



# RECOMENDACIÓN PARA UNA LISTA DE USO DE EMERGENCIA DE COVID-19 Vacuna BIBP

ENVIADO POR Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd.

---

## Resumen

La vacuna COVID-19 BIBP, también conocida como vacuna COVID-19 inactivada (VERO CELL) se produce en células Vero y se inactiva con  $\beta$ -propiolactona. El antígeno del SARS-CoV-2 se purifica y adsorbe con hidróxido de aluminio. El producto se puede almacenar a 2-8 ° C durante 24 meses y tiene un VVM7. El solicitante, el Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. (BIBP) (China) había presentado un expediente en formato CTD para respaldar la Lista de uso de emergencia (EUL).

La vacuna ha sido autorizada por la Autoridad Reguladora Nacional de China (NRA), la Administración Nacional de Productos Medicinales (NMPA), así como por otras autoridades reguladoras.

La evaluación incluyó la revisión de la calidad, no clínica, clínica, incluido el Plan de Gestión de Riesgos (RMP), y la inspección de las instalaciones de fabricación.

La solicitud incluyó análisis provisionales de un estudio de fase 1/2 y un estudio puente realizado en China, y un estudio de fase 3 realizado en los Emiratos Árabes Unidos y otros países árabes. **Se estimó que la eficacia de la vacuna contra COVID-19 sintomático confirmado por laboratorio es del 78% en adultos de 18 a 59 años.** La falta de datos impidió estimar la eficacia de la vacuna en personas de 60 años o más y con comorbilidades. Se demostró que la vacuna es inmunogénica y no se han identificado problemas de seguridad en los estudios clínicos.

Se resolvieron la mayoría de las deficiencias encontradas durante el proceso de evaluación.

Este informe fue preparado por el grupo de evaluación de productos (PEG) para ser discutido por el grupo asesor técnico para la lista de usos de emergencia (TAG-EUL).

## 1. Introducción

### 1.1 Antecedentes

La actual pandemia de COVID-19 no tiene precedentes en el 21<sup>er</sup> siglo y la respuesta mundial se basa en las lecciones aprendidas de otros brotes de enfermedades durante las últimas décadas.

El 30 de enero de 2020, siguiendo las recomendaciones del Comité de Emergencias, el Director General de la OMS declaró que el brote constituye una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII).

Científicos de todo el mundo sobre COVID-19 se reunieron en la sede de la Organización Mundial de la Salud en Ginebra del 11 al 12 de febrero de 2020<sup>1</sup> para evaluar lo que se sabe sobre el nuevo virus del coronavirus-2 respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), acordar preguntas de investigación críticas que debían responderse con urgencia y encontrar formas de colaborar para acelerar y financiar investigaciones prioritarias para reducir la pandemia .

La discusión condujo a un acuerdo sobre dos objetivos principales. El primero fue acelerar la investigación innovadora para ayudar a contener la propagación de la epidemia y facilitar la atención a los afectados. El segundo fue apoyar las prioridades de investigación que contribuyan a las plataformas de investigación global para la respuesta pandémica actual con el fin de estar mejor preparados para la próxima epidemia.

El plan de investigación y desarrollo (I + D) de la OMS<sup>2</sup> tiene como objetivo mejorar la coordinación entre científicos y profesionales de la salud global, acelerar el proceso de investigación y desarrollo y desarrollar nuevas normas y estándares para aprender de la respuesta global y mejorarla. Sobre la base de la respuesta a los recientes brotes de la enfermedad por el virus del Ébola, SARS-CoV y MERS-CoV, el Plan de I + D ha facilitado una respuesta coordinada y acelerada a la investigación sobre diagnósticos, vacunas y terapias para la nueva enfermedad. Esto llevó al establecimiento de un programa sin precedentes para desarrollar una vacuna y fortaleció los canales para el intercambio de información entre países.

## **1.2 Vacunas COVID-19**

Poco después de que surgiera el SARS-CoV a principios del siglo XXI, la proteína spike (S) (particularmente en su conformación nativa) fue identificada como el antígeno inmunodominante del virus.<sup>3</sup> Una vez que se identificó este supuesto objetivo de la vacuna, el siguiente desafío fue cómo generar mejor una respuesta inmune efectiva al SARS-CoV-2. Las características de esta respuesta incluirían la producción de anticuerpos neutralizantes, la generación de una respuesta de células T y la evitación de la enfermedad inmuno-mejorada.<sup>4</sup>

La actual emergencia de salud pública mundial de COVID-19 subraya la necesidad de acelerar el desarrollo de vacunas candidatas a COVID-19. La agenda de priorización de vacunas tiene un componente de salud pública y otro de vacuna. La estrategia incluye la priorización de los enfoques y / o candidatos de la plataforma de vacunas que se considerarán no solo para el desarrollo sino también para la evaluación en el contexto del brote mundial de COVID-19. La cartera de vacunas candidatas para COVID-19 se revisa y actualiza continuamente. El desarrollo de la vacuna se revisa y discute cuidadosamente para evaluar su valor en la protección contra COVID-19 y una posible recomendación de uso basada en un cuidadoso beneficio - riesgo. Acercarse.

---

<sup>1</sup> <https://www.who.int/news/item/12-02-2020-world-experts-and-funders-set-priorities-for-covid-19-research>

<sup>2</sup> <https://apps.who.int/blueprint-brochure/>

<sup>3</sup> Du L, He Y, Zhou Y, et al. La proteína de pico del SARS-CoV: un objetivo para el desarrollo terapéutico y de vacunas. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7 (3): 226-236.

<sup>4</sup> Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. La inmunización con las vacunas contra el coronavirus del SARS conduce a la inmunopatología pulmonar al enfrentarse al virus del SARS. *Más uno.* 2012; 7 (4): e35421.

La información disponible sobre las vacunas candidatas a COVID-19<sup>5</sup> y la epidemiología del nuevo coronavirus (nCoV) se supervisa de cerca. Se revisan las diversas tecnologías de plataforma que se desarrollan en base a ácidos nucleicos (tanto ARNm como ADN), vacuna vectorizada viral (ej. MVA, VSV, Ad / ChAd), proteínas subunitarias y la plataforma tradicional de virus inactivados. Algunas de las plataformas pueden ser más fáciles y rápidas de fabricar a escala, mientras que otras plataformas pueden obtener una protección más rápida y sólida. Las plataformas tecnológicas para las que ya existe experiencia clínica, datos de seguridad y usabilidad demostrada, podrían permitir un avance más rápido hacia las fases finales de los ensayos clínicos.

Durante el año pasado, hubo un esfuerzo global sin precedentes para desarrollar vacunas seguras y efectivas contra COVID-19. Estas vacunas representan algunas de las herramientas más importantes para poner fin a la pandemia, cuando se combinan con medidas sociales y de salud pública comprobadas. Se han informado resultados muy alentadores sobre la seguridad y eficacia de las vacunas candidatas para varias candidatas. Sin embargo, el escenario epidemiológico actual se complica cada vez más con el aumento de variantes del virus debido a mutaciones asociadas con una mayor transmisión viral y, en algunos casos, el escape de anticuerpos neutralizantes. Estas variantes preocupantes hacen cambios efectivos en la proteína 'Spike' del virus, que el virus usa para ingresar a las células humanas y algunas de estas variantes plantean desafíos reales para la eficacia de la vacuna.

En este escenario complejo, se prefieren las vacunas que podrían ejercer una inmunidad protectora después de una sola dosis.

### **1.2.1 La vacuna inactivada SARS-COV-2 (Vero Cell)**

El producto es una suspensión semitransparente con un ligero color blanco, que podría formarse en capas debido a la precipitación, que se puede dispersar fácilmente con agitación. El producto está formulado a partir de antígeno de SARS-CoV-2 inactivado, solución de PBS e hidróxido de aluminio para formar la vacuna líquida. El antígeno se obtiene de la cepa SARS-CoV-2, que se inocula en células Vero para cultivo, recolección de virus, inactivación, concentración y purificación de  $\beta$ -propiolactona, ultrafiltración y filtración estéril. La adsorción en el adyuvante de aluminio tiene lugar durante la formulación final a granel.

La cepa de virus utilizada para producir la vacuna BIBP de COVID-19 se seleccionó después de la selección de cultivos adaptativos de células y la evaluación de protección cruzada (derivada de aislados clínicos de los CDC chinos en enero de 2020). Se utilizaron células Vero como sustratos celulares. La presentación son jeringas precargadas (PFS) de 1 ml con 0,5 ml / jeringa. También está disponible una presentación en vial de 2 ml que contiene 0,5 ml de vacuna. Ambas presentaciones son monodosis.

Programa de inmunización: se inoculan 2 dosis de la vacuna COVID-19 BIBP en el músculo deltoides de la parte superior del brazo de acuerdo con el programa de inmunización en un intervalo de 21-28 días (D0 y D21 +7 días). Cada dosis contiene 0,5 ml de vacuna COVID-19. No se ha determinado la inmunización de refuerzo para este producto.

### **1.3 Listado de uso de emergencia**

La Lista de uso de emergencia (EUL) es una evaluación de riesgo-beneficio por tiempo limitado para el uso de emergencia de vacunas, medicamentos y diagnósticos in vitro durante la PHEIC cuando hay datos limitados disponibles y los productos aún no están listos para la licencia y la precalificación de la OMS. Como el EUL es de naturaleza limitada en el tiempo, el fabricante

---

<sup>5</sup> <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

Aún se espera que complete el desarrollo del producto y presente la solicitud de licencia y precalificación.

La emisión de un EUL para un producto refleja la recomendación de la OMS para su uso luego de una evaluación científica exhaustiva de riesgos y beneficios. Sin embargo, cada Estado miembro tiene la prerrogativa exclusiva de permitir el uso de emergencia de un producto bajo EUL dentro de su país.

## 2 Proceso de evaluación

El BIBP de la vacuna COVID-19 se evaluó según el procedimiento EUL de la OMS basado en la revisión de datos sobre calidad, seguridad, eficacia, plan de gestión de riesgos (RMP) e idoneidad programática realizada por expertos en precalificación de vacunas de la OMS y evaluadores de las autoridades reguladoras nacionales (NRA) de diferentes países y regiones. Se hizo hincapié en el riesgo-beneficio de la vacuna y, por lo tanto, en el plan de gestión de refrigerantes debido a la necesidad de considerar las perspectivas y preocupaciones de los reguladores de diferentes regiones, que de otro modo no serían consideradas por la ANR de referencia de la OMS. Se espera que esta evaluación se centre en cuestiones relacionadas con su propia jurisdicción y refleje las necesidades de las regiones. Además, un equipo de inspección internacional de expertos de la OMS,

La NRA de referencia de la OMS para esta presentación es la NMPA. El paquete de información presentado a la OMS siguió el Documento Técnico Común (CTD) del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH).

## 3 Revisión científica

### 3.1 Resumen de la calidad

Desde las primeras etapas del desarrollo del producto, la empresa optó por la tecnología de inactivación para fabricar su vacuna COVID-19 por las siguientes razones:

1. esta metodología se ha utilizado durante décadas y las vacunas resultantes han demostrado ser seguras y eficaces;
2. BIBP ya ha establecido una plataforma confiable de proceso de inactivación de vacunas para la vacuna sIPV, que ha sido aprobada y comercializada durante años.
3. Las cepas de virus podrían obtenerse fácilmente en China al comienzo del desarrollo del producto, en enero de 2020.

#### Substancia de droga

#### Fabricación, control de materiales y sustancia farmacéutica

La sustancia farmacológica (DS) se fabrica en un laboratorio de bioseguridad de nivel 3 construido para su propósito siguiendo una ruta convencional de la siguiente manera:

- cultivo celular de células Vero durante 3 pases antes de transferir en biorreactor de 300 L durante 2 pases;
- inoculación y recolección durante 48 a 96 horas y posterior filtrado para clarificación;

- inactivación de  $\beta$ -propiolactona durante 20-24 horas seguida de hidrólisis térmica del agente de inactivación;
- Ultrafiltración de membrana de 300 kD para concentración, eliminación de ADN celular para purificación, ultrafiltración de membrana de 100 kD y filtración estéril final.

