



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Vacunas anti SARS Cov-2

Webinar Uso VACUNAS COVID

Sociedad Chilena de Pediatría

Diciembre 22 , 2020

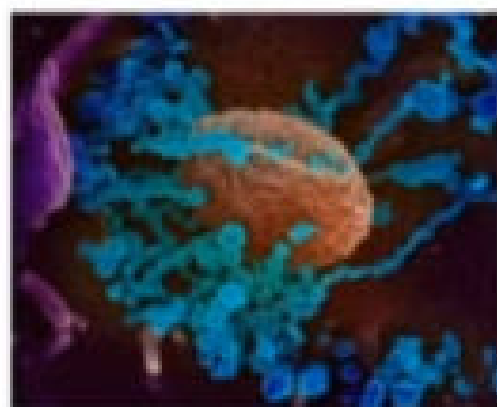
Dra Marcela Potin S.

Pediatra Infectologa

P Universidad Catolica de Chile

Comité Consultivo Inmunizaciones

SOCHINF



This scanning electron microscope image shows SARS-CoV-2 (found the agent), the virus that causes COVID-19, emerging from the surface of cells cultured in the lab. ©2020 Stock Market Information



Declaración conflictos interés

Participo como investigador responsable de un centro del protocolo vacuna
CORONAVAC de Sinovac

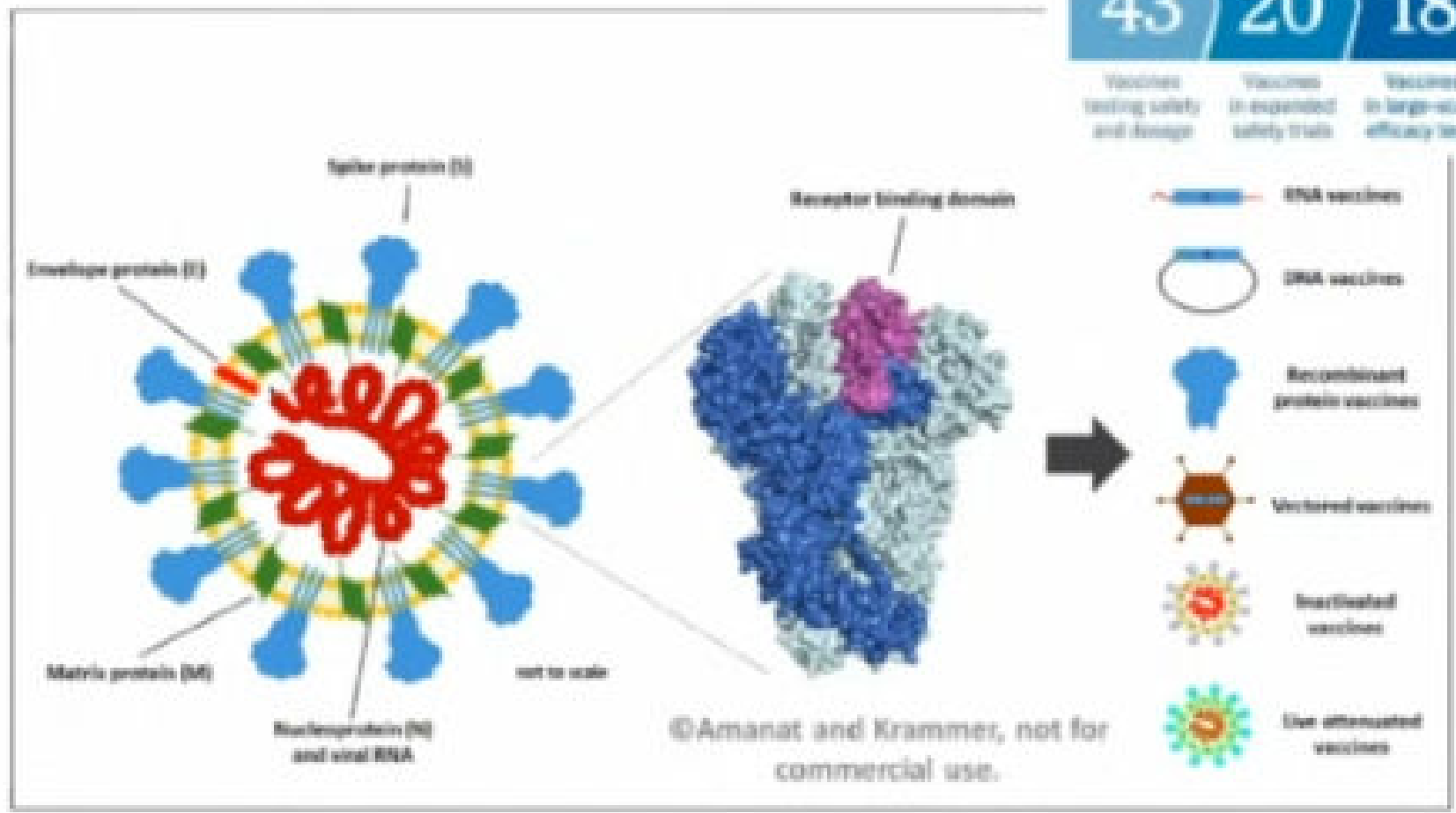
¿ Qué veremos ?

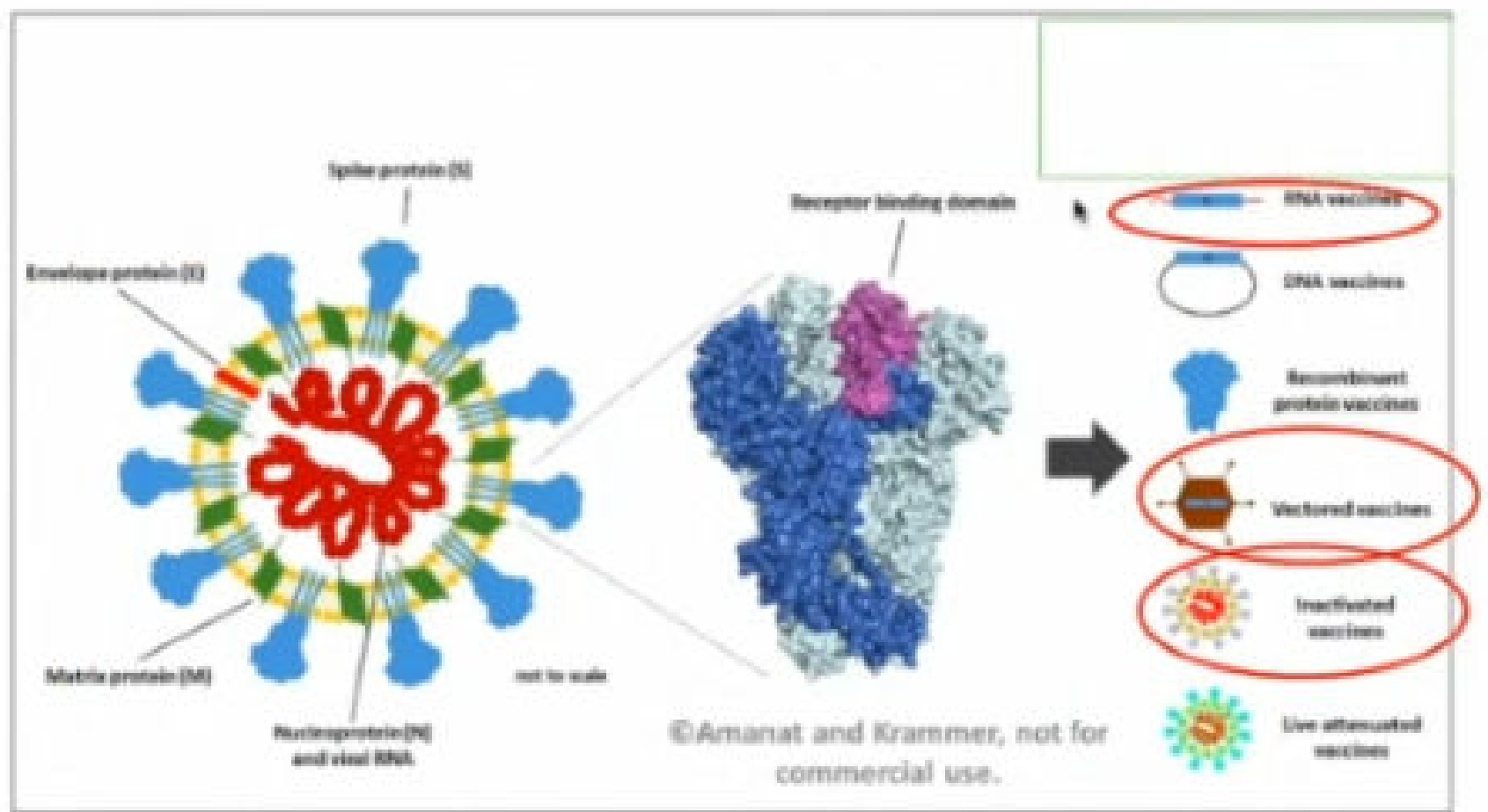
- Prototipos de vacunas COVID 19
- Vacunas COVID 19 autorizadas y por autorizar
- Eficacia y seguridad
- Incertidumbres y pendientes en vacunas COVID

Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Cori and Kai-Lee Wan Updated Dec. 18, 2020

PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	LIMITED	APPROVED	ABANDONED
43	20	18	6	2	1
Vaccines testing safety and dosage	Vaccines in expanded safety trials	Vaccines in large-scale efficacy trials	Vaccines in early or limited use	Vaccines approved for full use	Vaccines abandoned after trials





¿Que sabemos de inmunidad contra SARS Cov 2?

- Conocemos epítopes claves del virus
- Buenos modelos animales
- Anticuerpos neutralizantes son protectores para SARS Cov2 en animales
- Mayoría pacientes con COVID desarrollan Acs tipo IgG neutralizantes
- Para SARS 1 y MERS duración de anticuerpos 12 -24 meses
- Acs neutralizantes protegieron de infección a marinos en un brote

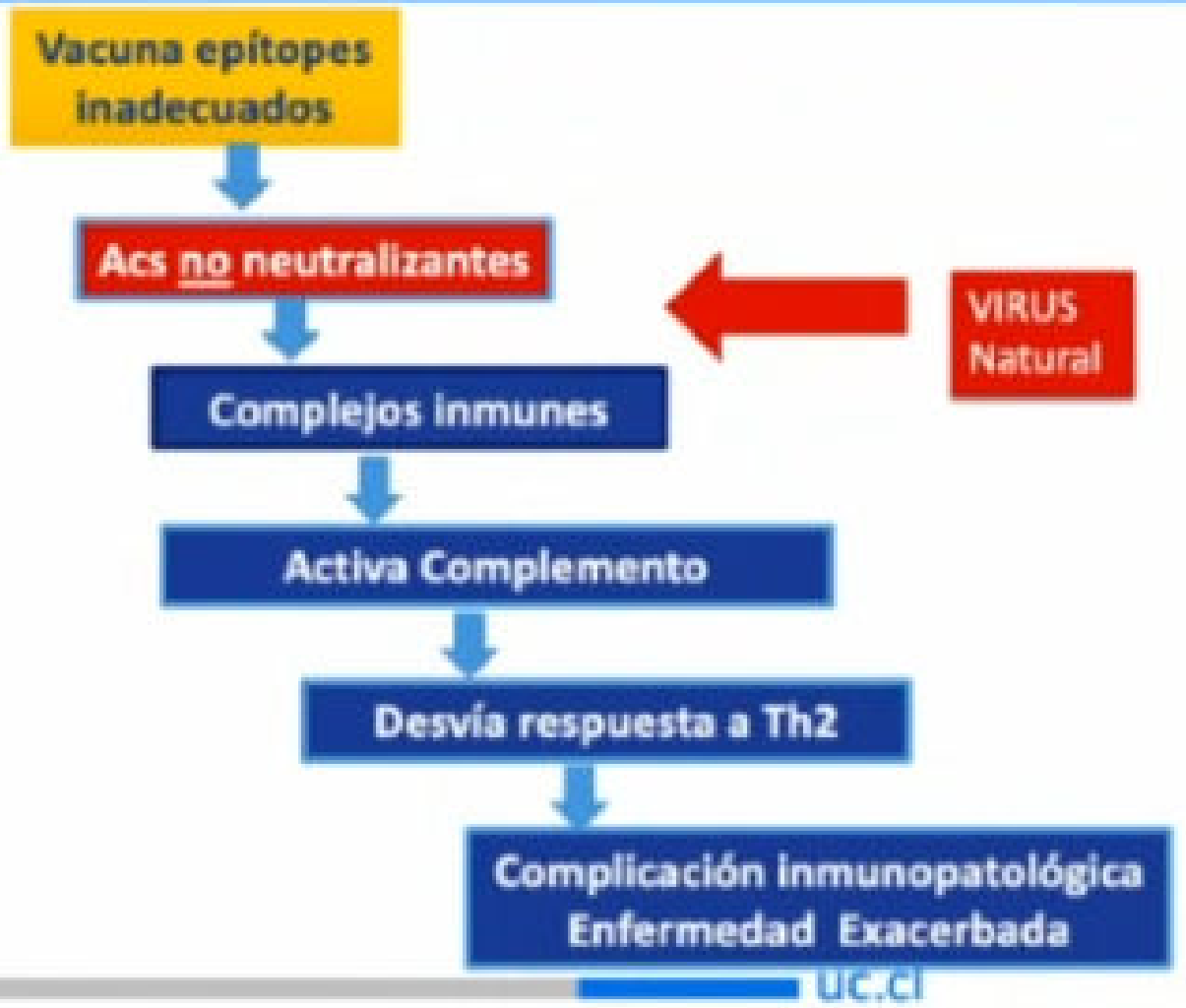
Gao et al bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375>
Addetia et al <https://doi.org/10.1101/2020.08.13.20173161>

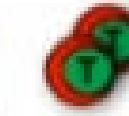
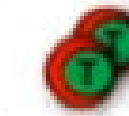
Seguridad: riesgo de enfermedad exacerbada (EE)

Se observó con vacuna sarampión inactivada y VRS inactivada, diversas vacunas MERS y SARS Cov1

Enfermedad pulmonar grave con letalidad

Th1 interferon gama IL2 TNF alfa ✓
Th2 IL4, IL5, IL 13 ✗



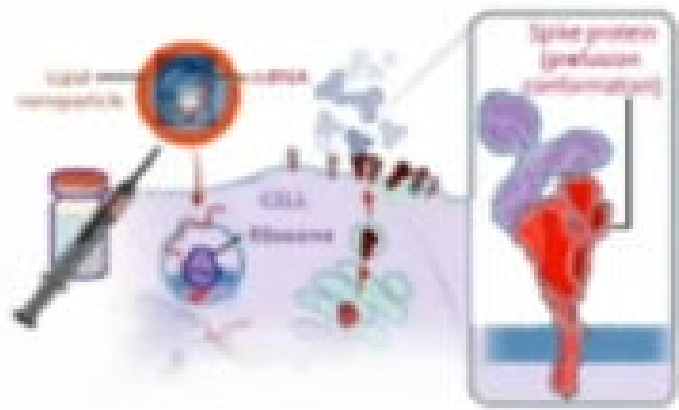
Nombre y tipo de vacuna	Entidad asociada	Fases Clínicas actuales	Dosis	Respuesta inmune
CoronaVac  Virus inactivado	China  sinovac	Fase III en Brasil (12.000 personas) Fase III en Indonesia Fase III Chile (2.300 personas)	 14d 2 inyecciones 1mL en intervalos de 14 días	  Anticuerpos neutralizantes  No evaluado Resultados Fase I en medRxiv (Ago 2020)
AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19)  Adenovirus recombinante para S-RPA	UK  AstraZeneca	Fase II/III en UK y Brasil y Chile (15.200 personas)	 4-6sem Una o dos inyecciones 1mL, separadas por 4-6 semanas. Dosis variables por cohorte (2.2 o 5x10¹⁰ vp)	  Anticuerpos neutralizantes  Células T Resultados Fase 3 análisis interno Lancet (dic 2020)
Ad5-nCoV  Adenovirus recombinante para S, defectivo replicación	China  CanSino	Fase II en China (600 personas) CHILE	 14d Una o dos inyecciones 1mL, separadas por 4-6 semanas. Dos dosis (5 o 10x10¹⁰ vp)	  Anticuerpos neutralizantes  Células T Resultados Fase I en Lancet (Jul 2020)
Ad26COVS1  Adenovirus recombinante para S, defectivo replicación	USA  Janssen	Fase I-IIa en USA, CHILE (1.245 personas)	 variable Una o dos inyecciones 1mL, con distintas dosis e intervalos según cohorte	  Anticuerpos neutralizantes  Células T Gentileza Leandro Carreño

