



---

## 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

---

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

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

## **INFORMACIÓN GENERAL**

---

**Nombre genérico : VACUNA SARS-CoV-2 (VERO CELL). INACTIVADO**

**Nombre comercial : SARS-CoV-2 VACUNA (VERO CELL) INACTIVADO**

**Principio activo : VACUNA SARS-CoV-2 (VERO CELL). INACTIVADO**

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

**Procedencia : SINOVAC LIFE SCIENCE CO.LTD. CHINA**

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

**SANITARIO (ART.99º) / IMPORTACION DE MEDICAMENTO POR  
PERSONA DISTINTA AL TITULAR (ART.94º)**



## INFORMACIÓN GENERAL

---

1. Información preclínica
2. Información clínica



Estudio de prueba **R20-023-SD, A-20-2004 y P20-023-RD:**

**Objetivo:** determinar la toxicidad aguda en dosis única, dosis máximas inmunotoxicidad

No se observaron cambios o alteraciones en los animales post administración. La dosis máxima de tolerancia (MTD) es superior o igual a una dosis / animal (1200 SU / animal).

Esta dosis (1200SU/mL), es igual a 120 veces la dosis prevista para bebés de 2 meses (peso de 6 kg) en el uso clínico e igual a 1429 veces la dosis prevista para adultos. No hubo reacciones de toxicidad en ratones durante el período de observación de 15 días.

Se observaron reacciones de irritación relacionadas con el adyuvante de aluminio en el lugar de la inyección y también se detectó un cierto nivel del anticuerpo IgG específico y el anticuerpo neutralizante en animales a la dosis de 300 1200 SU / animal, y no se encontró inmunotoxicidad.



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

La inyección repetida por vía intramuscular a ratas SD a las dosis de 300 SU / rata y 1200 SU / rata

(anterior al apareamiento, implantación y administración de embrión):

1. No se observaron reacciones adversas significativas sobre la fertilidad
2. Tampoco en ratas hembras de gestación / lactancia.
3. No se observó toxicidad ni teratogenicidad para el desarrollo embrionario ni efecto sobre el crecimiento y desarrollo de las crías F1.
4. Por lo tanto, el nivel sin efectos adversos observados en la capacidad reproductiva, el desarrollo y la lactancia



### Estudios inmunotoxicidad.

#### Estudio R-20-023-1AG

Objetivo: observar la rápida anafilaxia sistémica de cobayas después de la inyección de la Vacuna COVID-19 (Vero Cell), Inactivada (una vez cada dos días, tres veces en total) y la estimulación de D19 y D26, y proporcionar datos experimentales en animales para el estudio clínico de prueba.

la dosis de Vacuna COVID-19 (Vero Cell), Inactivada fue de **0.1 dosis / animal** (120 SU / animal) y **1 dosis / animal** (1200 SU / animal) respectivamente, y luego la dosis de **0.2 dosis / animal** y **2 dosis / animal** se inyectaron por vía intravenosa respectivamente

No se observó anafilaxia activa en todo el cuerpo de los conejillos de indias, por lo que la anafilaxia activa fue negativa.



Nota:

NO se presento información sobre efectos mutagénicos y carcinogénicos (no requeridos)

NO se presento información sobre estudios Farmacocinéticos/Farmacodinámicos (no requeridos)



## CONCLUSIONES DE LOS DATOS PRECLÍNICOS (M4 2-stud-rep).





### Estudio clínico (Corona 01)

Ensayo clínico de fase I/II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra el SARS-CoV-2 (Vero Cell), inactivada en **adultos sanos de 18 a 59 años**.

Objetivo primario evaluar la seguridad, tolerabilidad y la inmunogenicidad preliminar de la vacuna SARS-CoV-2 con diferentes dosis y horarios para decidir la dosis y el horario para la siguiente fase.

La fase I fue 144 adultos sanos de entre 18 y 59 años, con una forma de dosis escalonada.

Los sujetos fueron asignados en 2 grupos, los primeros 36 participantes fueron asignados al azar para recibir la vacuna de dosis media o placebo en una proporción de 2: 1, y se les dio seguimiento durante 7 días

Otros 36 participantes fueron asignados al azar para recibir la vacuna de dosis alta o placebo también.  
en una proporción de 2: 1.



### Estudio clínico (Corona 01)

El ensayo clínico de fase II se inició después de que todos los sujetos de la fase I finalizaron la observación de seguridad de 7 días de la primera dosis.