Maestro Vero **banco celular** en el nivel de pasaje 139 y el banco de células de trabajo en el nivel de pasaje 142 se obtuvieron de la Colección de cultivos de la Agencia de Protección de la Salud (Reino Unido) en el nivel de pasaje 134. Todos los controles los realiza el Instituto Nacional Chino para el Control de Alimentos y Medicamentos (centro colaborativo de la OMS), también como controles al final de las células de producción. Esto se consideró aceptable.

**Semilla de virus** Los bancos se establecieron a partir de una Semilla de virus original (OVS), BJ-P4. Este OVS se pasó 3 veces de la cepa 19nCOV-CDC-TAN-HB02 (o BJ-P1). Esta cepa fue obtenida por los CDC chinos a partir de una muestra de frotis de garganta del paciente (donante) que se propagó en células Vero durante hasta 7 pases para aislamiento y purificación del virus. También se proporcionó la caracterización de la cepa HB02 detallando la posición en el árbol de Nextstrain y el perfil mutacional en comparación con el hisopo original. Los controles de las semillas virales maestras y de trabajo se realizaron mediante BIBP.

**Materias primas** se controlan internamente según compendio nacional e internacional y se toman todas las medidas para evitar la contaminación con agentes biológicos como Encefalopatía Espongiforme Transmisible (EET) / Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE).

DS es **revisado** internamente mediante métodos validados / verificados derivados de Ph.Eur., CP o desarrollados internamente. Las referencias utilizadas para controlar el síndrome de Down se desarrollan internamente o se compran.

#### Sistema de cierre del envase

Se proporcionaron detalles sobre los contenedores para células Vero, semillas de virus, intermedios inactivados y a granel. Aún no se han proporcionado estudios sobre lixiviables / extraíbles para el contenedor a granel (estudio realizado por el fabricante del contenedor o estudio específico del producto). Sin embargo, esto tiene un impacto menor en la calidad general del producto terminado, esto podría seguirse después de la recomendación.

#### Estabilidad

Se han planificado los siguientes estudios a granel:

- hasta 24 meses a 2-8 ° C (a largo plazo, todavía en curso);
- hasta 5 semanas a 25 ± 2 ° C (acelerado, terminado);
- hasta 5 semanas a 37 ± 2 ° C (acelerado, terminado).

Los resultados disponibles muestran que la masa podría permanecer estable durante cinco semanas por debajo de 25 ± 2°C y una semana por debajo de 37 ± 2°C. Un estudio a largo plazo a 2-8 ° C todavía está en curso, los resultados de 6 meses se han puesto a disposición hasta ahora y se han encontrado que cumplen con las especificaciones. Los resultados de los estudios de estabilidad en curso se proporcionarán después de la recomendación tan pronto como estén disponibles.

#### **Producto de droga**

#### Composición, fabricación y controles de excipientes, intermedios y medicamentos.

Con base en la potencia del antígeno y el contenido formulado objetivo (6,5 U / dosis), el fármaco se formula con un adyuvante a base de hidróxido de aluminio y una solución tampón de fosfato (PBS) en el volumen final (FB), que luego se llena en vidrio de 1 ml de calidad farmacéutica. Jeringas precargadas (PFS) o viales de borosilicato de 2 ml que

luego son inspeccionados, etiquetados y empaquetados. Cada jeringa / vial contiene 0,5 ml del producto final de la vacuna BIBP de la vacuna COVID-19, los componentes del producto final de la vacuna son: hidrogenofosfato disódico dodecahidrato, dihidrogenofosfato de sodio, cloruro de sodio, hidróxido de aluminio y antígeno inactivado del SARS-CoV-2.

La vacuna se almacena y transporta entre 2 y 8 ° C. Tras el almacenamiento, la precipitación puede observarse y dispersarse fácilmente mediante agitación.

El producto farmacológico (DP) es **fabricado** en salas blancas clasificadas con nivel convencional de bioseguridad de la siguiente manera:

1. formulación de los componentes enumerados anteriormente en FB, durante la cual el antígeno se adsorbe en el adyuvante. El tiempo de espera validado de FB no es más de 72 horas;
2. llenado de 0,5 ml de FB en un vial de borosilicato de vidrio de calidad farmacéutica o PFS de 0,6 ml de calidad farmacéutica;
3. inspección visual seguida de embalaje.

Un lote de DS se utiliza para formular un lote de FB que posteriormente se convierte en 150 000 a 200 000 dosis para PFS y 150 000 a 170 000 dosis para viales.

En las primeras etapas del desarrollo de la vacuna, el contenido de antígeno diana del producto terminado se expresó en términos de cantidad de proteína y se definió como 4 µg / 0,5 ml de acuerdo con los resultados del estudio clínico de fase I / II. Junto con el desarrollo del producto, este objetivo se modificó para expresarse en términos de cantidad de antígeno de acuerdo con la solicitud de NMPA y se ajustó a 6,5 U<sub>6</sub>/0,5 ml.

**Control** de FB se realiza con métodos validados / verificados derivados de Ph.Eur. o la Farmacopea China (CP) o desarrollado internamente. Los excipientes y el producto terminado se controlan internamente, basándose en métodos validados / verificados derivados de CP o Ph.Eur o desarrollados internamente. Las referencias utilizadas para controlar la DP se desarrollan internamente o se compran.

Se han llevado a cabo conversaciones con el fabricante para aclarar la determinación del contenido de antígeno en el esquema de control de calidad del producto final. En realidad, esto se evalúa indirectamente por *in vitro* potencia y expresada como rango sin unidades, aunque la declaración oficial del contenido de antígeno en el prospecto del producto es un valor nominal (6,5 U / dosis). La conversión de la potencia al contenido de antígeno se obtiene con una fórmula en la que el contenido de antígeno declarado del estándar se multiplica por el resultado de la potencia relativa de la muestra. El trazado en un gráfico de Shewhart mostró que algunos lotes tenían un contenido de antígeno por debajo del indicado en 6,5 U / dosis. En consecuencia, se pidió al solicitante que expresara la especificación en el prospecto del producto con un rango basado en los resultados de los lotes utilizados en estudios clínicos en lugar de un rango nominal para coincidir con la realidad del control de calidad. También se requería la seguridad de que se cree que el límite inferior de rango sigue siendo clínicamente eficaz e inmunogénico. El fabricante finalmente proporcionó responder a estas solicitudes.

#### Estabilidad

Se han planificado los siguientes estudios en ambas presentaciones del PD:

- hasta 42 meses a 2-8 ° C (a largo plazo, todavía en curso);

---

6 U = Unidad

- hasta 120 días a  $25 \pm 2$  ° C (acelerado, todavía en curso para viales);
- hasta 28 días a  $37 \pm 2$  ° C (acelerado, terminado).

Los resultados disponibles muestran que el producto terminado podría ser estable durante 120 días (PFS) y 90 días (viales) a  $25 \pm 2$ °C y durante 21 días (tanto PFS como viales) a  $37 \pm 2$ °C. El estudio a largo plazo aún está en curso, los resultados de 6 meses para PFS y los resultados de 3 meses para viales se han puesto a disposición hasta ahora y se han encontrado que cumplen con las especificaciones. Los resultados de los estudios de estabilidad en curso se proporcionarán después de la recomendación tan pronto como estén disponibles.

El fabricante también proporcionó datos de estabilidad para lotes a escala piloto que muestran que el producto es estable durante 12 meses. La regresión lineal adicional mostró que se podía reclamar una vida útil de 24 meses. Esto se consideró aceptable.

### 3.2 Descripción general de la inspección

Un equipo de inspección internacional de expertos de la OMS, Sudáfrica y observadores de NMPA y BJMPA de China realizaron una inspección GMP, cuyos detalles se describen a continuación:

Nombre:	Instituto de Productos Biológicos de Beijing (BIBP) Co., Ltd.
Habla a:	No. 6 (Parte Este) y No. 9 (Parte Oeste), Boxing 2nd Road, Área de Desarrollo Económico y Tecnológico de Beijing, Beijing, 100176, República Popular de China
Fecha:	8 al 12 de febrero de 2021
Vacunas:	La presentación son jeringas precargadas de 1 ml con 0,5 ml / jeringa. También está disponible una presentación en vial de 2 ml que contiene 0,5 ml de vacuna. Ambas presentaciones son monodosis.
Línea de producción:	La inspección se centró en la producción y control de la vacuna BIBP COVID-19 en los siguientes edificios: <ul style="list-style-type: none"><li>o Área de cultivo celular</li><li>o Áreas de producción y prueba de P3</li><li>o Llenado y envasado para presentación de jeringas precargadas</li><li>o Líneas de llenado y envasado para presentación de viales</li><li>o Área de prueba</li><li>o Área de almacenamiento de producto final, materia prima, excipientes y empaques materiales</li></ul>

La inspección se centró en el sistema de gestión de la calidad del sitio y en la fabricación y el control de la vacuna COVID-19 BIBP según las guías y publicaciones de Buenas Prácticas de la OMS.

La inspección cubrió los siguientes sistemas y áreas:

1. Sistema de calidad farmacéutica
  - Revisión de gestión
  - Gestión de riesgos de calidad
  - Revisión de la calidad del producto
  - Gestión de desviaciones
  - Cambio de control

- **Gestión CAPA**
- **Quejas**
- Retiros de productos
- **Farmacovigilancia**
- **Auto-inspección**
- Auditorías de calidad y auditorías y aprobaciones de proveedores
- Producción por contrato, análisis y otras actividades.
- **Acuerdo de Calidad**
- **Personal**
  - o Capacitación
  - o Cualificación de operadores asépticos
  - o Higiene personal
- **Documentación**
- Proceso de liberación de lotes
- Resumen del lote Revisión del producto

## 2. Sistema de producción

- **El proceso de fabricación de la vacuna COVID-19 BIBP**
- Lotes de semillas
- Bancos celulares
- Sustancias intermedias y farmacológicas
- **Formulación**
- Relleno
- **Inspección visual**
- Etiquetado
- **embalaje**
- Almacenamiento
- Filtración esterilizada
- Validación del procesamiento aséptico mediante simulaciones de medios
- La validación del proceso

## 3. Sistema de instalaciones y equipo

- **Las áreas de fabricación y pruebas asociadas con la vacuna COVID-19 BIBP**
  - o Área de cultivo celular
  - o Áreas de producción y prueba de P3
  - o Llenado y envasado para presentación de jeringas precargadas
  - o Llenado de líneas B, C y D, y envasado para presentación de viales.
  - o Área de pruebas.
  - o Área de depósito de producto final, materia prima y excipiente y envasado material.
- **Gestión de residuos**
- **Cualificación y validación**
- Producción de sistemas de agua
- Vapor puro
- Sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC)
- Esterilización por vapor por autoclaves
- **Lavadora de viales**

- Túnel de despirogenación
  - Máquina de llenado y taponado
  - Máquina taponadora
  - Equipo de inspección visual
  - Limpieza
4. Sistema de control de laboratorio
  5. Sistema de materiales
  6. Sistema de embalaje y etiquetado
  7. Arreglo de envío internacional

Una vez finalizada la inspección, se envió al fabricante un Informe de inspección de la OMS en el que se detallaban los hallazgos y se enumeraban todas las deficiencias identificadas en orden de gravedad. A los fabricantes se les proporciona un cronograma para responder al informe. Durante la revisión final, la OMS consideró las Acciones Correctivas y Preventivas (CAPA) propuestas y emprendidas por el fabricante.

### 3.3 Descripción general no clínica

Se han realizado doce estudios no clínicos para evaluar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna BIBP COVID-19. Estos se realizaron en primates no humanos (eficacia protectora y seguridad), ratones, ratas y cobayas (para estudios de inmunogenicidad, incluidos estudios de seguridad y adyuvantes). Un estudio de toxicidad para el re-desarrollo en ratas no detectó anomalías inesperadas en las hembras o la descendencia.

#### Eficacia

La evaluación del efecto protector de la vacuna en 8 macacos rhesus (4 de los cuales recibieron dosis baja y 4 dosis alta, esquema de 0/14 días) más 2 controles no vacunados fue realizada por el Instituto de Animales Médicos Experimentales de la Academia China de Ciencias Médicas (organización de investigación por contrato de BIBP). Los altos niveles de anticuerpos neutralizantes se asociaron con la protección contra el desafío de SARS-CoV-2 (no se mostró replicación viral en los pulmones) y no se observó una mejora dependiente de anticuerpos (ADE).