Nombre y tipo de vacuna	Entidad asociada	Fases Clínicas actuales	Dosis	Respuesta inmune
mRNA-1273  Vacuna RNA	USA 	Fase III en USA (30.000 personas)	 Dos inyecciones 1m separadas por 28 días. Dosis de 100µg	 Anticuerpos neutralizantes No evaluado 20)
BNT162 (b1, b2 y b3)  3 Vacunas RNA distintas	Alemania, USA 	Fase I-II en USA y Alemania (30.000 personas) Autorizada	 Una o dos inyecciones 1m. separados por 14 días. Dos dosis distintas	 Anticuerpos neutralizantes Células T Resultados FASE 3 NEJM de 2020
INO-4800  DNA	USA, Corea del Sur 	Fase I-II en USA y Corea del Sur (120, 160 personas)	 Una o dos inyecciones 1-4. separados por 4 semanas. Dos dosis distintas	 Anticuerpos neutralizantes Células T Resultados en humanos (Fase I) por reportar
Vacuna Sinopharm  Virus inactivado		Fase II en Emiratos Árabes (18.000 personas)		 Anticuerpos neutralizantes Resultados en humanos en JAMA (Ago 2020)



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Vacunas RNAm Pfizer BioNtech



Vacuna mRNA BNT162 b Pfizer BioNtech

Vacuna RNA modificado en nanopartículas de lípidos.

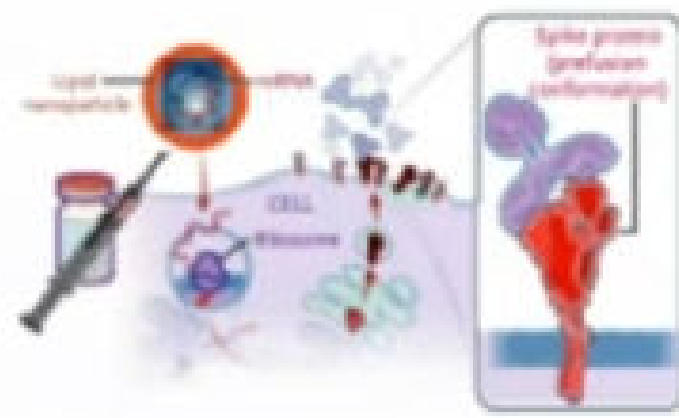
Fase 3 adultos 16 a 91 años(media 50a)

Obesos 34 % , otras comorbilidades

Mayores 65 años 21.4% , 75 años y mas 4.3%

Fase 3 en curso Argentina , Brasil , Sudáfrica y EEUU

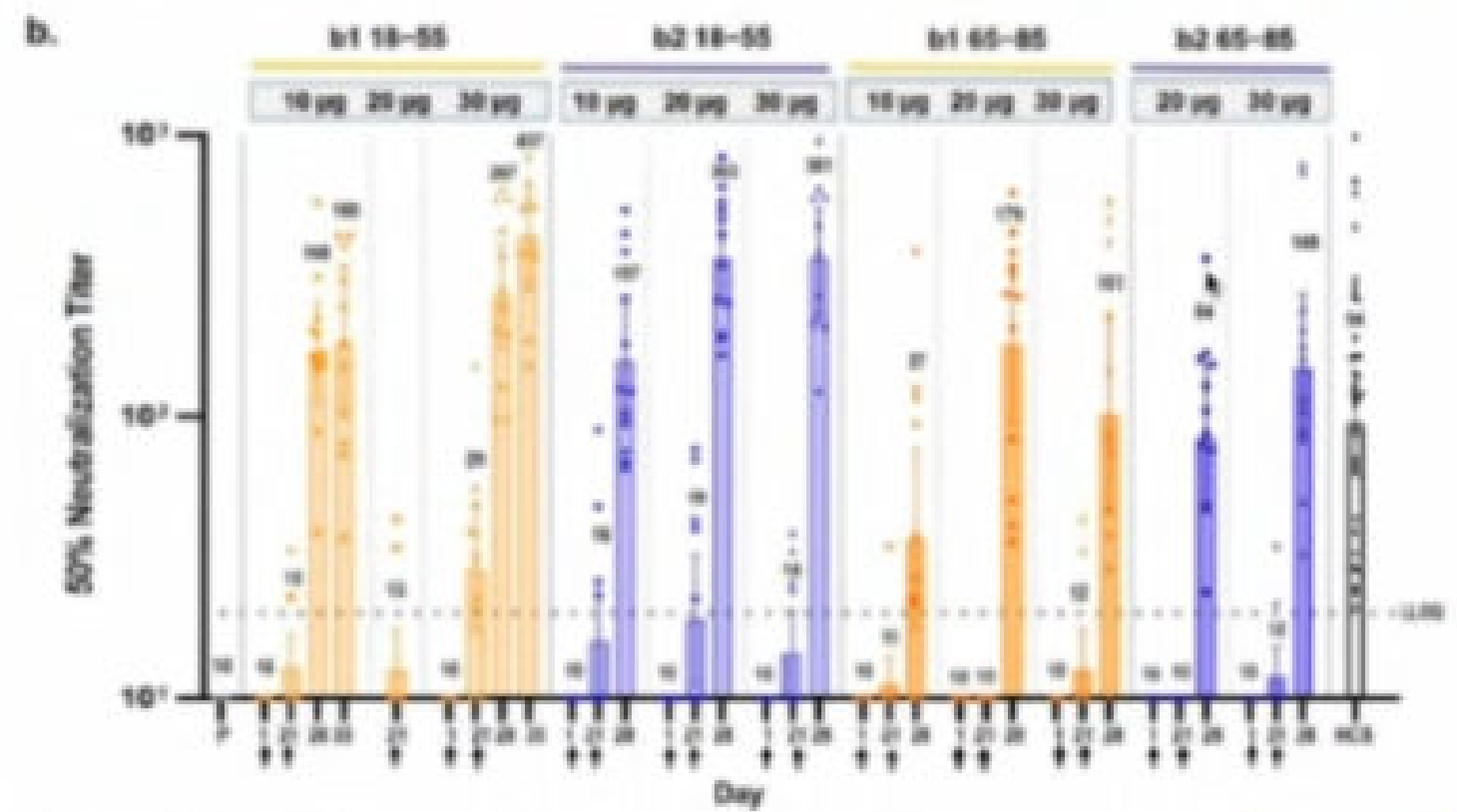
Dic 11 /2020 Autorización uso emergencia FDA