Se inscribieron un total de **600 participantes** en la fase II, con 300 en cada programa de vacunación de emergencia (Día 0,14 o Día 0,14,42) o programa de vacunación de rutina (Día 0,28 o Día 0,28,56).

Los participantes asignados al azar en una proporción de 2: 2: 1 para recibir la vacuna de **dosis media (600 SU/0.5 ml), dosis alta (1200 SU/0.5 ml)** o placebo.

Participantes 744 sujetos de entre 18 y 59 años, incluidos 144 en la fase I y 600 en la fase II.



### Estudio clínico (Corona 01)

Después de la vacunación de dos dosis en el programa de emergencia y el programa de rutina, **se indujo una respuesta rápida de anticuerpos en un tiempo relativamente corto**, y las dosis media y la vacuna de dosis alta fue comparable.

La respuesta inmune celular de la vacuna SARS-CoV-2 necesita más estudios.

No se observaron cambios en factores inflamatorios, ni se observaron señales relacionadas con reacciones inmunopatológicas.

Los resultados del estudio de fase II mostraron que la **tasa de seroconversión fue superior al 90%**, 28 días después de la vacunación completa para demostrar que esta vacuna podría inducir una buena respuesta inmunitaria.



### Estudio clínico (Corona 02)

Estudio clínico de fase I / II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra el SARS-CoV-2 (Vero Cell), inactivada en **ancianos de 60 años o más**.

Los objetivos de la Fase I, fue evaluar **la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad** preliminar de la vacuna SARS-CoV-2 en diferentes dosis y de la Fase II, fue evaluar **la seguridad y la inmunogenicidad** de la vacuna para determinar la dosis adecuada para la siguiente evaluación clínica.

En un programa de rutina del día 0,28, los primeros 36 participantes fueron aleatorizados para recibir la vacuna de dosis media o placebo en una proporción de 2: 1, y se les dio seguimiento durante 7 días antes de que los otros 36 participantes fueran aleatorizados para recibir la vacuna de dosis alta. o placebo también en una proporción de 2: 1.



### Estudio clínico (Corona 02)

Se inscribieron **350 sujetos sanos de 60 años o más** con consentimiento informado por escrito.

Todos los participantes fueron asignados al azar para recibir la vacuna de **dosis baja (300 SU/0.5 ml), media (600 SU/0.5 ml) y alta (1200 SU/0.5 ml)** o placebo en una proporción de 2: 2: 2: 1.

En conclusión, todos los datos del ensayo clínico de Fase I/II **indicaron una seguridad e inmunogenicidad favorables con el esquema 0,28 de la vacuna contra el SARS-CoV-2** en ancianos de 60 años o más.

La inmunogenicidad del grupo de dosificación media y del grupo de dosificación alta fueron comparables y todas mejores que la del grupo de dosificación baja. **Con base en estos resultados, la dosis media podría adoptarse en la fase III del ensayo clínico.**

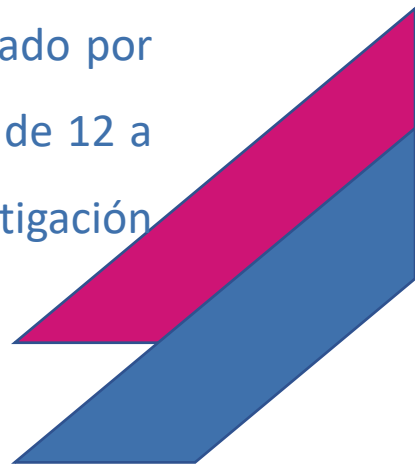


### Estudio clínico (Corona 03)

Ensayo clínico de fase I/II aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna inactivada del SARS-CoV-2 (Vero Cell) en una **población sana de 3 a 17 años**.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar la seguridad, tolerabilidad y en forma preliminar, la **inmunogenicidad** en esta población, en la parte de Fase I, y **seguridad e inmunogenicidad de diferentes dosis** de la vacuna en la parte de la fase II.

En la **Fase I**, 72 adolescentes y niños sanos de 3 a 17 años se inscriben con consentimiento informado por escrito, incluidos 24 participantes de 3 a 5 años, 24 participantes de 6 a 11 años y 24 participantes de 12 a 17 años, los participantes fueron asignados en dos grupos para recibir 2 dosis de la vacuna en investigación o placebo en una ración de 3: 1, con un programa de vacunación del día 0,28.



