



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Nota

Número:

Referencia: INFORME DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS

A: Marcelo Alberto Carignani (INAME#ANMAT),

Con Copia A: Manuel Limeres (ANMAT#MS), Valeria Teresa Garay (ANMAT#MS),

De mi mayor consideración:

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Direccion Nacional

Farm. Marcelo Carignani

S / D:

Por la presente elevo a su consideracion el :

INFORME DE LA DIRECCION DE EVALUACION Y REGISTRO DE MEDICAMENTOS -INAME - ANMAT

Documento analizado: [DRAFT VERSION AS OF DECEMBER 18, 2020 SUBJECT TO REVIEW BY THE MINISTRY OF HEALTHCARE OF THE RUSSIAN FEDERATION] INTERIM CLINICAL STUDY REPORTon

the drug Gam-COVID-Vac vaccine for COVID-19 prevention solution for intramuscular injection.

Correspondiente al estudio titulado: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center, parallel-group clinical study of the efficacy, immunogenicity and safety of the Gam-COVID-Vac combined vector vaccine to prevent SARS-CoV-2 infection Protocol number: 04-Gam-COVID-Vac-2020 **Fecha y versión del reporte:** Versión 1.0 del 10/12/2020

El reporte declara que este estudio, incluido el archivo de documentación esencial, es conducido en concordancia con las recomendaciones de ICH E6 “Buenas Prácticas Clínicas” y las Reglas de las Buenas Prácticas Clínicas adoptadas por la Unión Económica de Eurasia.

El reporte analizado contiene el análisis de los resultados correspondientes a 12.296 voluntarios y 27 casos de COVID-19 de acuerdo a lo planificado para el primer punto de corte de análisis interino (al menos 20 casos).

Producto en investigación: Vacuna Gam-COVID-Vac, combinada con vectores para prevención de infección por coronavirus inducida por el virus SARS-CoV-2. La vacuna tiene un componente de vector basado en adenovirus humano serotipo 26 que transporta el gen de proteína S del virus SARS-CoV-2 y un componente 2 que incluye un vector adenoviral recombinante basado en adenovirus humano serotipo 5 que transporta el gen de proteína S del virus SARS-CoV-2.

Dosis administrada: 1×10^{11} PV (partículas virales) por vía intramuscular 2 veces, cada 21 días (día 0 y día 21 ± 2).

Diseño del estudio: randomizado (3:1), doble ciego, de grupos paralelos controlado con placebo

Fase: III

Número de participantes planeados en el estudio: 40.000 voluntarios. Cada sujeto participará en el estudio durante 180 ± 14 días luego de la primera dosis de vacuna/placebo.

Número de participantes analizados en el reporte: 12.296 voluntarios. 9258 sujetos recibieron el producto de investigación y 3038 placebo.

Rango etario de los sujetos incluidos en el estudio: desde 18 años a 87 años (media 45.5 DS 11.8). Estratificados en los siguientes subgrupos: 18–30, 31–40, 41–50, 51–60 y 60+ años. 10.900 sujetos incluidos tienen 60 años o menos y 1369 sujetos incluidos corresponden al grupo de mayores de 60 años. Al momento del reporte se encontró que 2.360 voluntarios (25.9%) en el grupo vacuna y 819 voluntarios (27.3%) en el grupo placebo tenían comorbilidades.

Objetivo primario: Demostrar la superioridad de Vacuna Gam-COVID-Vac, combinada con vectores para prevención de infección por coronavirus inducida por el virus SARS-CoV-2 comparado con placebo basado en el porcentaje de sujetos de ensayo con enfermedad por COVID-19 desarrollado dentro de los 6 meses posteriores la

segunda dosis del producto en investigación / placebo, confirmado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Análisis estadístico:

-Eficacia e inmunogenicidad: El análisis de los datos sobre el criterio de valoración principal de eficacia se llevó a cabo utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Se calculó la razón de probabilidades (OR) de la enfermedad en los dos grupos con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Para el análisis de inmunogenicidad se compararon criterios de valoración secundarios aplicando la prueba de Mann-Whitney para la comparación y una prueba t pareada en las comparaciones intragrupo.

-Seguridad: Los datos sobre eventos adversos (EA) se codificaron utilizando la versión más reciente del diccionario MedDRA. La frecuencia de EA / EA serios se calculó para cada sistema de clasificación de órganos y el término preferido y se presentan en número absoluto y porcentaje de voluntarios.

Resultados preliminares:

Fueron verificados al momento del cierre de la base de datos y se han incluido en el análisis primario de eficacia 12.296 sujetos y 27 casos de COVID-19 de acuerdo a lo planificado para el primer punto de corte de análisis interino (al menos 20 casos).