Inmunogenicidad -Acs Neutralizantes

Vacuna mRNA BNT162b 2 Pfizer BioNtech

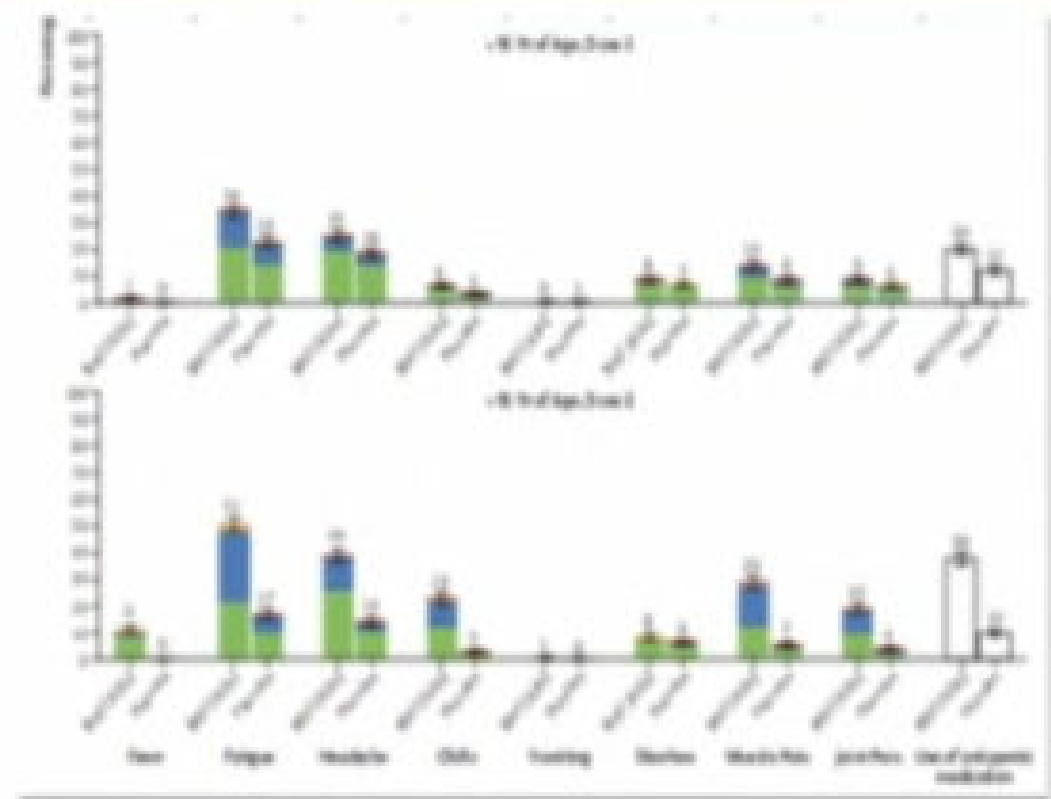
GMT 18-55 años GMT 2.8 - 3.8 veces valor panel suero convalescente
GMT 65-85 años GMT 1.1 - 1.6 veces panel suero convalescente



Tolerancia fase 3

Vacuna mRNA BNT162 b Pfizer BioNtech

- **Reacciones locales** principalmente dolor
Similar para Dosis 1 y Dosis 2 Dolor 66- 83%
- **Reacciones sistémicas** mas frecuentes con Dosis 2
- Ambas reacciones locales y sistemicas mas frecuentes en menores de 55 años
- Reacciones severas en general menos 2%
- Fatiga 59.4 % severa 4%
- Fiebre 16% en grupo 16 a 55 años pero solo 0.2 % 38,9 a 40 C



Eficacia desde 7 días post dosis 2

Vacuna mRNA BNT162 b Pfizer BioNtech



	Grupo Vacuna N casos COVID19	Grupo Placebo N casos COVID19	Eficacia
Sin infección previa	8 (18.198)	162 (18.325)	95 % (90.3 -97.6)
Con y sin infección previa	9 (19.965)	169 (20.172)	94.6% (89.9-97.3)

Eficacia con una dosis 52% (CI 29.5-68.4%)
Protección desde 12 días post vacuna

Casos COVID grave
Placebo 9
Vacuna 1



Eficacia por grupo de riesgo

Vacuna mRNA BNT162 b Pfizer BioNtech

Subgrupos comorbilidad	Vacuna N Casos COVID	Placebo N casos COVID	Eficacia (CI 95%)
Cualquier co morbibilidad	4	86	95.5% (87.7-98.8)
Cáncer	1	4	75.7% (-145-99.5)
Cardiovascular	0	5	100% (-0.8-100)
Enf Pulm crónica	1	14	93% (54.1 -99.8)
Diabetes	1	19	94.7% (66.8 -99.9)
Obesidad IMC>30	3	67	95.4 (86-99.1)
HTA	2	44	95.4% (86-91)

Adaptado de Pollock F et al NEJM 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

Información de Seguridad

Vacuna mRNA BNT162 b Pfizer BioNtech

- Casos COVID graves : 1 en grupo vacuna y 9 en placebo
- Eventos adversos serios (SAE)
 - Grupo Vacuna 0.6% - grupo placebo 0.5%
 - 4 considerados como relacionados a vacuna , trauma hombro asociado a vacunación , parestesia pierna , linfadenopatía axilar , arritmia ventricular
- Apendicitis : 8 en vacuna, 4 en placebo
- Parálisis facial(Bell) : 4 en grupo vacuna , 0 en placebo (no mayor que frecuencia en la población gral)

Información de Seguridad

Vacuna mRNA BNT162 b Pfizer BioNtech

- Sin diferencias en eventos neurológicos, neuroinflamatorios o trombóticos en ambos grupos
- Fallecidos grupo vacuna 2 y placebo 4, ninguna muerte relacionada
- Post autorización reacciones anafilácticas 6 en 272.000 dosis (dic 19,2020)
Esperado para otras vacunas 1 a 2 por millon de dosis

Vacuna mRNA Pfizer BioNtech

Aspectos prácticos

Dic 11 /2020 Autorización uso emergencia FDA y EMA Dic 21/2020

Mayores de 16 años

Dos dosis días 0, 21 , 30 ug , uso IM

Envase multidosis (5 - 6) Dilución con suero fisiológico

Almacenamiento -70 ° C , pero estable por 5 dias a 2- 8 °C

Vacuna mRNA 1273v Moderna



Vacuna RNA en envoltura lipídica diferente composición

Datos preclínicos Acs neutralizantes 15 veces mayores que plasma de convalescentes

- Inmunidad celular Th1 , no Th2
- Memoria inmunológica (actividad de IL21)

Esquema vacunacion 0 - 28 días , mayores 18 años

Termoestable a +2 a +8 °C

Fase 3 Protocolos , eficacia similar vacuna Pfizer (datos no publicados)

Casos graves de COVID solo en grupo placebo

Autorización uso en EEUU dic 18 ... uso de preferencia en EEUU ??

