	35 (70%)	28 (57%)	19 (63%)	4 (40%)	10 (33%)	8 (80%)	24 (48%)	6 (60%)	16 (35%)	6 (60%)
Male	15 (30%)	21 (43%)	11 (37%)	6 (60%)	20 (67%)	2 (20%)	26 (52%)	4 (40%)	30 (65%)	4 (40%)
Age, years, median (IQR, range)	44.5 (39.0–51.0, 22.0–54.0)	42.0 (32.0–48.0, 23.0–55.0)	60.0 (58.9–62.3, 56.0–69.0)	57.8 (56.3–60.8, 56.0–68.0)	60.4 (57.8–66.0, 56.0–69.4)	60.5 (58.3–63.9, 56.7–69.0)	73.5 (71.0–76.0, 69.0–83.0)	73.0 (70.0–74.0, 70.0–81.0)	73.0 (71.0–75.0, 70.0–82.0)	73.0 (71.2–74.0, 70.0–76.0)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR, range)	24.6 (22.9–28.9, 19.4–45.1)	24.8 (21.6–27.7, 18.0–37.2)	25.0 (23.2–27.3, 20.2–37.6)	25.5 (22.5–27.3, 20.9–34.4)	25.9 (24.0–28.8, 21.3–36.6)	24.0 (23.2–26.0, 22.2–33.2)	26.0 (23.8–28.0, 20.0–36.0)	24.9 (22.3–26.9, 19.3–32.5)	26.0 (23.4–27.7, 19.4–42.1)	26.8 (24.3–29.5, 19.2–35.3)
Smoker	3 (6%)	1 (2%)	0	1 (10%)	2 (7%)	0	1 (2%)	0	1 (2%)	0
Alcohol drinker	44 (88%)	42 (86%)	28 (93%)	9 (90%)	26 (87%)	8 (80%)	43 (86%)	10 (100%)	43 (94%)	9 (90%)
Health-care worker	35 (70%)	26 (53%)	17 (57%)	7 (70%)	12 (40%)	4 (40%)	0	0	0	1 (10%)
Race or ethnicity										
White	48 (96%)	45 (92%)	30 (100%)	9 (90%)	27 (90%)	10 (100%)	50 (100%)	10 (100%)	45 (98%)	10 (100%)
Black or Black British	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian or Asian British	2 (4%)	1 (2%)	0	0	2 (7%)	0	0	0	0	0
Mixed race or ethnicity	0	3 (6%)	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0
Other race or ethnicity*	0	0	0	1 (10%)	1 (3%)	0	0	0	0	0
Comorbidities										
Cardiovascular disease	4 (8%)	10 (20%)	5 (17%)	0	11 (37%)	0	14 (28%)	3 (30%)	16 (35%)	2 (20%)
Respiratory disease	12 (24%)	9 (18%)	7 (23%)	0	7 (23%)	0	6 (12%)	2 (20%)	6 (13%)	1 (10%)
Diabetes	0	0	0	0	0	1 (10%)	1 (2%)	0	2 (4%)	0