La población incluida en las dos ramas del estudio no demostró diferencias estadísticamente significativas en relación con las variables de edad, sexo, peso o raza.

-Análisis de seguridad: el análisis interino corresponde a 12.296 sujetos. Se registraron un total de 8.704 eventos adversos en 4.401 voluntarios al momento del análisis. El evento adverso más frecuentemente observado fue síndrome similar a gripe en las personas que recibieron la vacuna en comparación al placebo. Además, se registraron reacciones locales en el sitio de inyección más frecuentemente que en el grupo placebo.

Un total de 12 Eventos Adversos Serios han sido reportados durante el estudio al momento de este análisis. 3 de los cuales ocurrieron en voluntarios de 60 años o mayores, observados en el grupo que recibió producto en investigación: cólico renal, trombosis venosa profunda y un absceso en miembro

-Análisis de eficacia:

El análisis mostró que en el grupo 1 (Producto en investigación) el porcentaje de casos de COVID-19 fue de 3 en 9258 voluntarios (0.03%), mientras que en el grupo 2 (placebo) hubo 24 en 3038 casos (0,79 %). Esto significó un OR de 0,0041 con IC 95% (0,012;0,135). Sin embargo, el IC del OR no fue inferior al nivel de superioridad de 0,67, lo que evidencia una eficacia del 96%.

Al momento del análisis, se confirmaron 2 casos de COVID-19 en voluntarios mayores de 60 años de edad los cuales no ocurrieron antes de los 21 días de la fecha de randomización de los sujetos. Ambos fueron Eventos adversos leves. En el grupo 1 (Producto en investigación) no se detectaron casos mientras que en el grupo 2 (placebo) se detectaron 2 casos de enfermedad entre los 340 voluntarios que conformaron el grupo placebo (0,59%)

para este rango etario. Sin embargo, esta diferencia, debido al pequeño número de casos, no alcanzó un nivel de significancia estadística ($p = 0.062$).

-Análisis de inmunogenicidad: no se han reportado los resultados del estudio de fase III en el informe analizado.

El reporte cita las propiedades inmunológicas estudiadas en un ensayo clínico de fase previa realizado en voluntarios sanos de ambos géneros de entre 18 y 60 años de edad.

En ese estudio, 9 voluntarios recibieron el componente 1, otros 9 el componente 2 y 20 personas recibieron ambos componentes de la vacuna. Se evaluó la inmunogenicidad a través de niveles de anticuerpos IgG para la proteína S de coronavirus SARS-CoV-2 y anticuerpos neutralizantes, así como la formación de linfocitos T helper (CD4+) y citotóxicos (CD8+).

La evaluación de los niveles de IgG específica se realizó comparándolos con los niveles iniciales de anticuerpos (antes de la inmunización). Todos los participantes del estudio que recibieron vacuna produjeron anticuerpos específicos.

La actividad de la inmunidad celular fue evaluada mediante tests de linfoproliferación de CD4+ y CD8+ así como mediante el aumento de la concentración de interferón gamma en respuesta a la estimulación con mitogeno (glicoproteína s).

La inmunización con el producto en investigación indujo formación de inmunidad celular específica de antígeno en el 100% de los voluntarios (produciendo células específicas de ambos tipos de linfocitos T (T helpers y T killers)) así como aumento verificable en la secreción de interferón gamma.

CONSIDERACIONES

En función de los datos de eficacia , inmunogenicidad y seguridad :

Respecto a la población total del estudio franja etaria 18 a 87 años

-Se reporta un perfil de seguridad aceptable, no hubo eventos adversos inesperados hasta el momento del análisis.

Respecto a la franja etaria 18 a 60 años:

- Se reporta para el análisis primario de eficacia de “al menos 20 casos ” , una eficacia del 96% con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo placebo

Respecto a la franja etaria mayores de 60:

-Se reporta que no se observa una diferencia estadísticamente significativa en los mayores de 60 años lo que podría deberse a la baja incidencia de casos registrados al momento del corte.

-El perfil de seguridad en mayores de 60 años no difirió del perfil de seguridad observado en el resto de la población

analizada. Considerando que los sujetos mayores de 60 años expuestos al producto en investigación fueron 1029, se sugiere un nuevo análisis de seguridad a la espera de eventos adversos que podrían observarse en mayor número de sujetos expuestos.

-El reporte analizado no arroja datos en relación a inmunogenicidad en mayores de 60 años.

En base a estos datos para mayores de 60 años se recomienda esperar al reporte de más datos de eficacia, inmunogenicidad y seguridad .

Sin otro particular saluda atte.