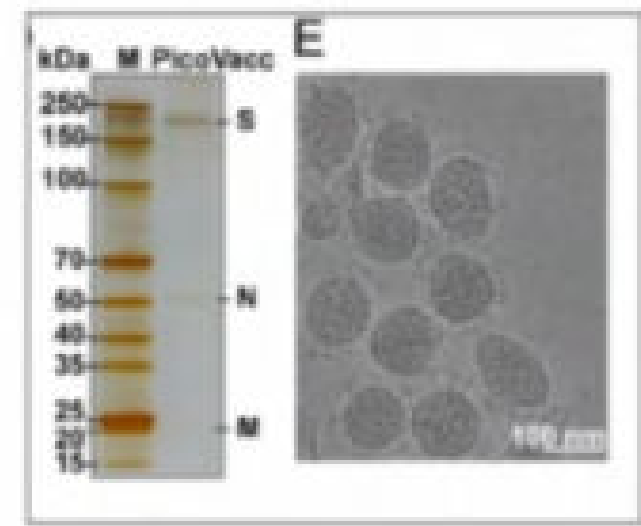
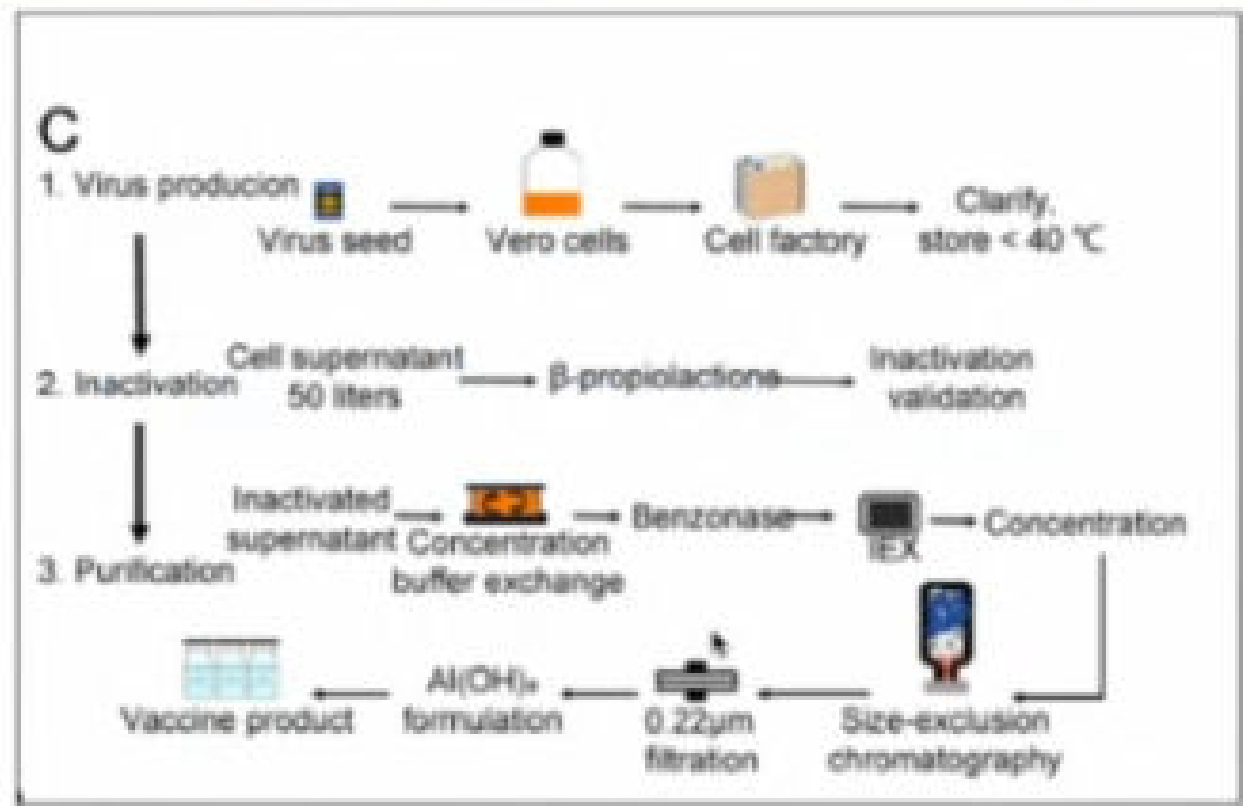


PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Vacuna inactivada de SINOVAC