#### Inmunogenicidad

BIBP realizó un estudio de inmunogenicidad en ratones / cobayas para la vacuna COVID-19. Estudio de inmunogenicidad en ratones con BIBP inactivado a granel con hidróxido de aluminio  $[Al(OH)_3]$  para la vacuna COVID-19 BIBP a granel, estudio de inmunogenicidad ratón / rata para el producto final de la vacuna COVID-19 BIBP y estudio de inmunogenicidad en diferentes modelos animales para el producto final de la vacuna COVID-19 BIBP. Estos estudios de inmunogenicidad en animales pequeños demostraron inmunogenicidad, valor del adyuvante para mejorar las respuestas inmunitarias, superioridad de los regímenes de inmunización de 2 dosis y consistencia de la potencia inmunizante entre lotes.

#### Seguridad

Estudio de toxicidad de dosis única para Sprague Dawley (SD) ratas con inyección intramuscular, estudio de toxicidad a dosis repetidas para ratas SD con inyección intramuscular (IM), estudio de toxicidad a dosis repetidas para *Macaca fascicularis* con inyección IM, estudio de toxicidad reproductiva de dosis repetidas para rata SD con IM, estudio de anafilaxia activa sistémica para conejillo de indias fue realizado por JOINN Laboratories (Beijing), Inc. No se observaron observaciones clínicas anormales ni muerte animal / muerte inminente en los grupos de control negativo y grupos de artículos de prueba. Se determinó que la dosis máxima tolerada (MTD) era igual o superior a 24 µg / rata, que es aproximadamente 900 veces la dosis clínicamente planificada. En el estudio repro-tox, en ratas, no hubo anomalías

en los machos vacunados, se detectaron hembras o crías vacunadas. No se detectó evidencia de sensibilización sistémica por anafilaxia en el estudio de sensibilización en cobayas.

### 3.4 Descripción clínica

La evidencia para respaldar la vacuna COVID-19 BIBP proviene de los resultados provisionales de un estudio de fase 1/2 (COVIV01), realizado en individuos a partir de los 3 años de edad, que incluyó a 2128 participantes en China y 112 en Pakistán; un estudio de fase 3 (COVIV02), realizado en los Emiratos Árabes Unidos (EAU), Bahrein, Egipto y Jordania, en el que participaron 45 000 participantes de 18 años o más; y un estudio aleatorizado doble ciego (COVIV05) realizado en China con el objetivo de establecer un puente inmunológico entre las vacunas a escala comercial y piloto y la evaluación de la coherencia entre lotes.

COVIV01 y COVIV02 se diseñaron como ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y aún están en curso. En COVIV01, tres formulaciones (dosis baja - 2 µg / 0,5 ml / dosis -, dosis media - 4 µg / 0,5 ml / dosis - y dosis alta - 8 µg / 0,5 ml / dosis - y diferentes combinaciones de número de dosis y los intervalos entre dosis (programa de 1 dosis, programa de 2 dosis, con 14, 21 o 28 días de diferencia, y programa de 3 dosis con 21/28 días de diferencia). En este estudio, un total de 96 sujetos ≥ 60 años participaron en la fase I y 240 en la fase 2 con un programa de 3 dosis con 28 días de diferencia. En COVIV02, 15000 participantes recibieron dos dosis de la vacuna COVID-19 BIBP 4 µg / 0,5 ml los días 0 y 21, y 15000 recibieron placebo (que contenía aluminio hidróxido). Los 15000 restantes recibieron otra vacuna COVID-19 experimental, fabricada por el Instituto de Productos Biológicos de Wuhan,

También están en curso otros dos estudios de fase 3, pero se dice que no hay resultados disponibles. Se trata de ensayos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo realizados en Perú (COVIV03) y Argentina (COVIV04) en, respectivamente, 6000 y 3000 participantes de 18 años de edad.

#### 3.4.1. Eficacia de la vacuna

COVIV02 se realizó para evaluar la inmunogenicidad, seguridad y eficacia protectora de dos dosis (intervalo de 21 días) de la vacuna COVID-19 BIBP en personas sanas de 18 años o más.

Solo se enviaron a la OMS los datos de los análisis intermedios del ensayo COVIV02. El primer análisis intermedio se realizó después de que se identificaron > 50 casos después de la segunda dosis de vacuna, según los datos al 31 de octubre de 2020 y los datos de eficacia protectora al 30 de octubre de 2020. La mediana de seguimiento de los participantes en el momento de esta El primer análisis intermedio fue de solo 35 días, lo que se consideró insuficiente.

Un segundo análisis intermedio del estudio COVIV02, cuando los datos estaban disponibles para 13765 participantes en el grupo de vacuna (11642 hombres, 13556 de 18 a 59 años) y 13765 participantes en el brazo de placebo (11642 hombres, 13559 de 18 a 59 años) con Se realizó una mediana de seguimiento en el momento del bloqueo de datos de 112 días cuando hubo 116 casos, 21 de ellos en el brazo de vacuna COVID-19 BIBP y 95 en el brazo de control. Para el análisis primario (casos de COVID-19 sintomáticos confirmados por laboratorio 14 días después de la segunda dosis de la vacuna), la eficacia protectora estimada fue del 78,89% (IC del 95%: 65,79%, 86,97%). La eficacia de la vacuna, calculada teniendo en cuenta los años-persona de seguimiento, fue del 78,07% (IC del 95% 64,82%, 86,33%). Las estimaciones de la eficacia de la vacuna fueron similares en hombres y mujeres (estimaciones puntuales de 78,4% y 75,6%, respectivamente). No se pudo estimar la eficacia de la vacuna en los ancianos dado que no hubo

casos en los brazos de vacuna y placebo. Los datos disponibles tampoco fueron suficientes para estimar la eficacia de la vacuna para participantes con comorbilidades y para casos graves de COVID-19 (solo se observaron 2 casos graves en el brazo de placebo y ninguno en el brazo de vacuna).

#### **3.4.2. Seguridad de la vacuna**

En el estudio COVIV01 no hubo diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos totales (AA) y reacciones adversas sistémicas entre los brazos del estudio. Los EA sistémicos fueron principalmente fiebre y los EA locales fueron principalmente dolor. No se notificaron EA de grado  $\geq 3$  en los brazos de la vacuna. Se informaron eventos adversos graves (AAG) en 12 participantes; todos fueron evaluados como no relacionados con la vacuna.

En el segundo análisis intermedio del estudio COVIV02, al 31 de diciembre de 2020, 43851 y 42501 participantes habían completado, respectivamente, la primera y la segunda dosis de vacuna o placebo. Entre los 14634 participantes que recibieron la vacuna, 6570 experimentaron un total de 16057 EA, para una incidencia de 44,90%, que fue comparable al grupo de placebo (49,01%). Los EA solicitados se informaron en el 20,45% y 22,25% de los grupos de vacuna y placebo, respectivamente. Hubo 73 EA de grado  $\geq 3$  en el grupo de vacuna (0,39%) y 73 (0,43%) en el grupo de placebo. Las incidencias de EAG en los grupos de vacuna y placebo también fueron comparables (0,40% frente a 0,55%). Se consideró que dos AAG estaban posiblemente relacionados de forma causal con la vacuna (náuseas graves y síndrome de desmielinización inflamatoria / encefalomiелitis aguda). En adultos de 60 años o más el perfil de seguridad era comparable al de los adultos más jóvenes, pero presentaban menor reactogenicidad. grupo de edad no se observó EAG.

En el estudio puente (COVIV05) no se observaron diferencias significativas entre los EA informados de los participantes que recibieron vacunas producidas a escala comercial y a escala piloto.

A petición de la OMS, BIBP proporcionó información de seguridad sobre el uso de la autorización de uso posterior a la emergencia (EUA) de su vacuna COVID-19 en China. Según BIBP, al 8 de marzo de 2021, 35,37 millones de personas habían recibido al menos una dosis de la vacuna COVID-19 BIBP en China, para entonces había 6918 informes de reacciones adversas, incluidas 4633 reacciones adversas generales. La incidencia global de reacciones adversas fue 19,56 / 100 000 dosis y la incidencia de reacciones generales fue de 13,09 / 100 000 dosis. No se dispuso de datos de vigilancia posteriores a la EUA en los EAU.

#### **3.4.3. Inmunogenicidad**

En el estudio COVIV01, la dosis media (4  $\mu$ g / 0,5 ml) proporcionó una seroconversión del 100% de los anticuerpos neutralizantes en participantes de 18 a 59 años de edad. y 100% en los participantes  $\geq 60$  años a los 28 días después de la segunda dosis. Inmunidad celular: La vacuna no provocó tormentas de factores inflamatorios "obvias" ni proliferación anormal de respuestas celulares. No se informó sobre la inmunidad celular específica de antígeno. Según BIBP, los resultados actuales muestran que los niveles de anticuerpos no disminuyeron 3 meses después de la vacunación (siendo GMT 233,6 [IC 95% 176,2, 309,7] 28 días después de la segunda dosis y 273,9 [IC 95% 202,8, 370,0] 90 días después de la vacunación).

En el segundo análisis intermedio del estudio COVIV02, la seroconversión de anticuerpos neutralizantes en el grupo de vacuna fue del 100% (IC del 95%: 99,56; 100) en comparación con el 16,07% (IC del 95%: 13,64; 18,74) en el grupo de placebo. Los anticuerpos neutralizantes GMT fueron 152,6 (IC 95% 146,0, 159,4) en el brazo de vacuna y 2,1 (IC 95% 2,1, 2,2) en el brazo de placebo. Los GMT de anticuerpos de unión totales fueron 1366,1 (IC del 95%: 1249,7; 1493,3) y 8,9 (IC del 95%: 8,1,9,8), respectivamente, en los brazos de la vacuna y del placebo. Cuando se estratifica por edad,

Las tasas de seroconversión (anticuerpos neutralizantes) fueron del 99,52% y del 100%, respectivamente, en los grupos de edad de 18 a 59 y  $\geq 60$  años. Los títulos de GMT fueron más bajos en los mayores de 60 años (109,7; IC del 95%: 97,4; 123,4; N = 42) en comparación con los de 18 a 59 años (156,2; IC del 95%: 149,8, 163,0; N = 838).

Los estudios de neutralización cruzada con 10 aislamientos de SARS-CoV-2 de China y otros países (pero no calificados como Variantes de interés) indican que los sueros de los participantes podrían neutralizar todos estos aislamientos virales. En un estudio independiente<sup>7</sup>, se informaron títulos de anticuerpos neutralizantes contra virus pseudotipados que expresan la proteína de pico de SARS-CoV-2 de tipo salvaje y variantes. Los títulos contra el virus pseudotipado de tipo salvaje en sueros de vacunados con BIBP y en pacientes convalecientes fueron comparables, aunque ambos fueron de baja magnitud. Veinte de las 25 muestras de suero vacunado con BIBP mostraron una pérdida total o parcial de neutralización contra el pseudovirus B.1.351, sin embargo, la neutralización se mantuvo para los pseudovirus B1.1.7 y D614G.

#### 3.4.4. Poblaciones especiales

Con respecto a las poblaciones especiales, como se mencionó anteriormente, la eficacia en individuos mayores de 60 años no pudo evaluarse debido al pequeño número.

Se inscribieron algunos sujetos con comorbilidades y hay datos disponibles para participantes con hipertensión, diabetes e IMC  $\geq 30$ . La eficacia de la vacuna se demostró entre los participantes con un IMC  $\geq 30$  del 80,7% (IC del 95%: 56,7%, 91,4%). Para la hipertensión y la diabetes, hubo más casos en el grupo placebo que en el grupo BIBP de la vacuna COVID-19; sin embargo, el número de casos fue demasiado bajo en estas poblaciones para evaluar la eficacia de manera confiable.

Las mujeres embarazadas / lactantes fueron excluidas de los estudios, por lo que actualmente se desconoce la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna COVID-19 BIBP en estos grupos. No se han realizado estudios sobre la coadministración con otras vacunas y sobre la intercambiabilidad o uso secuencial con otras vacunas COVID19.