### Estudio clínico (Corona 03)

Para cada etapa, se lleva a cabo una observación de seguridad de 7 días después de la administración de la primera dosis. El ensayo pasaría a la siguiente etapa solo después de la confirmación de seguridad de la etapa anterior.

**En la Fase II**, 480 adolescentes y niños sanos de entre 3 y 17 años se inscriben con consentimiento informado.

Los participantes se dividieron en 3 grupos de edad (3 - 5 años, 6 - 11 años y 12 - 17 años). Dentro de cada grupo de edad, los participantes fueron asignados al azar para recibir la vacuna de dosis baja y media o placebo en una proporción de 2: 2: 1, con un calendario de vacunación del día 0,28.



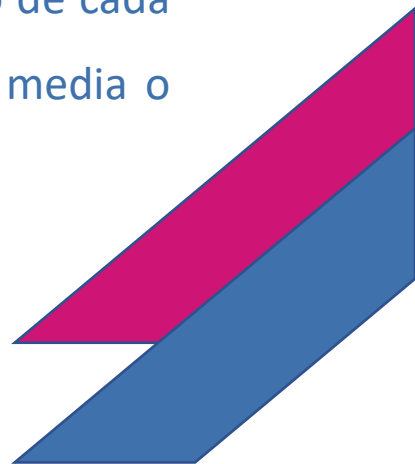
### Estudio clínico (Corona 03)

Para cada etapa, se lleva a cabo una observación de seguridad de 7 días después de la administración de la primera dosis. El ensayo pasaría a la siguiente etapa solo después de la confirmación de seguridad de la etapa anterior.

**En la Fase II**, 480 adolescentes y niños sanos de entre 3 y 17 años se inscriben con consentimiento informado.

Los participantes se dividieron en 3 grupos de edad (3 - 5 años, 6 - 11 años y 12 - 17 años). Dentro de cada grupo de edad, los participantes fueron asignados al azar para recibir la vacuna de dosis baja y media o placebo en una proporción de 2: 2: 1, con un calendario de vacunación del día 0,28.

***Los resultados están en curso sin análisis intermedios. No hay ningún resultado disponible (Noviembre 2020 y el informe final estará terminado en enero de 2021).***





### Estudio COV-02-IB, PROFISCOV

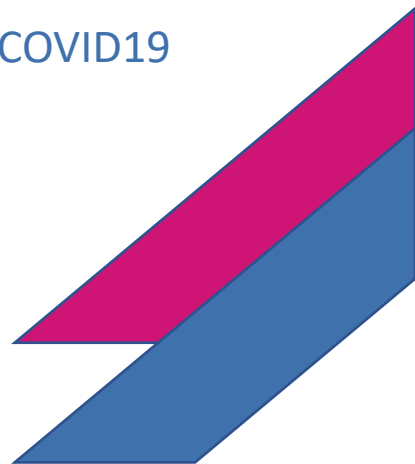
Estudio realizado por el Instituto Butantan, Sao Paulo, Brasil

Ensayo clínico fase III, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para la evaluación **de la eficacia y seguridad** en los profesionales de la salud de la vacuna adsorbida COVID-19 (inactivada) producida por Sinovac.

Muestra: **13.060 voluntarios sanos** pertenecientes al personal de salud.

Objetivo primario de eficacia, la densidad de incidencia general de casos sintomáticos de COVID19 confirmados virológicamente dos semanas después de la segunda vacunación.

El diagnóstico virológico se confirmará mediante la detección del ácido nucleico del SARS-CoV-2 en una muestra clínica.



### Estudio COV-02-IB, PROFISCOV

El criterio principal de seguridad fue la frecuencia de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas y no solicitadas durante el período de una semana después de la vacunación según el grupo de edad (adultos de 18 a 59 años y personas mayores de 60 años o más).

Criterios secundarios, **evaluar la eficacia de las dos dosis** de la vacuna SINOVAC en individuos sintomáticos de 18 años de edad o mayores con confirmación virológica de COVID-19, dos semanas después de la última vacunación, realizando cuidados en contacto directo con personas con cuadros posibles o confirmados de COVID-19 según exposición previa a SARS-CoV2.

De los 4653 participantes analizados en el grupo vacunados, 186 tenían 60 o más años, y del grupo placebo de 4589 participantes, 176 tenían 60 o más años.