Vacuna virus SARScov 2 inactivado de Sinovac

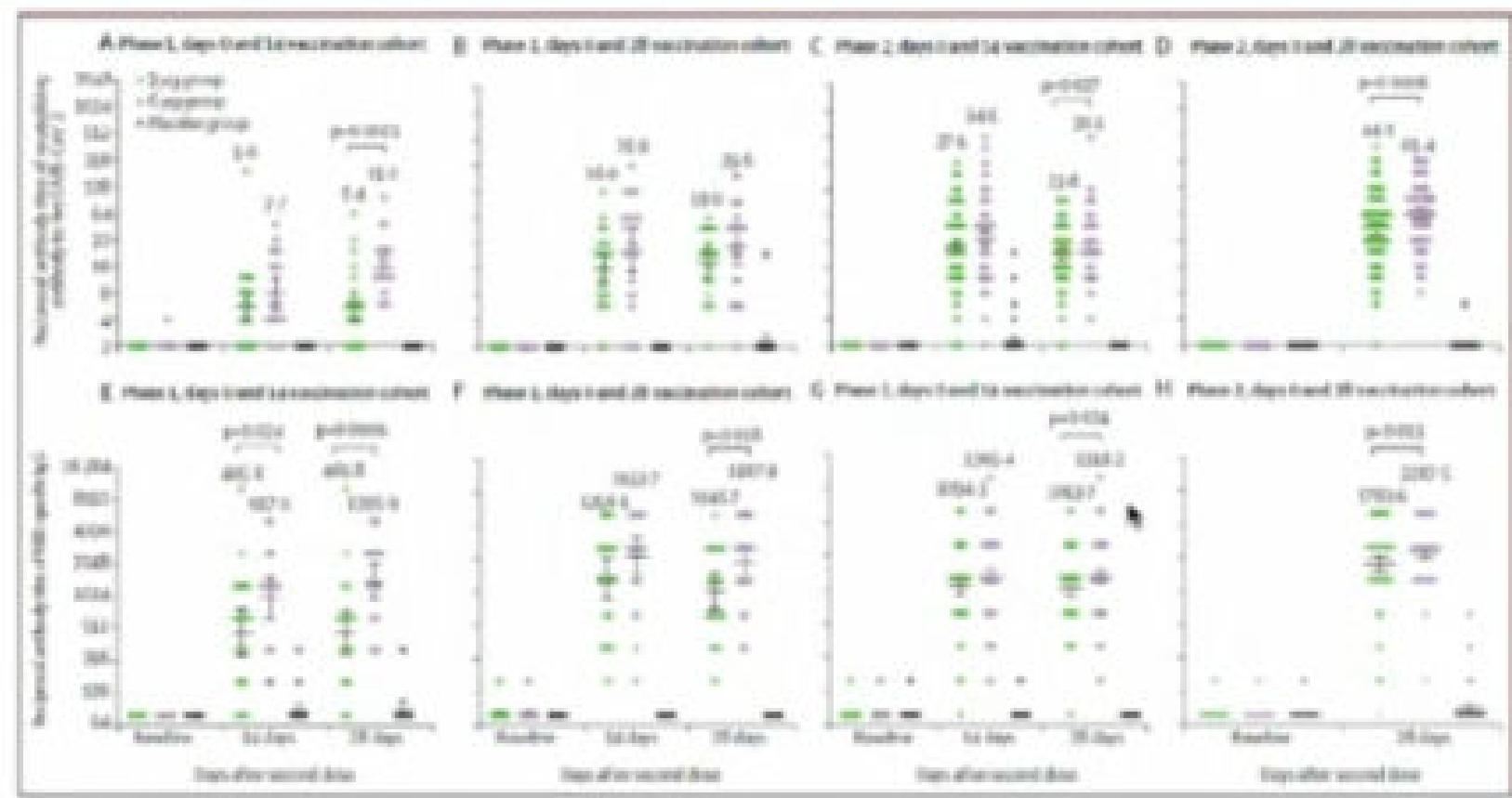
Proceso productivo



Q. Gao et al., Science
10.1126/science.abc1932 (2020)

Inmunogenicidad

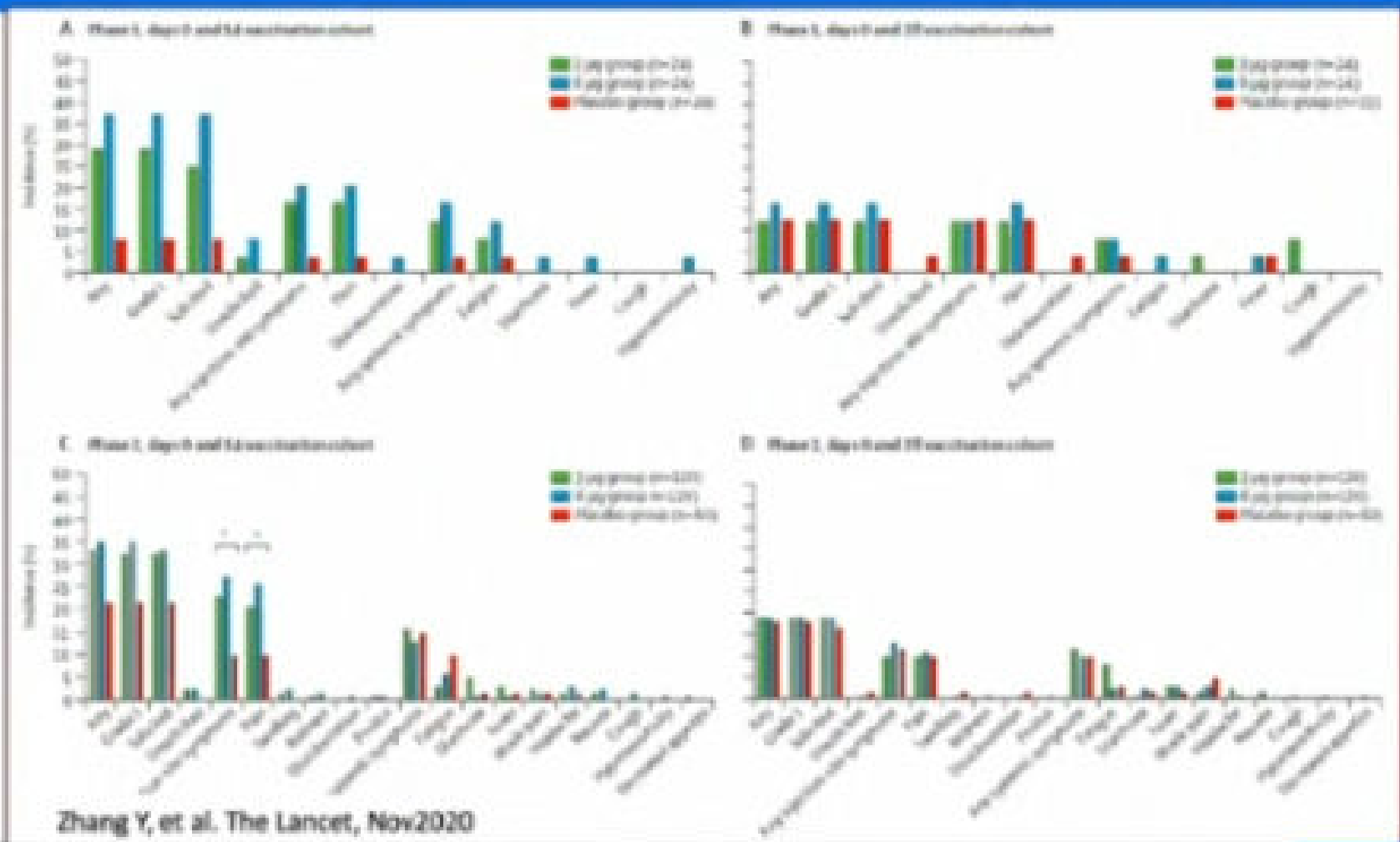
Vacuna inactivada de Sinovac



- 90% SC
- Ac neutralizantes
- Ac anti sitio de unión receptor

Tolerancia (reacciones adversas)

Vacuna inactivada de Sinovac



Vacuna inactivada de Sinovac

Fase 3 Chile

Estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo

Objetivos primarios

Evaluar la **eficacia** de la vacuna para prevenir **casos confirmados** por PCR

Evaluar el perfil de **seguridad** de la vacuna

Objetivos secundarios

Evaluar la **eficacia** para prevenir **hospitalización, casos graves o muertes**

Evaluar la **inmunogenicidad** de la vacuna en un subgrupo de sujetos

Investigador principal/director medico Dra Katia Abarca

Vacuna inactivada de Sinovac

Fase 3 CHILE

- Población:
 - 2.300 participantes
 - Mayores de 18 años (sin límite de edad)
 - Personal de salud con atención directa de pacientes
- Relación vacuna: **placebo 1:1**
- Adultos sin infección sintomática previa, mujeres sin embarazo o planes de embarazo, sin inmunodeficiencias.
- Permitidas enfermedades crónicas compensadas, tabaquismo, obesidad
- Análisis conjunto con datos Brasil 12.000 sujetos + 2300 Chile



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Vacuna vector adenovirus

ChAdOx1 COv19 Astra Zeneca - Oxford

Vacuna en vector Adenovirus

(ChAdOx1 n COv19) Astra Zeneca Janssen(Oxford)

Adenovirus simio poco replicante
contiene toda glicoproteína S (espícula)

- **ChAdOx** prototipo conocido ,
inmunogénico en adultos mayores(FLU)
y seguro en pacientes VIH
- Se puede producir a gran escala
- Evidencia de inmuno y eficacia en
macacos para MERS CoV

- **Preclínicos** en macacos Rhesus :
inmunogenicidad humoral, celular y
protección de IR baja por SARS Cov 2
- **FASE 1/2** 1077 adultos 18-55 años
- Se usó una dosis y en subgrupo, 2
dosis a la 4ª semana
- Grupo control Men ACWY o SF

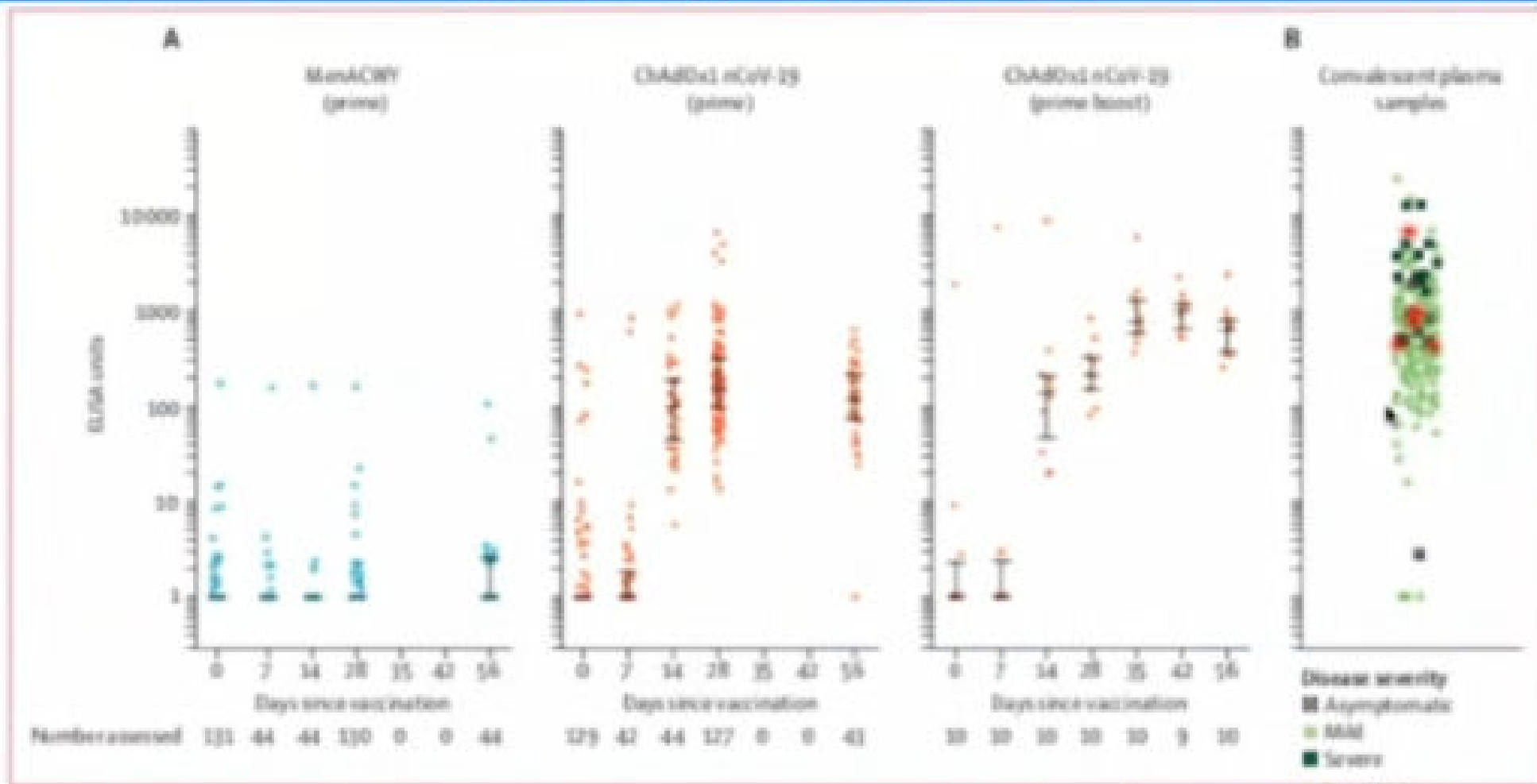
Folegatti et al. Lancet 2020

Hancke et al. Vaccine 2020

Couglan L. et al. EBioMedicine 2018; 29: 146-54.