### 3.5 Plan de gestión de riesgos

#### 3.5.1. Descripción del Producto

Aceptable

#### 3.5.2. Información no clínica

Aceptable

---

<sup>7</sup>Wang GL, *et al.* Susceptibilidad de las variantes circulantes del SARS-CoV-2 a la neutralización. N Engl J Med 2021 6 de abril; doi 10.1056 / NEJMc2103022

### 3.5.3. Información clínica

una. Riesgos importantes identificados:

BIBP	OMS	Comentarios
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dolor en el lugar de la vacunación.</li> <li>-Hinchazón en el lugar de la vacunación.</li> <li>-Enrojecimiento en el lugar de la vacunación.</li> <li>-Induración en el lugar de la vacunación</li> <li>-Erupción en el lugar de la vacunación</li> <li>-Picazón en el lugar de la vacunación</li> <li>-Dolor de cabeza</li> <li>-Fiebre</li> <li>-Dolor muscular</li> <li>-Artralgia</li> <li>-Tos</li> <li>-Disnea</li> <li>-Náusea</li> <li>-Diarrea</li> <li>-Prurito cutáneo</li> <li>-Fatiga</li> <li>-Reacción alérgica</li> <li>-Anafilaxia</li> </ul>	Anafilaxia	<p>Se sabe que la anafilaxia es posible con cualquier vacuna inyectable. La anafilaxia se puede actualizar a un riesgo identificado según el resultado de la evaluación de los datos clínicos de los estudios en curso o posteriores a la comercialización.</p> <p>información.</p> <p>Se recomienda un período mínimo de observación de 15 minutos para cada vacuna después de la vacunación, dado el riesgo de reacciones anafilácticas / anafilactoides potencialmente mortales.</p>

B. Riesgos potenciales importantes:

BIBP	OMS	Comentarios
<p>Dependiente de anticuerpos</p> <p><b>Efecto de mejora (ADE) o vacuna</b></p> <p>Relacionados</p> <p><b>Mejora</b></p> <p>Enfermedad (VED)</p>	<p>Asociado a la vacuna enfermedad mejorada (VAED) incluyendo asociado a la vacuna mejorado enfermedad respiratoria (VAERD)</p>	<p>Existe una preocupación teórica de que la vacunación contra el SARS-CoV-2 pueda estar asociada con una mayor gravedad de los episodios de COVID-19 que se manifestarían como VAED. Aunque los datos disponibles no han identificado VAED como una preocupación para la vacuna COVID-19 inactivada de BIBP, no se puede descartar el riesgo de VAED. La VAED puede ser potencialmente grave o potencialmente mortal y requiere una detección temprana, un control cuidadoso y una intervención médica oportuna.</p>
	Errores programáticos	<p>Puede ser necesario minimizar esta situación de antemano en condiciones de uso reales. Esto debe controlarse mediante actividades de farmacovigilancia de rutina y presentarse en cada Informe periódico de evaluación de riesgos y beneficios (PBRER) / Informe periódico actualizado de seguridad (PSUR) Hay una lista de</p>
- Dolor en el sitio de vacunación	Reactogenicidad	<p>varios EA clasificados por el solicitante como riesgos identificados debido a la frecuencia, pero el La proporción de EA fue mayor en el grupo de placebo que</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hinchazón en el lugar de la vacunación.</li> <li>- Enrojecimiento en el lugar de la vacunación.</li> <li>- Induración en el lugar de la vacunación</li> <li>- Sarpullido en el sitio de vacunación</li> <li>- <b>Pica en el sitio de vacunación</b></li> <li>- Dolor de cabeza</li> <li>- Fiebre</li> <li>- Dolor muscular</li> <li>- <b>Artralgia</b></li> <li>- Tos</li> <li>- Disnea</li> <li>- Náusea</li> <li>- Diarrea</li> <li>- Prurito cutáneo</li> <li>- <b>Fatiga</b></li> <li>- <b>Reacción alérgica</b></li> </ul>		<p>el grupo de la vacuna, probablemente fue porque un nocebo (7) efecto. Esto no significa necesariamente que la vacuna sea más segura que el placebo, pero probablemente se deba a la limitada experiencia con la vacuna de los ensayos clínicos. Además, la descripción general de la información de seguridad se limita a descripciones escritas de eventos adversos, sin información sobre el número de personas expuestas o la descripción de los casos relevantes. Los riesgos identificados deben tener en cuenta la frecuencia, pero también la importancia de la gravedad, la gravedad y el impacto.</p>
--	--	---

C. Falta información:

<b>BIBP</b>	<b>OMS</b>	<b>Comentarios</b>
Mujeres embarazadas y las mujeres en período de lactancia	Usar durante el embarazo y mientras amamantamiento	Mujeres embarazadas y lactantes no incluidas en los ensayos clínicos.
Sujetos siendo infectado y con previamente infectado experiencia	Infección por SARSCoV-2 actual o pasada	Para ser evaluado en un uso posterior a una emergencia o un estudio posterior a la comercialización.
Usar en inmunodeprimido pacientes	Usar en inmunodeprimido pacientes, incluyendo personas que viven con el	Esta población fue excluida de los ensayos clínicos.
Sujetos de 60 años o más	VIH. Sujetos de 60 años años y más	Los ensayos clínicos en curso incluyen solo una pequeña proporción de participantes de 60 años o más, de los cuales aún no se han obtenido suficientes datos de seguridad y eficacia. Cuando esta vacuna se distribuye a gran escala después de la aprobación de uso de emergencia y / o la autorización de comercialización, es probable que se vacunen a los ancianos. De hecho, es probable que se les considere un grupo prioritario para la vacunación. Los datos actuales respaldan el uso de vacunas limitado al grupo de edad de 18 a 59 años
Sujetos con crónicas enfermedades como	Uso en pacientes con comorbilidades (p. Ej.,	Los pacientes con comorbilidades no se han incluido en los ensayos clínicos y

diabetes, renal disfunción o hepática disfunción	obstrucción crónica enfermedad pulmonar [EPOC], diabetes, enfermedades neurológicas crónicas.	Falta información relevante sobre el uso de la vacuna en ellos.
Seguridad de los sujetos con enfermedades aguda, aguda ataque de crónico enfermedad, severa enfermedad crónica, constitución alérgica y fiebre	enfermedad, cardiovascular trastornos)	
Coadministración de COVID-19 de BIBP vacuna con otro vacunas	Interacción con otras vacunas	No se ha evaluado la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de esta vacuna cuando se coadministra con otras vacunas (por ejemplo, contra la influenza).
	Intercambiabilidad o uso secuencial con otras vacunas	La evidencia que respalda la intercambiabilidad o el uso secuencial de la vacuna COVID-19 inactivada de BIBP con otras vacunas COVID-19 no está disponible.
Sujetos de 18 años o menos	Uso en pediatría población <18 años de edad	No se dispone de datos de eficacia de participantes menores de 18 años.
Función inmune sujetos con deficiencia	Uso en pacientes con enfermedades autoinmunes o inflamatorio trastornos	Existe información limitada sobre la seguridad de la vacuna COVID-19 inactivada de BIBP en personas con trastornos autoinmunitarios o inflamatorios y una preocupación teórica de que la vacuna pueda exacerbar su enfermedad subyacente. Los trastornos autoinmunitarios e inflamatorios son información importante que falta y, dado que estos términos no son sinónimos, deben abordarse por separado.
Autoinmune y inflamatorio trastornos		
Sujetos de 18 a 59 años datos de seguridad a largo plazo	Seguridad a largo plazo	El perfil de seguridad a largo plazo de la vacuna COVID-19 inactivada de BIBP es actualmente limitado y se reconoce que se requiere un mayor seguimiento de todas las vacunas. Se necesitarán actividades adicionales para obtener dicha información.
	Impacto del aparición de variantes en la vacuna eficacia / efectividad y seguridad	BIBP debe proporcionar a la OMS cualquier dato sobre la respuesta inmune o la eficacia contra la infección con nuevas variantes emergentes, en particular los datos de los casos innovadores de vacunas tan pronto como estén disponibles, independientemente de la fuente.

### 3.5.4 Plan de farmacovigilancia

Actividades de farmacovigilancia de rutina: aceptable en general, la notificación de reacciones adversas y la detección de señales cumplen con las pautas nacionales e internacionales de buena farmacovigilancia (GPV).

El seguimiento de los eventos adversos (EA) de interés debe considerar la parálisis facial, el síndrome de Guillain-Barré y los trastornos neurológicos, los trastornos de la coagulación (tromboembolismo, hemorragia), la reactogenicidad después de la vacunación y todos los eventos adversos graves, incluidos en la farmacovigilancia de rutina en el PGR presentado.<sup>8</sup>

Existe una preocupación general sobre la recopilación de EA en los países de ingresos bajos y medianos (PIBM) de ciertas regiones, debido a la necesidad de sistemas de farmacovigilancia adecuados y la información limitada en los ensayos clínicos.

Por lo tanto, las actividades de farmacovigilancia de rutina deben implementarse en todas las regiones de la OMS considerando la limitación de la notificación y el acceso a las herramientas para asegurar la implementación de la notificación. La notificación espontánea debe armonizarse preferiblemente en la mayoría de los países a través de la plataforma VigiBase.

Se propone la detección de señales, BIBP planea preparar un Informe de seguridad mensual resumido para presentar a la OMS como complemento a la presentación de los Informes periódicos de actualización de seguridad (PSUR). Además, este informe de seguridad mensual debe contener lo siguiente:

1. Intervalo y número acumulado de notificaciones (graves y no graves), en general, por grupos de edad y en poblaciones especiales (por ejemplo, mujeres embarazadas, inmunodeprimidos);
2. Número total de informes de eventos adversos por país, regiones de la OMS y a nivel mundial;
3. Datos de exposición estratificados por país, incluidos los datos disponibles sobre grupos de edad, comorbilidades, raza, etnia, etc. ;
4. Cambios en la información de seguridad de referencia en el intervalo;
5. Señales continuas y cerradas en el intervalo;
6. Lista de eventos adversos de especial interés y preocupaciones de seguridad identificados en el plan de gestión de refrigerantes (incluida la información adicional faltante): números y casos relevantes, incluido el tiempo de aparición y los análisis observados / esperados;
7. Informes de muertes: números y casos relevantes, incluidos los análisis observados / esperados;
8. Informes de errores de vacunación / falta de eficacia (incluidos los casos confirmados y sospechosos) y errores de vacunación (categorías según los términos preferidos);
9. Posible interacción con otras vacunas / tratamientos concomitantes: número y casos relevantes;
10. Resumen de los resultados de algunas de las actividades de farmacovigilancia de rutina (aplicadas en el contexto de la OMS) con el fin de realizar actividades de comunicación y detección rápida de señales. Resumen de todos los registros y estudios en curso en los IPS de seis meses programados, a menos que se reciba una señal de seguridad identificado que requiere una acción reguladora inmediata; y
11. Evaluación general de riesgo / beneficio.

---

<sup>8</sup> Estado de la definición del caso de Brighton Collaboration, <https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/COVID-19-updated-AESlist.pdf>

Para la trazabilidad, el solicitante debe crear "Tarjetas de recordatorio de rastreabilidad y vacunación", tarjetas impresas para los vacunadores, que se pueden completar en el momento de la vacunación cuando sea necesario. Se solicita al solicitante que implemente métodos apropiados para asegurar una trazabilidad adecuada. El solicitante debe proporcionar un descripción detallada de las condiciones de envío, incluido el registro automatizado de temperatura y ubicación. El solicitante debe incluir el etiquetado y ejemplos del código de barras 2D y el certificado de vacunación.

Además, se solicita al solicitante que controle y evalúe el impacto de las variantes emergentes del SARS-CoV-2 (como B.1.1.7, B.1.351 y P.1, y otras que puedan aparecer en el futuro) sobre la efectividad de la vacuna COVID-19 inactivada de BIBP y para discutir con la OMS en caso de planes para realizar cambios en la vacuna para abordar este problema.