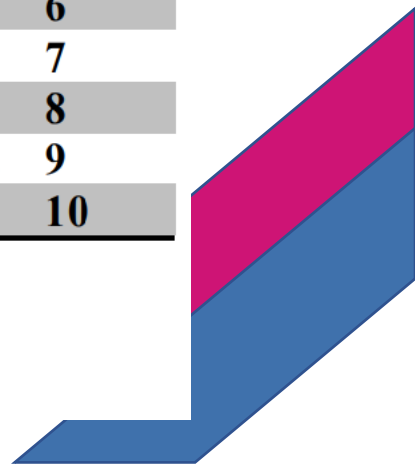
## Estudio COV-02-IB, PROFISCOV

Tabla 1. Escala de progresión clínica de la infección por SARS-CoV-2. Adaptado de la propuesta del Organización Mundial de la Salud (Marshall et al., 2020)

Descrição	Score
Não infectado, RNA viral não detectado	0
Assintomático, RNA viral detectado	1
Sintomático, independente	2
Sintomático, precisa de ajuda	3
Hospitalizado*, sem precisar de oxigênio	4
Hospitalizado, oxigênio suplementar por máscara ou cânula nasal	5
Hospitalizado, oxigênio por ventilação não invasiva ou de alto fluxo	6
Intubação e ventilação mecânica, $P_{O_2}/F_{iO_2} \geq 150$ ou $Sp_{O_2}/F_{iO_2} \geq 200$	7
Ventilação mecânica $P_{O_2}/F_{iO_2} < 150$ ( $Sp_{O_2}/F_{iO_2} < 200$ ) ou vasopressores	8
Ventilação mecânica $P_{O_2}/F_{iO_2} < 150$ ( $Sp_{O_2}/F_{iO_2} < 200$ ) e vasopressores, diálise ou oxigenação extracorpórea	9
Óbito	10

\* Se a hospitalização for unicamente por isolamento, registre o status com paciente ambulatorial

## Avaliação clínica de desfecho de eficácia



### Estudio COV-02-IB, PROFISCOV

Casos sintomáticos de COVID-19 con **score 2** o mas.

Grupo vacunado (n=85) y el grupo placebo (n=167), la eficiencia de la vacuna fue de **50,39%** (p=0,0049)

### Con score 3 o mas

Grupo vacunado (n=7) y el grupo placebo (n=31), la eficiencia de la vacuna fue de **77,96%** (p=0,0029).

### Con score 4 o mas

Grupo vacunado (n=0) y el grupo placebo (n=7), la eficiencia de la vacuna fue de **100%** (p=0,4967 ns).

Estos resultados muestran una alta incidencia de COVID-19 en el **grupo placebo 10 veces superiores** a lo previsto en este calculo muestral. Dos factores explicarían esta alta incidencia: la definición de los casos y la población del estudio.



## **Estudio COV-02-IB, PROFISCOV**

En conclusión, de este reporte de eficacia de análisis intermedio, la vacuna parece tener un efecto general de disminuir la intensidad de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 y el efecto esperado de una vacuna que permite el control de esta pandemia. Así la vacuna de SINOVAC puede constituir efectivamente en una herramienta importante de inmunización para disminuir el impacto de esta pandemia.





El estudio de Fase III realizado en **Turquía**, en su pre informe de eficacia demuestra una eficacia de la vacuna de un **91,25%** y el intervalo de confianza del 95% se sitúa entre el 71,25% y el 97,34%.

El estudio realizado en **Chile** demuestra una buena seguridad y tolerabilidad que confirma los otros estudios realizado con la vacuna de SINOVAC, pero aún no hay informes de eficacia que deberían estar en curso.

El análisis intermedio con fecha de corte de 17 de Diciembre de 2020, del estudio realizado por el Instituto BUTANTAN de Brasil, la vacuna parece tener un efecto general de disminuir la intensidad de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 y el efecto esperado de una vacuna que permite el control de esta pandemia.

Así la vacuna de SINOVAC puede constituir efectivamente en una herramienta importante de inmunización para disminuir el impacto de esta pandemia. El análisis intermedio con fecha de Enero de 2021, realizado por PT BIO FARMA (PERSERO), Indonesia, solo analiza a 25 sujetos en base al numero de PCR positivo de cada grupo, obteniendo una eficacia de un **65,30%** pero no hay datos de edad de los sujetos ni datos de seguridad y de inmunogenicidad. En todo caso es un estudio en curso.



### 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.







---

## 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