Vacuna vector Adenovirus (ChAdOx1 n COv19)

Inmunogenicidad



Analisis interino eficacia VACUNA Adenovirus recombinante ChAdOx1 n COv19 Astra Zeneca Janssen(Oxford)

4 ensayos en curso n 23.848 sujetos (nov 4)

UK. 18 a 55 años SANOS

UK. Pob alto riesgo infección

Brasil Trabajadores salud

SudAfrica 18 a 65 años sin VIH

Esquemas dosis baja/dosis estándar,segunda
dosis intervalos variados

Adultos , solo 10 a13 % mayores 55 años

Comorbilidad compensada

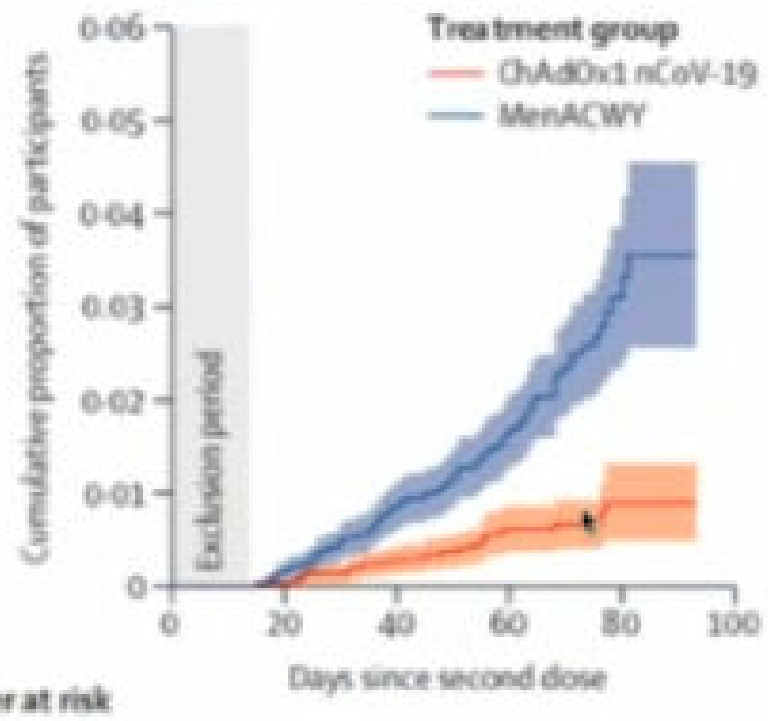
Se agruparon los datos (pooled)

- Doble ciego , randomización 1 :1 con comparador (placebo o Men ACWY conjugada)
- **Outcome** Infección SARSCov2 confirmada por PCR mas uno de los siguientes : fiebre , tos, dificultad respiratoria , anosmia o ageusia

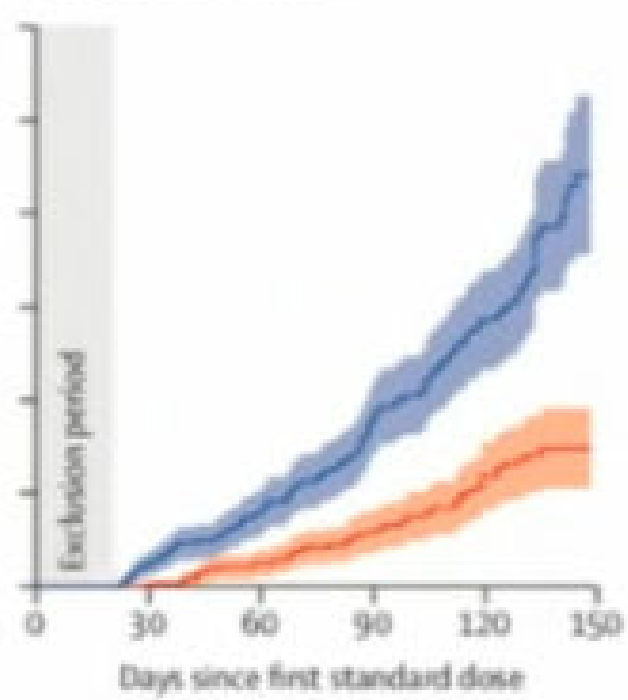
• Voysey M et al Lancet 2020 doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1

Incidencia Acumulada (Kaplan Meier)casos COVID confirmados

Primary efficacy analysis:
SD/SD or LD/SD vaccination



Secondary efficacy analysis:
first standard dose



Eficacia 2 dosis 70.4%
Eficacia 1 dosis 64.1%

Vacuna en vector Adenovirus (ChAdOx1 nCoV19)

Tolerancia y seguridad

	ChAdOx 1	Control
Decaimiento	70%	48%
Cefalea	68%	41%
Mialgias	60%	s/dato
Calofrios	56%	s/dato
Fiebre 38	18%	s/dato
Fiebre 39	2%	1%
Dolor local	67%	s/dato

- Dolor leve a moderado 67% (50% con Paracetamol)
- Mayoría síntomas mas intensos dia 1 pero dolor hasta 6 dias
- Paracetamol no afecta inmuno
- Lab neutropenia transitoria 46%

Analisis interino eficacia VACUNA Adenovirus recombinante ChAdOx1 n COv19 Astra Zeneca Janssen(Oxford) Adaptado de

	Total number of cases	VACUNA n/N (%)	Control n/N(%)	EFICACIA (CI)
All LD/SD and SD/SD recipients	131	30/5807 (0.5%)	101/5829 (1.7%)	70.4% (54.8to 80.6)
COV002 (UK)	86	18/3744 (0.5%)	68/3804 (1.8%)	73.5% (55.5to 84.2)
LD/SD recipients	33	3/1367 (0.2%)	30/1374 (2.2%)	90.0% (67.4to 97
SD/SD recipients	53	15/2377 (0.6%)	38/2430 (1.6%)	60.3% (28 to 78.2)
COV003 (Brazil; all SD/SD)	45	12/2063 (0.6%)	33/2025 (1.6%)	64.2% (30.7to 81.5
All SD/SD recipients	98	27/4440 (0.6%)	71/4455 (1.6%)	62.1% (41.0to 75.7
Asymptomatic COVID-19 disease	149	37/5807 (0.6%)	112/5829 (1.9%)	67.1% (52.3to 77.3)

	RNA	Sub unidades	Vectores Adenov	Inactivada	DNA
Integración a DNA humano	No se elimina	No aplica	No aplica	No aplica	Se integra
Rpta Inmune	Robusta	Adecuada Requiere refuerzos	Robusta	Adecuada Refuerzos ?	
Adyuvante	Intrinseco		No necesario	Hidroxido Aluminio	
Reacciones locales	+++	+	+++	+	Sin datos
Reacciones sistemicas	++++	+	++++	+	Sin datos
Riesgo enfermedad exacerbada	? Sin evidencia preclínica y clínica F1/2 /3	Posible	? Sin evidencia preclínica	? Posible pero sin evidencia preclínica y clínica F1/2 /3	
Tecnología en uso	NO	SI	NO	SI	NO
Proceso productivo	Facil /inestable	Complejo/segura			

Inicio Insertar Diseñar Diseño Transiciones Animaciones Presentación con dispositivos Revisar Vista

Pequeño Nuevo Presentación Diseño Restaurar Guardar

Carbón (Carpeta) 36 A+ A- Borrar

Imagen a pantalla completa Imagen Organizar Lupa Copiar Confidencialidad

Analisis Interino eficacia VACUNA Adenovirus recombinante ChAdOx1 n COVID-19 Astra Zeneca Janssen(Oxford) Adaptado de