Como parte de las actividades adicionales de farmacovigilancia, BIBP se compromete a realizar seis estudios clínicos sobre la eficacia protectora de la vacuna: entre personas de edad avanzada, entre sujetos con comorbilidades, entre poblaciones especiales y entre mujeres embarazadas y lactantes. Según BIBP, estos ensayos se implementarán con plazos establecidos. Los estudios del mundo real se realizarán en colaboración con IVI, la Universidad de Fudan y los CDC chinos; Los estudios clínicos se llevarán a cabo en estrecha colaboración con las autoridades sanitarias pertinentes de los países donde se utiliza la vacuna, y los protocolos y los informes de los estudios se enviarán a la OMS. Estos estudios clínicos son los siguientes:

1. Efectividad de la vacuna en el mundo real: estudio del mundo real en sujetos de 18 años o más en diferentes países de los Emiratos Árabes Unidos, Mongolia, Serbia, Hungría y Marruecos para evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna COVID-19 BIBP en sujetos de 60 años y sobre. Los estudios se concentrarán en la eficacia y la seguridad entre las personas mayores de 60 años en diferentes regiones geográficas, incluido LMIC. Un informe estará disponible en diciembre de 2021.
2. Estudios de efectividad protectora del Instituto Internacional de Vacunas (IVI): IVI dirigirá un conjunto de estudios en colaboración con BIBP. Estos estudios compararán la efectividad de la vacuna con otras vacunas COVID-19 que han sido incluidas por WHO-EUL. El programa dirigido por IVI evaluará la eficacia protectora y la seguridad de la vacuna Covid-19 BIBP contra variantes, la inmunogenicidad de una serie de vacunación con diferentes vacunas COVID-19 y la seguridad e inmunogenicidad entre poblaciones especiales, incluidas las personas con VIH. Un informe estará disponible en diciembre de 2022.
3. Vigilancia activa de seguridad a gran escala: La seguridad de la vacuna Covid-19 BIBP se evaluará mediante el seguimiento activo de 105.000 personas vacunadas, centrándose en personas con afecciones médicas crónicas, personas de 60 años o más y mujeres embarazadas y lactantes. Un informe estará disponible en junio de 2022.
4. Seguridad e inmunogenicidad en poblaciones especiales: evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna Covid-19 BIBP en poblaciones especiales, concentrándose en individuos inmunodeprimidos. Un informe estará disponible en julio de 2022.
5. Coadministración: Evalúe la seguridad, inmunogenicidad y posible interferencia inmunológica de la vacuna Covid-19 BIBP coadministrada con la vacuna contra la influenza y la vacuna contra la neumonía polisacárida 23-valente. Un informe estará disponible en enero de 2022.
6. Vigilancia pasiva de seguridad a gran escala: Se está recopilando información de seguridad de 1 millón de sujetos a través del sistema de vigilancia pasiva AEFI de China para evaluar la seguridad de la vacuna, prestando especial atención a los efectos adversos raros, incluidos AESI, SUSAR y SAE, con un enfoque particular en evaluar la presencia de ADE / VED. Un informe estará disponible en diciembre de 2021.

### 3.5.5 Actividades de minimización de riesgos

Las actividades rutinarias de minimización de riesgos son suficientes para gestionar los problemas de seguridad del medicamento. La vacunación masiva a gran escala puede potencialmente introducir el riesgo de errores de medicación relacionados con errores de almacenamiento, manipulación, dosificación y administración asociados con un vial multidosis y confusión con otras vacunas COVID-19. Estos posibles errores de medicación se mitigan a través de la información en la ficha técnica (prospecto del producto). El solicitante podría considerar, para minimizar el riesgo de errores de vacunación, apoyo educativo (por ejemplo, carteles / guías / material instructivo impresos), establecer una comunicación adecuada con los programas responsables de vacunas en el país o cualquier otra iniciativa que pueda ser útil para evitar o minimizar esto. Riesgo potencial.

## 4 Resultado de la revisión

### 4.1 Calidad

Los problemas críticos de calidad se resolvieron satisfactoriamente. Se considera que los pocos problemas restantes tienen un impacto menor en la calidad del producto (consulte la sección 10.1) y, por lo tanto, se pueden abordar después de la publicación.

### 4.2 Inspecciones

La inspección del sitio se llevó a cabo en BIBP y se identificaron varias deficiencias de diversa gravedad, documentadas y categorizadas según su criticidad e impacto en el cumplimiento de las BPM.

La inspección en BIBP no reveló ninguna deficiencia crítica, 5 deficiencias importantes que agruparon 41 problemas, junto con otras 7 deficiencias que agruparon 19 problemas. Estos incumplimientos incluyeron, entre otros, las principales deficiencias que se presentan a continuación.

*Principales deficiencias identificadas durante la inspección.*

1. Hubo riesgos absolutos para la calidad del producto como resultado de un diseño deficiente del proceso, estudios de validación del proceso insuficientes y una estrategia de control deficiente en todo el proceso de fabricación.
2. Hubo riesgos absolutos de contaminación del producto durante todo el proceso de fabricación y controles insuficientes en el lugar.
3. Se determinó que el diseño de las instalaciones, el equipo y los procedimientos implementados eran deficientes.
4. Se encontró deficiente la vestimenta de los operadores asépticos y el comportamiento aséptico en salas asépticas durante el llenado aséptico de las vacunas.
5. La calificación y validación de la instalación, el equipo y el proceso de fabricación fueron encontrados inadecuados.
6. Se determinó que el sistema de gestión de la calidad era deficiente para los siguientes elementos:
  - o La Gestión de Riesgos de Calidad (QRM)
  - o La investigación de denuncias
  - o La gestión de los resultados de las pruebas Fuera de especificaciones y Fuera de tendencia
  - o La gestión de las incidencias
  - o Prácticas deficientes de gestión de documentación y registros

El fabricante BIBP recibió un informe de inspección detallado que enumera los incumplimientos con una solicitud para proponer y emprender acciones correctivas y preventivas (CAPA) para abordar estas deficiencias.

Posteriormente, BIBP ha emprendido acciones correctivas sustanciales para abordar los problemas enumerados en el informe de inspección. Las acciones tomadas y propuestas a tomar junto con los compromisos para corregir las deficiencias han sido revisadas por el Equipo de Inspección de PQT. Después de la revisión, el Equipo de Inspección de Precalificación recomendará que se pueda considerar que el sitio cumple con las normas de GMP publicadas por la OMS.

El sitio BIBP fue informado oficialmente por la OMS el 8 de abril de 2021 sobre su estado de cumplimiento de las BPM y la aceptación de las siguientes actividades:

- Fabricación de sustancias farmacéuticas y vacunas acabadas a granel.
- Llenado aséptico y envasado en envases de pequeño volumen de vacuna axénica.
- Ensayos analíticos, biológicos, microbiológicos y en animales de sustancias farmacéuticas y otras materias primas asociadas con vacunas intermedias y terminadas.

Es importante señalar que, dado que se cometieron varias deficiencias importantes durante la inspección, la OMS desea recordar a la empresa que las mejoras descritas en las medidas correctivas deben implementarse de manera sólida y mantener el nivel mejorado de cumplimiento de las BPM. Además del monitoreo y seguimiento regulares, la OMS verificará la implementación efectiva de las mejoras realizando la próxima inspección de las operaciones de BIBP dentro de los 12 meses.

### **4.3 Clínico**

Esta evaluación clínica generó una serie de consultas y comentarios de los revisores sobre diferentes aspectos de la evidencia clínica y no clínica presentada, así como sobre cuestiones relacionadas con el PGR. Se enviaron dos rondas de preguntas clínicas y no clínicas a BIBP, y se proporcionaron la mayoría de las aclaraciones y la información adicional requerida.

Desde el punto de vista clínico, el TAG EUL recomienda que la OMS pueda otorgar un EUL a la vacuna COVID19 BIBP para “inmunización activa para prevenir el COVID-19 causado por el virus SARS-CoV-2, en individuos de 18 a 59 años de edad”. Las estimaciones de eficacia de los ensayos clínicos actuales y los hallazgos de inmunogenicidad reducida en personas de 60 años o más no respaldan la indicación de la vacuna COVID-19 BIBP en grupos de edad distintos de los adultos de 18 a 59 años. Se deben obtener pruebas adicionales de estudios de intervención u observación para evaluar si la vacuna COVID-19 BIBP también podría estar indicada para su uso en personas de 60 años o más, en personas con diferentes comorbilidades y personas inmunodeprimidas (incluidas las personas que viven con el VIH), y en mujeres embarazadas / lactantes.

Es necesario realizar cambios en el plan de gestión de refrigerantes y en el prospecto del producto, como se indica en este informe.

Los siguientes compromisos fueron acordados por BIBP como condición necesaria para el otorgamiento de un EUL para la vacuna BIBP COVID-19.

1. El solicitante debe presentar a la OMS los informes finales del estudio clínico de los estudios en curso (COVIV01 y COVIV02, este último planificado para comenzar a prepararse en junio de 2021) cuyos análisis intermedios se han presentado como parte de esta solicitud, así como COVIV03. , realizado en Perú, y COVIV04, realizado en Argentina, una vez que estén disponibles.
2. El solicitante debe presentar a la OMS los informes completos del estudio de casos y controles con diseño negativo de la prueba realizado en Bahrein por el Ministerio de Salud local, que calculó la eficacia de la vacuna, incluida la población de 60 años o más, y de los dos estudios de eficacia. realizados en los Emiratos Árabes Unidos tan pronto como estén disponibles.
3. Se insta al solicitante a alentar a los participantes del ensayo que no se considere que corren un riesgo sustancial de infección por SARS-CoV-2 y morbilidad o mortalidad por COVID-19 y que no cumplan con los criterios de elegibilidad prevalentes para acceder a una vacuna candidata, a permanecer inscritos en la ensayos clínicos controlados originalmente aleatorizados durante el mayor tiempo posible, con el fin de acumular al menos 6 meses de datos de seguimiento de seguridad después de la dosis 2 de la vacuna, con pleno reconocimiento de que el participante del ensayo tiene derecho a retirarse del ensayo en cualquier momento. punto, sin penalización. El solicitante debe enviar informes de seguridad mensuales a la OMS y los informes periódicos de actualización de seguridad (PSUR) cada 6 meses durante el primer año posterior al EUL, seguidos de los informes anuales a partir de entonces.
4. El solicitante debe enviar a la OMS el informe del resultado de los casos de embarazo observados en los estudios clínicos como parte de los IPS.
5. El solicitante debe investigar y proporcionar a la OMS, de forma regular o siempre que se disponga de información relevante, datos actualizados sobre la eficacia / efectividad de la vacuna contra la enfermedad causada por variantes emergentes de preocupación del SRAS-CoV-2 (como B. 1.1.7, B.1.351, P.1, B. 1.617, y otros). Esta es una información importante, dado que la disminución de la eficacia puede cambiar la evaluación beneficio / riesgo en países donde estas variantes son predominantes.
6. El solicitante debe realizar los cambios en el prospecto del producto como se indica en la sección "5 Consideraciones técnicas" de este informe, que incluyen, entre otros: la indicación de la vacuna limitada a adultos de 18 a 59 años de edad; exclusión de mujeres embarazadas y lactantes como contraindicaciones de la vacuna; cambio del "tiempo de observación después de la vacunación" por "al menos 15 minutos" en lugar de "al menos 30 minutos"; cambio del texto sobre el uso de vacunas en el embarazo y la lactancia. El prospecto del producto debe revisarse para que la terminología técnica sea adecuada.
7. El solicitante debe realizar, dentro de los plazos estimados, los siguientes estudios: a) CNBGRWS-001 (que se realizará en los EAU, Mongolia, Serbia, Hungría y Marruecos para evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna COVID-19 BIBP en sujetos de edad 60 años o más); b) IVI-006 (conjunto de estudios dirigidos por el Instituto Internacional de Vacunas - IVI - en colaboración con BIBP para ampliar el acceso y la distribución de la vacuna COVID-19 BIBP en Mozambique); c) CNBG-RWS-002 (estudio de vigilancia activa posterior a la autorización para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna COVID-19 BIBP); d) CNBG-RWS-003 (estudio de fase IV de vigilancia activa posterior a la autorización para evaluar la seguridad de COVID-19 Vacuna BIBP en poblaciones especiales); e) CNBG-CIP-004 (ensayo aleatorizado, controlado y multicéntrico de administración simultánea de la vacuna COVID-19 BIBP, Vacuna antineumocócica de polisacáridos de 23 serotipos y vacuna tetravalente contra la influenza); f) CNBG-RWS-005 (estudio de fase IV de vigilancia pasiva posterior a la autorización para evaluar la seguridad de la vacuna COVID-19 BIBP); g) estudios de neutralización cruzada para investigar casos revolucionarios de COVID-19 en China y en el extranjero. Se debe abordar la cuestión de la necesidad y el momento de una dosis de refuerzo de la vacuna. Estos estudios se consideran actividades de farmacovigilancia adicionales. Los informes periódicos de seguimiento de estos estudios deben enviarse a la OMS como parte de los IPS o antes, cuando sea apropiado. Se debe abordar la cuestión de la necesidad y el momento de una dosis de refuerzo de la vacuna. Estos estudios se consideran actividades de farmacovigilancia adicionales. Los informes periódicos de seguimiento de estos estudios deben enviarse a la OMS como parte de los IPS o antes, cuando sea apropiado. Se debe abordar la cuestión de la necesidad y el momento de una dosis de refuerzo de la vacuna. Estos estudios se consideran actividades de farmacovigilancia adicionales. Los informes periódicos de seguimiento de estos estudios deben enviarse a la OMS como parte de los IPS o antes, cuando sea apropiado.