### Standard dose

Number enrolled	49	9	30	10	30	10	50	10	49	10
Sex										
Female	23 (47%)	7 (78%)	16 (53%)	3 (30%)	16 (53%)	5 (50%)	25 (50%)	1 (10%)	21 (43%)	2 (20%)
Male	26 (53%)	2 (22%)	14 (47%)	7 (70%)	14 (47%)	5 (50%)	25 (50%)	9 (90%)	28 (57%)	8 (80%)
Age, years, median (IQR, range)	39.0 (30.0-45.0, 19.0-55.0)	43.0 (35.8-50.0, 32.0-54.0)	59.0 (58.0-61.0, 56.0-69.0)	61.5 (57.5-63.8, 57.0-66.0)	59.5 (57.0-61.0, 56.0-67.0)	60.5 (57.9-61.0, 56.0-64.0)	74.0 (72.0-76.0, 70.0-80.0)	74.0 (71.0-75.5, 70.0-78.0)	73.0 (71.0-75.0, 70.0-83.0)	73.5 (72.2-74.8, 71.0-81.0)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , median (IQR, range)	26.9 (24.6-30.9, 20.2-39.7)	24.1 (23.8-25.6, 18.6-39.0)	26.7 (25.2-30.0, 18.6-36.8)	28.9 (25.6-30.2, 21.7-31.9)	24.0 (22.4-27.1, 19.9-33.5)	26.1 (23.6-27.7, 20.5-30.2)	25.1 (23.7-28.5, 17.5-32.6)	26.8 (25.8-28.5, 23.0-31.7)	27.1 (24.2-29.2, 20.3-40.2)	25.6 (24.1-29.3, 18.9-32.5)
Smoker	1 (2%)	0	0	0	0	1 (10%)	1 (2%)	0	0	0
Alcohol drinker	45 (92%)	6 (67%)	29 (97%)	10 (100%)	29 (97%)	10 (100%)	39 (78%)	9 (90%)	42 (86%)	9 (90.0%)
Health-care worker	13 (27%)	5 (56%)	10 (33%)	2 (20%)	12 (40%)	5 (50%)	2 (4%)	0	0	0
Race or ethnicity										
White	40 (82%)	7 (78%)	29 (97%)	10 (100%)	26 (87%)	9 (90%)	50 (100%)	10 (100%)	49 (100%)	10 (100%)
Black or Black British	1 (2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asian or Asian British	7 (14%)	2 (22%)	0	0	4 (13%)	1 (10%)	0	0	0	0
Mixed race or ethnicity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other race or ethnicity*	1 (2%)	0	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0
Comorbidities										
Cardiovascular disease	6 (12%)	0	4 (13%)	3 (30%)	4 (13%)	1 (10%)	20 (40%)	3 (30%)	13 (27%)	4 (40%)
Respiratory disease	10 (20%)	1 (11%)	4 (13%)	1 (10%)	3 (10%)	3 (30%)	3 (6%)	0	4 (8%)	0
Diabetes	2 (4%)	0	2 (7%)	2 (20%)	0	0	0	1 (10%)	3 (6%)	1 (10%)

Data are n (%) unless otherwise specified. BMI=body-mass index. \*Included Hispanic-Columbian, Indian, Japanese, and White Irish/English.

**Table:** Baseline characteristics of prime-boost participants included in the analysis



por lo tanto, la población objetivo de la VACUNA AZD1222 de AstraZeneca fue realizada en toda la población desde los 5 años hasta mas de 80 años.

los riesgos potenciales identificados en asociación con la VACUNA AZD1222 de AstraZeneca están justificados por los beneficios anticipados que se pueden brindar a los participantes sanos, basados en los estudios clínicos acumulados.

Otra ventaja comparativa con otras vacunas anti COVID-19, es que los viales sin abrir se pueden almacenar entre 2º C y 8º C, y una vez abiertos, los viales deben desecharse en un plazo de 6 horas (si se almacenan a temperatura ambiente, es decir 30º C) o en 48 horas (si se almacenan entre 2º C y 8º C).





Por todo lo expuesto, la vacuna es segura desde el aspecto preclínico y por los estudios clínicos con una eficacia del 70,42% contra el COVID-19 y con seguimiento de  $\geq 15$  días después de la segunda dosis. Incluso en aquel subgrupo que recibió una dosis baja de AZD1222, la eficacia fue del 90,05%. En conclusión, el perfil beneficio-riesgo de AZD1222 es favorable para la indicación propuesta en adultos a partir de 18 años, incluidos adultos mayores a partir de 65 años y aquellos con comorbilidades.



### Se recomienda fuertemente:

- a. un **programa especial de farmacovigilancia** que monitoree el plan de vacunación, grupo por grupo.
- b. Un **folleto de información médica completo**, con un detalle preciso y claro de las RAMs esperables (leves y graves) y posibles.
- c. Un **datasheet detallado**, dirigido al usuario final, que contenga el procedimiento de manejo y de la cadena de frío requerida para asegurar y mantener la estabilidad de la vacuna.
- d. Un **reporte detallado a la completitud** de los estudios clínicos en curso, que permita revisar la presente evaluación.
- e. La expresa indicación de que la **inmunización debe ser para mayores de 18 años**, mientras no se proporcionen datos de los estudios en curso.
- f. la **Evaluación de Calidad** es prerrequisito para la consideración de este informe, y requiere ser consistente con la procedencia de la vacuna usada en los Estudios Clínicos expuestos y aprobada por ANVISA, una agencia de nivel IV.





---

## INFORME TECNICO PRELIMINAR DE EVALUACION DE PRODUCTO FARMACEUTICO

### SARS-CoV-2 VACUNA (VERO CELL) INACTIVADO

Promotor:

SINOVAC LIFE SCIENCE CO.LTD. CHINA

Tipo de solicitud:

Uso de emergencia

---

***GRACIAS POR SU ATENCIÓN***

**Dr. Jorge Fuentealba Arcos, PhD**

Presidente