	Total number of cases	VACUNA	Control	EFICACIA (%)
		n/N (%)	n/N (%)	
All 15/50 and 50/50 recipients	131	30/1407 (2.1%)	38/1429 (2.7%)	76.4% (54.8 to 89.0)
COVID-19 (n)	85	18/1344 (1.3%)	28/1384 (2.0%)	73.3% (53.3 to 84.3)
15/50 recipients	33	6/1347 (0.4%)	10/1374 (0.7%)	90.2% (67.4 to 97)
50/50 recipients	52	12/1371 (0.9%)	18/1410 (1.3%)	60.3% (38 to 78.2)
COVID-19 (break) of 15/50	41	12/2053 (0.6%)	18/2325 (0.8%)	64.2% (40.7 to 87.5)
All 50/50 recipients	106	27/1448 (1.9%)	36/1455 (2.5%)	62.3% (40.8 to 75.7)
Asymptomatic COVID-19 (break)	140	37/1407 (2.6%)	51/1429 (3.6%)	67.3% (50.8 to 77.3)

Vacuna vector Adenovirus (ChAdOx1 nCOVID-19) Seguridad

Eventos adversos serios: 79 vacunas, 89 control

- 1 caso anemia hemolítica relacionada (control Men AC19T)
- 1 caso ACIC relacionado
- 3 Muertes naturales
 - Grupo Vacuna: 1 posiblemente relacionado y una NO en paz con evidencia multiple in flag
 - Grupo Control: 1 no relacionado

Exclusiones

4 en control y 1 en vacuna: resaca por fongos, hemorridia, trauma, accidente tránsito

Analisis Interino eficacia VACUNA Adenovirus recombinante ChAdOx1 n COVID-19 Astra Zeneca Janssen(Oxford) Adaptado de

	Total number of cases	VACUNA	Control	EFICACIA (%)
		n/N (%)	n/N (%)	
All 15/50 and 50/50 recipients	131	30/1407 (2.1%)	38/1429 (2.7%)	76.4% (54.8 to 89.0)
COVID-19 (n)	85	18/1344 (1.3%)	28/1384 (2.0%)	73.3% (53.3 to 84.3)
15/50 recipients	33	6/1347 (0.4%)	10/1374 (0.7%)	90.2% (67.4 to 97)
50/50 recipients	52	12/1371 (0.9%)	18/1410 (1.3%)	60.3% (38 to 78.2)
COVID-19 (break) of 15/50	41	12/2053 (0.6%)	18/2325 (0.8%)	64.2% (40.7 to 87.5)
All 50/50 recipients	106	27/1448 (1.9%)	36/1455 (2.5%)	62.3% (40.8 to 75.7)
Asymptomatic COVID-19 (break)	140	37/1407 (2.6%)	51/1429 (3.6%)	67.3% (50.8 to 77.3)

vc.d

Haga clic para agregar notas

Analisis interino eficacia VACUNA Adenovirus recombinante ChAdOx1 n COv19 Astra Zeneca Janssen(Oxford) Adaptado de

	Total number of cases	VACUNA <u>n/N (%)</u>	Control <u>n/N(%)</u>	EFICACIA (CI)
All LD/SD and SD/SD recipients	131	30/5807 (0.5%)	101/5829 (1.7%)	70.4% (54.8to 80.6)
COV002 (UK)	86	18/3744 (0.5%)	68/3804 (1.8%)	73.5% (55.5to 84.2)
LD/SD recipients	33	3/1367 (0.2%)	30/1374 (2.2%)	90.0% (67.4to 97
SD/SD recipients	53	15/2377 (0.6%)	38/2430 (1.6%)	60.3% (28 to 78.2)
COV003 (Brazil; all SD/SD)	45	12/2063 (0.6%)	33/2025 (1.6%)	64.2% (30.7to 81.5
All SD/SD recipients	98	27/4440 (0.6%)	71/4455 (1.6%)	62.1% (41.0to 75.7
Asymptomatic COVID-19 disease	149	37/5807 (0.6%)	112/5829 (1.9%)	67.1% (52.3to 77.3)

Vacuna vector Adenovirus (ChAdOx1 nCoV19)

Seguridad

Eventos adversos serios 79 vacuna , 89 control

- 1 caso anemia hemolítica relacionado (control Men ACWY)
- Fiebre 40 C relacionada
- 3 Mielitis transversa

Grupo Vacuna : 1 posiblemente relacionada y otra NO en pac con esclerosis multiple sin diag

Grupo Control : 1 no relacionada

Fallecidos

4 en control y 1 en vacuna : neumonia por hongos , homicidio, trauma, accidente transito

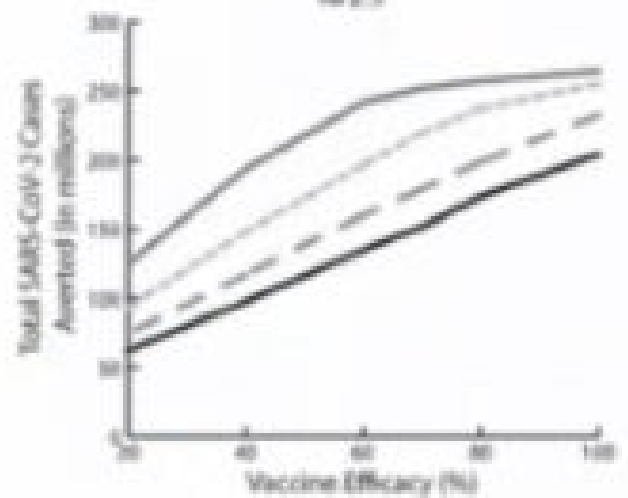
Cobertura y eficacia diferentes vacunas

Modelos simulación computacional

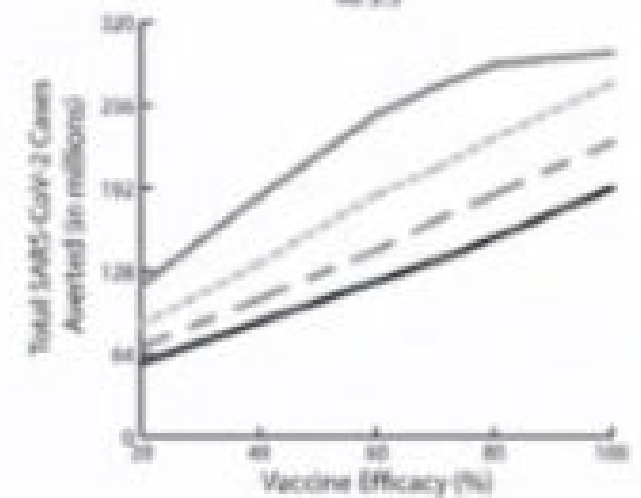
Ajuste dependiendo de % población infectada y del numero reproductivo

Para extinguir pandemia y eliminar distanciamiento social se requiere una vacuna con **eficacia 80 %** y con **cobertura de 75% población**.

B. Vaccinating when 5% of the population has been exposed
 R_0 2.5



R_0 1.5



Algunas incertidumbres.... y pendientes

- Correlato inmunológico de protección
- Duración de la protección
- ¿Protección contra infección/transmisión ?
- Protección para otros CoV diferentes antigénicamente

Algunas incertidumbres.... y pendientes

- Poblaciones sin datos : niños , embarazadas , inmunosuprimidos
- Disponibilidad de suficientes dosis
- Termoestabilidad algunas vacunas
- Eventuales eventos adversos poco frecuentes
- Aceptación de la población

Conclusiones

- Hay dos vacunas con autorización de uso dic 2020 y vendrán mas..
- El desafío es lograr coberturas altas
- Metas de reducción franca de morbimortalidad y quizás reducir la circulación
- Aspectos de seguridad y transparencia de las vacunas serán esenciales para generar confianzas
- Oportunidad para educar en vacunas y su enorme impacto

FIN