8. Con respecto al Plan de Gestión de Riesgos, bajo “especificaciones de seguridad”: a) el texto de “riesgos identificados” debe alinearse con la tabla de la sección 3.4.3, y debe agregarse “anafilaxia”; b) el texto de “riesgos potenciales” debería alinearse con el cuadro de la sección 3.4.3, y debería añadirse “error programático” y “reactogenicidad”; c) el texto de “información faltante” debe alinearse con la tabla de la sección 3.4.3, y “uso en pacientes inmunodeprimidos, incluidos pacientes que viven con VIH”, “uso en pacientes con comorbilidades”, “impacto de la aparición de variantes de la preocupación por la eficacia / efectividad y seguridad de las vacunas” debe agregarse; d) La “interacción con otras vacunas” y la “intercambiabilidad” deben considerarse por separado.
9. En cuanto al Plan de Gestión de Riesgos, bajo “Plan de Farmacovigilancia”: a) como parte de las actividades de rutina, las “Tarjetas Recordatorio de Trazabilidad y Vacunación” deben considerar las diferencias entre regiones o países y el solicitante debe presentar las herramientas y el proceso para implementarlo; b) el fabricante debe aclarar cómo se recopilará la información sobre eventos adversos / seguridad, ya que esto puede variar según los diferentes sistemas de salud y farmacovigilancia; la aclaración debe abordar cómo se garantizará la calidad de la información dondequiera que se utilice la vacuna; c) los protocolos de los estudios considerados como actividades adicionales de farmacovigilancia deben incluirse en el Plan de Farmacovigilancia y compartirse con la OMS.
10. En cuanto al Plan de Gestión de Riesgos, en “Actividades de minimización de riesgos”, la empresa deberá presentar anexos regionales que aseguren la correcta implementación de las actividades de minimización de riesgos dadas las diferencias entre regiones o países. Estos deben incluir: a) orientación sobre los requisitos de la estación o instalaciones de dosificación, el equipo necesario y la formación del personal de dosificación, especialmente para atender casos de shock anafiláctico; b) un período mínimo de observación de 15 minutos después de la vacunación, dado el riesgo de reacciones anafilácticas / anafilactoides potencialmente mortales.
11. Además de lo anterior, la empresa está obligada a: a) informar sobre eventos adversos graves después de la vacunación (dentro de los 15 días posteriores a la recepción del informe); b) reportar quejas de calidad desde el campo para los lotes suministrados; c) informar cualquier cambio que pueda tener un impacto en la calidad, seguridad y / o eficacia de la vacuna o cambiar la base de la aprobación regulatoria por parte de la NRA de referencia (NMPA); d) informar cualquier problema / limitación en la producción o el control de calidad que pueda afectar la condición de uso de emergencia otorgada a este producto.

## 5 Consideraciones técnicas

Las consideraciones técnicas incluidas en este apartado son las propuestas por el solicitante. Las consideraciones del TAG y del PEG se hacen en los “Comentarios” después de cada subsección.

### 5.1 Características de la vacuna

La vacuna COVID-19 (célula Vero), inactivada, se elabora a partir de la cepa SARS-CoV-2, 19nCoV-CDC-Tan-HB02 que se inyecta en las células Vero para su cultivo, recolección, inactivación de  $\beta$ -propiolactona, concentración y purificación, seguido de adsorción con adyuvante de hidróxido de aluminio para formar la vacuna líquida. La vacuna está libre de antibióticos y conservantes. Composición activa: cepa SARS-CoV-2, 19nCoV-CDC-Tan-HB02 (inactivada) Adyuvante: adyuvante de hidróxido de aluminio Excipientes: hidrogenofosfato de sodio, cloruro de sodio, dihidrogenofosfato de sodio

Cada jeringa / vial precargado contiene 0,5 ml de producto para cada administración, cada dosis contiene 6,5 U de antígeno del SARS-CoV-2 inactivado y 0,3-0,6 mg / ml de adyuvante de hidróxido de aluminio.

La administración recomendada es por vía intramuscular, la inyección en un músculo se realizará preferentemente en la parte superior del brazo.

#### **Comentario**

- Las jeringas precargadas no cumplen con la idoneidad programática crítica de la OMS (consulte la sección 3.1, párrafo idoneidad programática);
- El antígeno debe expresarse en un rango de 3,9 a 10,4 U

### **5.2 Precauciones especiales de almacenamiento y manipulación**

Conservar y transportar en un frigorífico (2°C -8°C) condición, proteger de la luz. No congelar. Caducidad: 24 meses (provisionalmente)

Configuración del empaque: Conjunto de jeringa precargada (con aguja de jeringa), 1 jeringa / caja; Vial de vidrio de borosilicato medio recubierto con película, tapón de goma recubierto con película, 1 vial / caja, 3 viales / caja.

#### **Comentario**

- La caducidad debe leer la vida útil;
- Tentativamente no debería estar en la etiqueta;

### **5.3 Indicaciones, advertencias y contraindicaciones**

#### **Indicación**

Este producto se utiliza para adultos mayores de 18 años.

La eficacia de la vacuna de este producto para adultos en una cohorte de 18 a 59 años se ha demostrado según el informe provisional del ensayo clínico internacional de fase III; La proporción de adultos de 60 años o más es relativamente baja (2,01%) en los ensayos clínicos y se incrementará en los ensayos clínicos secuenciales para obtener los datos y proporcionar evidencia directa que demuestre la eficacia de la vacuna para adultos de 60 años o más. viejo. Los datos de ensayos clínicos disponibles en la actualidad en personas  $\geq 60$  años han mostrado un nivel notable de anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacunación. En el momento de la administración, el proveedor de atención médica debe evaluar los riesgos en función de las condiciones de salud y la posibilidad de exposición a la infección para el grupo de  $\geq 60$  años.

#### **Comentario**

La indicación debe limitarse a "adultos de 18 a 59 años" (Ver ítem "6" de la sección "Advertencias"). La indicación debe ser de "inmunización activa para prevenir el COVID-19 causado por el virus SARSCoV-2 en individuos de 18 a 59 años de edad".

#### **Contraindicaciones**

1. Personas alérgicas a cualquier componente (incluidos los excipientes) de este producto.
2. Personas que hayan tenido reacciones alérgicas con vacunas antes (reacción alérgica aguda, edema angioneurótico, disnea, etc.).
3. Pacientes con epilepsia no controlada u otras enfermedades progresivas del sistema nervioso y con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré.
4. Mujeres embarazadas y lactantes.

### **Comentario**

Las "mujeres embarazadas y lactantes" deben excluirse de las contraindicaciones. (Ver sección sobre "Fertilidad, embarazo y lactancia")

### **Advertencias**

[Advertencias y precauciones especiales de uso]

1. El estudio de persistencia a largo plazo de la protección aún está en curso, no hay datos disponibles al respecto en la actualidad, las recomendaciones se basan en datos provisionales.
2. En la actualidad, no se han obtenido pruebas de la eficacia protectora de este producto en personas  $\geq 60$  años. Cuando las instituciones pertinentes para la prevención y el control de enfermedades necesiten utilizar este producto, se debe evaluar la necesidad de vacunación en función del estado de salud y el riesgo de exposición de esta población.
3. Antes de usar, revise cuidadosamente el envase de la vacuna, la etiqueta, el aspecto y la fecha de vencimiento. Si hay grietas, manchas, rayones, etiqueta borrosa en el envase, y excede la fecha de vencimiento, la vacuna presenta turbidez y otras anomalías, no se debe utilizar.
4. La inyección intravascular está estrictamente prohibida. No existen datos de seguridad y eficacia de la vacuna después de la inyección subcutánea e intradérmica.
5. Deben estar disponibles medicamentos y equipos como la epinefrina para el tratamiento de emergencia en caso de una reacción alérgica grave ocasional. Se debe vigilar al vacunado durante al menos 30 minutos después de la vacunación.
6. Usar con precaución en pacientes con enfermedades agudas, aparición aguda de enfermedades crónicas y fiebre; Retrasar la vacunación después de la evaluación del médico si es necesario.
7. Usar con precaución en pacientes que tienen diabetes y aquellos con antecedentes o antecedentes familiares de convulsiones, epilepsia, encefalopatía o enfermedad mental.
8. Usar con precaución en pacientes que presenten disminución de plaquetas o trastornos de la coagulación debido al riesgo de hemorragia que puede ocurrir durante la administración intramuscular de la vacuna.
9. Usar con precaución en pacientes con función inmune deteriorada (como tumor maligno, síndrome nefrótico, pacientes con SIDA, etc.) porque no se obtienen los datos de seguridad y eficacia, y dicha población debe vacunarse con este producto de forma individual.
10. Las personas inyectadas con inmunoglobulina deben vacunarse con este producto con al menos 1 mes de diferencia, para no afectar la eficacia inmunológica.
11. Aún no se han realizado los ensayos clínicos concomitantes de esta vacuna en combinación con otras vacunas. Consulte a un médico para que le aconseje si es necesario inmunizar otras vacunas al mismo tiempo.
12. Está prohibido volver a utilizar este producto si se produce alguna reacción adversa del sistema nervioso después de la vacunación.
13. No hay evidencia de la eficacia protectora de este producto para personas infectadas con SARS-COV-2 o personas previamente infectadas.
14. Como todas las vacunas, es posible que este producto no tenga una eficacia preventiva del 100% para el vacunado.
15. La vacuna no se ha estudiado en personas con comorbilidades o factores de riesgo específicos para un curso más severo de la enfermedad COVID-19.

### **Comentarios**

Item6. Se debe eliminar la siguiente oración: "Cuando las instituciones pertinentes para la prevención y el control de enfermedades que necesiten utilizar este producto, la necesidad de vacunación debe evaluarse en función del estado de salud y el riesgo de exposición de esta población"

Ítem 9. El tiempo de observación después de la vacunación debe ser de "al menos 15 minutos" en lugar de "al menos 30 minutos" de acuerdo con las recomendaciones de SAGE. Reformule a: "Se debe observar al vacunado durante al menos 15 minutos después de la vacunación".

## 5.4 Posología y forma de administración

[Régimen de vacunación y dosis]

Régimen de dos dosis en un intervalo de 21 ~ 28 días, cada dosis es de 0,5 ml.

La administración recomendada es por vía intramuscular, la inyección en un músculo se realizará preferentemente en la parte superior del brazo. No se ha determinado la inmunización de refuerzo para este producto.

### Comentario

Sin comentarios.

## 5.5 Fertilidad, embarazo y lactancia

[Vacunación para población especial]

1. Mujeres en edad fértil: Los datos recopilados de mujeres con embarazos no deseados en los ensayos clínicos que vacunaron este producto no fueron suficientes ni insuficientes para determinar el riesgo de resultados adversos del embarazo (incluido el aborto espontáneo).
2. Mujeres embarazadas o lactantes: No se dispone de datos de ensayos clínicos sobre el uso de este producto en mujeres embarazadas y lactantes.
3. Población  $\geq 60$  años: Los datos de inmunogenicidad y seguridad de este producto en una cohorte  $\geq 60$  años se han obtenido de los ensayos clínicos nacionales de Fase I / II, pero la evidencia directa de la eficacia de la vacuna no se ha obtenido en la Fase internacional. III ensayos clínicos.

### Comentarios

Texto sugerido:

- El embarazo  
Existe experiencia limitada con el uso de la vacuna COVID-19 (Vero Cell), inactivada en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo posnatal. La administración de la vacuna COVID-19 (Vero Cell) inactivada durante el embarazo solo debe considerarse cuando los beneficios potenciales superan cualquier riesgo potencial para la madre y el feto.
- Amamantamiento  
Se desconoce si la vacuna COVID-19 (Vero Cell) inactivada se excreta en la leche materna.
- Fertilidad  
Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la reproducción. toxicidad (ver sección 5.3).
- Ítem número 3. Población  $\geq 60$  años "no debe formar parte de esta sección.

## 5.6 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

[La interacción de drogas]

1. Aún no se han realizado los ensayos clínicos concomitantes de esta vacuna en combinación con otras vacunas, por lo que no hay datos sobre la interacción de esta vacuna con otras vacunas.
2. Uso combinado con otros medicamentos: El uso combinado con medicamentos inmunosupresores, como agentes inmunosupresores, medicamentos de quimioterapia, medicamentos antimetabólicos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos, corticosteroides, etc., puede reducir la respuesta inmunitaria del cuerpo a este producto.  
- 8 - Si está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento, informe al médico a tiempo para evitar la interacción de los medicamentos.

### Comentario

Sin comentarios.

## 5.7 Perfil de seguridad

La seguridad de este producto se evalúa a través de ensayos clínicos nacionales e internacionales. Los ensayos clínicos nacionales de Fase I / II son aleatorios, doble ciego y controlados en paralelo con placebo para evaluar preliminarmente la seguridad e inmunogenicidad de este producto para adultos mayores de 18 años. El ensayo clínico internacional de fase III es un ensayo internacional multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado en paralelo con placebo para evaluar la eficacia protectora, la seguridad y la inmunogenicidad de este producto. Los investigadores hacen un seguimiento activo de los datos de seguridad de 0 a 21/28 días después de cada vacunación para observar la aparición de eventos adversos y prestar atención a los eventos adversos graves ocurridos dentro de los 12 meses posteriores a la vacunación de ciclo completo al mismo tiempo.

*(El resto de esta sección no se copia en este informe. Consulte el prospecto completo del producto disponible en la subsección TAG EUL en la carpeta BIBP - subcarpeta "Documentos de antecedentes" Adjunto C # 5 PI.pdf actualizado)*

### Comentario

Sin comentarios.

## 6 Seguimiento del desempeño de la vacuna en campo

### 6.1 Vigilancia de la eficacia / efectividad y seguridad de la vacuna

BIBP todavía está haciendo un seguimiento de los participantes de los estudios COVIV01 (realizado en China) y COVIV02 (realizado en los Emiratos Árabes Unidos y países vecinos) cuyos resultados finales se espera que se compartan a su debido tiempo con la OMS. Esto debería ser informativo sobre la duración de la protección y sobre el nivel de anticuerpos neutralizantes a lo largo del tiempo. Los resultados provisionales y finales de otros dos ensayos clínicos de fase 3 en curso realizados en Perú (COVIV03) y Argentina (COVIV04) también deben enviarse a la OMS una vez que estén disponibles. No se espera que los resultados de estos estudios en curso proporcionen pruebas que apoyen el uso de la vacuna COVID-19 BIBP en grupos de edad distintos de los 18-59 años o en personas con comorbilidades dado que es probable que una gran proporción de la población del estudio tener <60 años y estar sano.

BIBP se basa en un sistema de vigilancia de eventos adversos pasivos después de la inmunización (AEFI) llevado a cabo por el Centro Chino para el Control de Enfermedades (CDC) para obtener información poscomercialización sobre sus vacunas. Lo mismo ya se aplica a la Aprobación de uso posterior a la emergencia de la vacuna COVID-19 BIBP en China. Esta vigilancia AEFI, aunque cubre una gran cantidad de personas, se limita a China. BIBP ha propuesto y se ha comprometido a realizar una serie de estudios posteriores a la inclusión en la lista en diferentes entornos en los países de ingresos bajos y medianos, que se espera que proporcionen evidencia de efectividad y seguridad para las personas de 60 años o más, las personas con comorbilidades, las personas inmunodeprimidas (incluidas las VIH) y mujeres embarazadas y lactantes.

## 6.2 Aspectos programáticos

### Monitor de viales de vacuna

El solicitante propone utilizar VVM7. Según los datos disponibles (ver arriba) y los requisitos de VVM7, se aceptó la reclamación.

### Idoneidad programática

Las jeringas precargadas que no se desactivan automáticamente propuestas no cumplen con los requisitos de la OMS WHO / IVB / 14.10 sobre la idoneidad programática de las vacunas candidatas para la precalificación de la OMS. La presentación tiene algunas desventajas programáticas en entornos de países en desarrollo:

- No tiene una función de desactivación automática (AD) para evitar la reutilización del dispositivo y, por lo tanto, reducir la posible propagación de enfermedades transmitidas por la sangre;
- Se suministra con una aguja separada, por lo que un desequilibrio en el número de agujas y jeringas distribuidas podría provocar la reutilización de las agujas, con riesgo de enfermedades transmitidas por la sangre;
- La eliminación segura de las jeringas usadas (que contienen vidrio, caucho y metal) es más difícil que la eliminación de las jeringas de plástico AD que se usan para administrar las vacunas en forma de vial y es posible que los países no tengan la infraestructura requerida (por ejemplo, incineración a alta temperatura);
- Tiene un mayor volumen de cadena de frío por dosis que una presentación en vial de dosis única, lo que podría desafiar la capacidad de la cadena de frío de un país.

La presentación de la jeringa precargada cumple con los mismos estándares de calidad que las presentaciones de los viales y se puede utilizar en situaciones de pandemia si las autoridades sanitarias de un país receptor consideran que tienen la capacidad para abordar satisfactoriamente dichos problemas.

### Envío internacional

El procedimiento y la validación para el envío internacional se proporcionan y cumplen con los requisitos de las pautas de la OMS para el envío internacional de vacunas.

## 7 recomendaciones de SAGE

El Grupo de Expertos Asesores Estratégicos (SAGE) sobre inmunización emite recomendaciones para su uso en vacunas de importancia para la salud pública, incluidos los productos en investigación que se consideran para su uso durante una emergencia de salud pública. En la primavera de 2020 se creó un grupo de trabajo SAGE sobre vacunación COVID-19 para

Desarrollar la base para las recomendaciones una vez que se autoricen las vacunas. Con base en el asesoramiento brindado por SAGE, se prioriza el uso inicial de vacuna para trabajadores de salud con alto y muy alto riesgo de exposición y adultos mayores, con la intención de preservar los servicios más esenciales y reducir la mortalidad y morbilidad por enfermedad.

SAGE hizo sus recomendaciones provisionales sobre el uso de la vacuna COVID-19 BIBP desarrollada por China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm en su reunión plenaria del 29 de abril de 2021, que posteriormente fueron respaldadas por el Director General de la OMS. Las recomendaciones se basan en datos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y datos de observación posteriores a la introducción de Bahrein informados hasta la reunión. El uso previsto de la vacuna es en personas de 18 años o más, sin límite superior de edad. Reconociendo los datos muy limitados en adultos mayores del ECA, la inmunogenicidad y, en particular, los datos observacionales posteriores a la introducción se consideraron para la recomendación. Para hacer esta recomendación más sólida y basada en evidencia, se deben generar datos adicionales sobre la seguridad y efectividad de la vacuna en este grupo de edad. El programa recomendado por la OMS es de dos dosis con un intervalo de 3-4 semanas. La necesidad y el momento de administrar dosis adicionales se están evaluando en ensayos clínicos. La vacuna mostró un perfil de seguridad satisfactorio y en los ensayos clínicos no se han registrado reacciones graves de hipersensibilidad y anafilaxia. La eficacia de la vacuna COVID-19 BIBP aún no se ha evaluado en un contexto de amplia circulación de variantes preocupantes. Se han formulado recomendaciones para abordar las lagunas de conocimiento actuales mediante más estudios posteriores a la autorización. La eficacia de la vacuna COVID-19 BIBP aún no se ha evaluado en un contexto de amplia circulación de variantes preocupantes. Se han formulado recomendaciones para abordar las lagunas de conocimiento actuales mediante más estudios posteriores a la autorización. La eficacia de la vacuna COVID-19 BIBP aún no se ha evaluado en un contexto de amplia circulación de variantes preocupantes. Se han formulado recomendaciones para abordar las lagunas de conocimiento actuales mediante más estudios posteriores a la autorización.

## 8 Supervisión regulatoria

La vacuna COVID-19 BIBP ha obtenido certificados de registro oficial en 5 países (China, EAU, Bahrein, Bolivia, Seychelles) y autorizaciones de uso de emergencia en 51 países (Argelia, Angola, Argentina, Bangladesh, Bielorrusia, Bután, Brunei Darussalam, Camboya, Camerún, China (China, RAE de Macao), Comoras, Congo, Dominica, Egipto, Guinea Ecuatorial, Etiopía, Gabón, Georgia, Guinea, Guyana, Hungría, Indonesia, Irak, Jordán, Kirguistán, Lao De la gente Democrático República, Líbano, Maldivas, Mauritania, Mauricio, Mongolia, Montenegro, Marruecos, Mozambique, Myanmar, Namibia, Nepal, Níger, Macedonia del Norte, Pakistán, Perú, Senegal, Serbia, Sierra Leona, Islas Salomón, Somalia, Sri Lanka, Sudán, Turkmenistán, Zimbabwe).

## 9 Evaluación de beneficios / riesgos

Según la OMS, la pandemia de COVID-19 ha provocado, al 16 de abril de 2021, más de 138 millones de casos de la enfermedad y más de 2,97 millones de muertes.<sup>9</sup> El COVID-19, causado por un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2, se transmite fácilmente en todo el mundo a una población ingenua y se ha convertido en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad dada la inexistencia de una vacuna y de un tratamiento específico probado. La transmisión del SARS-CoV-2 continúa ocurriendo con una tasa creciente. Las esperanzas de que la inmunidad colectiva se logre mediante una infección natural no se han confirmado porque una gran proporción de la población sigue siendo seronegativa, lo que respalda la hipótesis de que siguen siendo susceptibles al virus. Este escenario se ha complicado por la aparición de nuevas variantes del SARS-CoV-2, cuya mayor transmisibilidad ha causado preocupación. La

---

<sup>9</sup> <https://covid19.who.int/>

El desarrollo de vacunas eficaces y seguras y su despliegue en todo el mundo puede reducir la propagación de la enfermedad y su morbilidad y mortalidad.

Al igual que con cualquier otra vacuna, se pueden esperar eventos adversos después de la inmunización. Esto puede ocurrir inmediatamente después de la inyección, causado por la reactogenicidad de los materiales de la vacuna o por alergia a algunos componentes de la vacuna. Además, los efectos nocivos a largo plazo pueden detectarse meses o años después de la vacunación. De preocupación para las vacunas inactivadas es la vacuna ADE o VAERD debido a la evidencia previa generada con este tipo de vacuna. Los datos limitados en modelos animales no indican una propensión de la vacuna COVID-19 BIBP a inducir VAERD en modelos animales.

La propia vacuna COVID-19 BIBP ha demostrado estar asociada con reacciones adversas, particularmente enrojecimiento, dolor e irritación local en el lugar de la inyección, lo que es común a todas las vacunas inyectadas. Las reacciones sistémicas como dolor de cabeza, mialgia y fiebre también se informan a tasas comunes a otras vacunas inyectadas y comparables a las observadas en el grupo de placebo. Dado que esta vacuna se produce, inactiva, purifica y formula utilizando tecnologías aprobadas para otras vacunas inactivadas, se conocen los riesgos para los vacunados. La inclusión de hidróxido de aluminio como adyuvante es para mejorar las respuestas inmunes al virus inactivado. El hidróxido de aluminio se usa comúnmente en otras vacunas aprobadas con un historial probado de seguridad.

En teoría, esta vacuna puede tener una ventaja sobre otras vacunas que se dirigen específicamente solo a la proteína de pico (que incluye RBD). Las variantes de SARS-CoV-2 que evolucionan naturalmente y que son motivo de preocupación con mutaciones en la proteína de punta pueden hacer que las vacunas de proteína de punta sean menos efectivas, mientras que las respuestas inmunes provocadas por la vacuna de virus inactivado completo BIBP pueden continuar brindando protección. Sin embargo, la respuesta inmune al antígeno de pico puede ser generalmente menor en comparación con las otras vacunas y puede que no genere una respuesta celular fuerte. Los datos preliminares sugieren que los anticuerpos neutralizantes de VoC se reducen en el suero de los individuos vacunados con la vacuna COVID-19 BIBP. Por lo tanto, la efectividad de la vacuna COVID19 BIBP contra las variantes emergentes del SARS-CoV-2 puede reducirse y debe ser monitoreada y evaluada.

Los ensayos clínicos en curso en China, los Emiratos Árabes Unidos y algunos otros países han demostrado la seguridad y tolerabilidad de la vacuna BIBP COVID-19, similar a otras vacunas virales adyuvadas aprobadas. Los datos de seguridad de la aprobación de uso posterior a la emergencia (EUA) de China, obtenidos de la vigilancia de seguridad, sugieren que la vacuna COVID-19 BIBP es segura para su uso en adultos.

Aunque hasta ahora no se ha acordado una correlación de protección, se ha demostrado que la inmunogenicidad de la vacuna COVID-19 BIBP es cercana al 100% de tasas de seroconversión para anticuerpos neutralizantes y de unión a virus. La eficacia protectora se ha demostrado en análisis provisionales de un ensayo clínico con diferencias significativas en la incidencia de COVID-19 en participantes vacunados en comparación con aquellos que recibieron placebo. Existe evidencia limitada de que la inmunogenicidad de la vacuna COVID-19 BIBP puede reducirse en personas mayores de 60 años, pero se desconoce el impacto sobre la eficacia.

Se estima una eficacia protectora de alrededor del 78% para los adultos de 18 a 59 años de edad, pero no se ha proporcionado tal evidencia para las personas  $\geq$  60 años de edad, ya que relativamente pocas personas en este grupo de edad participaron en los estudios clínicos y ningún caso de COVID. Se observó 19 en este grupo de edad en el brazo vacunado del ensayo clínico fundamental. También hay datos limitados sobre la seguridad en más de 60 en estudios clínicos.

La eficacia de la vacuna tampoco se ha estimado de manera confiable para la enfermedad COVID-19 grave, y no se dispone de evidencia de ensayos clínicos para individuos con comorbilidades e individuos inmunodeprimidos (incluidas las personas que viven con el VIH). Los datos de seguridad tampoco están disponibles para estos grupos y para mujeres embarazadas y en período de lactancia.

La evidencia clínica actual respalda que los beneficios de administrar **dos dosis** de la vacuna COVID-19 BIBP en la prevención de COVID-19 sintomático supera claramente sus riesgos en adultos de 18 a 59 años de edad.

Esta vacuna se ha desplegado en varios países, donde se ha utilizado con frecuencia en los ancianos, que suelen considerarse un grupo prioritario para la vacunación. Hasta ahora, hay pruebas limitadas de un estudio de casos y controles negativo de prueba no publicado realizado en Bahrein de que la vacuna COVID-19 BIBP es eficaz en el grupo de edad  $\geq 60$  años (estimación de la eficacia de la vacuna 91%), lo que sugiere un beneficio en personas de 60 años y anterior, pero estos datos con otros estudios de eficacia no se han presentado a la OMS. Los datos de seguridad de la vigilancia posterior a la EUA (pasiva) de China indican que la vacuna es segura. A pesar de la falta de datos de eficacia y seguridad, es probable que el beneficio / riesgo también sea positivo para el uso de la vacuna COVID-19 BIBP en mujeres embarazadas y lactantes, pero dicha evidencia no está disponible actualmente y debe ser producida por BIBP.

## 10 Conclusión

Considerando la necesidad de salud pública de limitar la morbilidad y mortalidad por COVID-19 y continuar inmunizando a la población mundial en la mayor medida posible, se necesita la introducción de nuevas vacunas que protejan a la población de enfermedades y, siempre que sea posible, de la infección por SARS-CoV-2. .

Con base en la evidencia disponible evaluada, el GAT considera que hay suficientes datos disponibles sobre la administración de dos dosis de la vacuna COVID-19 BIBP a personas de 18 a 59 años de edad durante la pandemia actual, sujeto a los compromisos posteriores a la inclusión en la lista, como se indica en las secciones siguientes. .

En caso de que se disponga de datos adicionales sobre seguridad y eficacia que modifiquen la evaluación beneficio-riesgo, como resultado de las nuevas variantes o nuevos datos para subpoblaciones como el grupo de edad  $\geq 60$  años y personas con comorbilidades, la recomendación EUL podría reconsiderarse o cambiarse.

### 10.1 Perspectiva de la calidad (CMC)

Las siguientes observaciones aún están pendientes:

- Secciones CTD que se actualizarán
- varios informes / protocolos
  - informe de validación de cajas de envío YT-TP-6
  - informe de estudio sobre lixiviables para contenedor a granel
  - protocolo de estabilidad a largo plazo actualizado
- datos de estudios de estabilidad en curso
  - DS: largo plazo
  - DP: largo plazo (PFS + viales), acelerado 25 ° C (viales)

- Aclaraciones sobre la correlación entre la lectura semicuantitativa y el porcentaje de turbidez durante la cosecha

Dado el bajo impacto en la calidad general de la vacuna candidata, se podrían revisar después de la recomendación.

## **10.2 Perspectiva clínica**

Los siguientes compromisos deben ser acordados por BIBP como condición necesaria para la concesión de un EUL para la vacuna BIBP COVID-19.

1. El solicitante debe presentar a la OMS los informes finales del estudio clínico de los estudios en curso (COVIV01 y COVIV02, este último planificado para comenzar a prepararse en junio de 2021) cuyos análisis intermedios se han presentado como parte de esta solicitud, así como COVIV03, realizado en Perú, y COVIV04, realizado en Argentina, una vez que estén disponibles.
2. El solicitante debe presentar a la OMS los informes completos del estudio de casos y controles con diseño negativo de la prueba realizado en Bahrein por el Ministerio de Salud local, que calculó la eficacia de la vacuna, incluida la población de 60 años o más, y de los dos estudios de eficacia. realizados en los Emiratos Árabes Unidos tan pronto como estén disponibles.
3. Se insta al solicitante a alentar a los participantes, especialmente a los que no tienen prioridad para el acceso a la vacuna, a permanecer en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en curso como originalmente aleatorizados durante el mayor tiempo posible, a fin de acumular al menos 6 meses de datos de seguimiento de seguridad. después de la dosis 2 de la vacuna.
4. El solicitante debe enviar los informes mensuales de seguridad de la OMS y los IPS cada 6 meses durante el primer año posterior al EUL, seguidos de los informes anuales a partir de entonces.
5. El solicitante debe enviar a la OMS el informe del resultado de los casos de embarazo observados en los estudios clínicos como parte de los IPS.
6. El solicitante debe investigar y proporcionar a la OMS, de forma regular o siempre que se disponga de información relevante, datos actualizados sobre la eficacia / efectividad de la vacuna contra la enfermedad causada por variantes emergentes de preocupación del SRAS-CoV-2 (como B. 1.1.7, B.1.351, P.1 y otros). Esta es una información importante, dado que la disminución de la eficacia puede cambiar la evaluación beneficio / riesgo en países donde estas variantes son predominantes.
7. El solicitante debe realizar los cambios en el prospecto del producto como se indica en la sección "5 Consideraciones técnicas" de este informe, que incluyen, entre otros: la indicación de la vacuna limitada a adultos de 18 a 59 años de edad; exclusión de mujeres embarazadas y lactantes como contraindicaciones de la vacuna; cambio del "tiempo de observación después de la vacunación" por "al menos 15 minutos" en lugar de "al menos 30 minutos"; cambio del texto sobre el uso de vacunas en el embarazo y la lactancia. El prospecto del producto debe revisarse para que la terminología técnica sea adecuada.
8. El solicitante debe realizar, dentro de los plazos estimados, los siguientes estudios: a) CNBGRWS-001 (que se realizará en los Emiratos Árabes Unidos, Mongolia, Serbia, Hungría y Marruecos para evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna COVID-19 BIBP en sujetos de edad 60 años o más); b) IVI-006 (conjunto de estudios dirigidos por el Instituto Internacional de Vacunas - IVI - en colaboración con BIBP para ampliar el acceso y la distribución de la vacuna COVID-19 BIBP en Mozambique); c) CNBG-RWS-002 (estudio de vigilancia activa posterior a la autorización para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna COVID-19 BIBP); d) CNBG-RWS-003 (estudio de fase IV de vigilancia activa posterior a la autorización para evaluar la seguridad de COVID-19 Vacuna BIBP en poblaciones especiales); e) CNBG-CIP-004 (ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado de administración simultánea de la vacuna COVID-19

BIBP, vacuna de polisacárido neumocócico 23-valente y vacuna tetravalente contra la influenza); f) CNBG-RWS-005 (estudio de fase IV de vigilancia pasiva posterior a la autorización para evaluar la seguridad de la vacuna COVID-19 BIBP); g) estudios de neutralización cruzada para investigar casos revolucionarios de COVID-19 en China y en el extranjero. Se debe abordar la cuestión de la necesidad y el momento de una dosis de refuerzo de la vacuna. Estos estudios se consideran actividades de farmacovigilancia adicionales. Los informes periódicos de seguimiento de estos estudios deben enviarse a la OMS como parte de los IPS o antes, cuando sea apropiado.

9. Con respecto al Plan de Gestión de Riesgos, bajo “especificaciones de seguridad”: a) el texto de “riesgos identificados” debe alinearse con la tabla de la sección 3.4.3, y debe agregarse “anafilaxia”; b) el texto de “riesgos potenciales” debería alinearse con el cuadro de la sección 3.4.3, y debería añadirse “error programático” y “reactogenicidad”; c) el texto de “información faltante” debe alinearse con la tabla de la sección 3.4.3, y “uso en pacientes inmunodeprimidos, incluidos pacientes que viven con el VIH”, “uso en pacientes con comorbilidades”, “impacto de la aparición de variantes de la preocupación por la eficacia / efectividad y seguridad de las vacunas” debe agregarse; d) La “interacción con otras vacunas” y la “intercambiabilidad” deben considerarse por separado.
10. Con respecto al Plan de Gestión de Riesgos, bajo “Plan de Farmacovigilancia”: a) como parte de las actividades de rutina, las “Tarjetas Recordatorio de Trazabilidad y Vacunación” deben considerar las diferencias entre regiones o países y el solicitante debe presentar las herramientas y el proceso para implementarlo; b) el fabricante debe aclarar cómo se recopilará la información sobre eventos adversos / seguridad, ya que esto puede variar según los diferentes sistemas de salud y farmacovigilancia; la aclaración debe abordar cómo se garantizará la calidad de la información dondequiera que se utilice la vacuna; c) los protocolos de los estudios considerados como actividades adicionales de farmacovigilancia deben incluirse en el Plan de Farmacovigilancia y compartirse con la OMS.
11. En cuanto al Plan de Gestión de Riesgos, en “Actividades de minimización de riesgos”, la empresa deberá presentar anexos regionales que aseguren la correcta implementación de las actividades de minimización de riesgos dadas las diferencias entre regiones o países. Estos deben incluir: a) orientación sobre los requisitos de la estación o instalaciones de dosificación, el equipo necesario y la formación del personal de dosificación, especialmente para atender casos de shock anafiláctico; b) un período mínimo de observación de 15 minutos después de la vacunación, dado el riesgo de reacciones anafilácticas / anafilactoides potencialmente mortales.
12. Además de lo anterior, la empresa debe: a) informar sobre eventos adversos graves después de la vacunación (dentro de los 15 días posteriores a la recepción del informe); b) reportar quejas de calidad desde el campo para los lotes suministrados; c) informar cualquier cambio que pueda tener un impacto en la calidad, seguridad y / o eficacia de la vacuna o cambiar la base de la aprobación regulatoria por parte de la ANR de referencia (EMA); d) informar cualquier problema / limitación en la producción o el control de calidad que pueda afectar la condición de uso de emergencia otorgada a este producto.