

Estado situacional del ensayo clínico de la vacuna contra el coronavirus (COVID-19) desarrollada por el laboratorio SINOPHARM

Instituto Nacional de Salud

Objetivos del EC 051-20

Objetivo Principal

Evaluar la **eficacia** de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) después de un ciclo completo de inmunización para prevenir las enfermedades causadas por el SARS-CoV-2 en sujetos sanos de 18 años de edad o más

Objetivos Secundarios

Evaluar la **seguridad** de la inmunización con dos dosis de la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 en personas sanas de 18 años o más

Evaluar la **inmunogenicidad** de las vacunas inactivadas contra el SARS-CoV-2 (célula Vero) en sujetos sanos de 18 años o más

EC 051-20

Protocolo

Voluntarios del estudio

Vacuna Beijing

Vacuna Wuhan

Placebo

Esquema de vacunación:
Dos dosis
0 y 21 días (+7 días)

EC 051-20



Enrolamiento y vacunación

- Inicio de enrolamiento
- UPCH: 09/09/2020
 - UNMSM: 29/09/2020



- Fin de aplicación de segunda dosis
- UPCH: 23/01/2021
 - UNMSM: 21/02/2021

EFICACIA
Casos COVID-19, enfermedad
severa, muerte

SEGURIDAD
Reacciones locales y sistémicas,
efectos secundarios graves

EC 051-20

• **Sospecha de COVID-19:** sujetos con síntomas típicos de COVID-19, como: fiebre, síntomas respiratorios, anosmia y ageusia no explicables por otra causa.



Casos confirmados: Basados en el esclarecimiento de caso sospechoso, el diagnóstico por PCR de COVID-19 es positivo, o los anticuerpos IgG en sueros convalecientes son cuatro veces superiores al basal.

Casos graves confirmados de COVID-19: caso confirmado de COVID-19 que cumple cualquiera de los siguientes criterios:

- Dificultad respiratoria ($RR \geq 30$ respiraciones / min);
- Saturación de oxígeno $\leq 93\%$ en reposo;
- Presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2) / fracción de oxígeno inspirado (FiO_2) ≤ 300 mm Hg (1 mm Hg = 0,133 k Pa);
- Los síntomas clínicos empeoraron progresivamente y las imágenes de tórax mostraron una progresión obvia de la lesión $> 50\%$ en 24-48 horas.

EC 051-20

7.4.1 Criterio de valoración de eficacia

Criterio de Valoración Primario: Evaluar la eficacia de la vacuna inactivada SARS-CoV-2 (Vero Cell) después de 14 días de haber recibido dos dosis de inmunización en personas sanas de 18 años o más

Criterio de Valoración Secundario La eficacia protectora contra casos severos de neumonía por SARS-CoV-2 y las muertes asociadas a COVID-19 14 días después de 2 dosis de inmunización.

7.5 Indicadores de vacuna

$$\text{Eficacia de la vacuna} = \left(1 - \frac{\text{densidad de incidencia del grupo de la vacuna}}{\text{densidad de incidencia del grupo de los placebos}} \right) \times 100\%.$$

Evaluación de la eficacia

Criterios internacionales

Casos sintomáticos confirmados

- Infección virológicamente confirmada y uno o más síntomas:
 - Fiebre o escalofríos
 - Tos
 - Dificultad para respirar
 - Fatiga
 - Dolor muscular
 - Cefalea
 - Otros

Casos severos

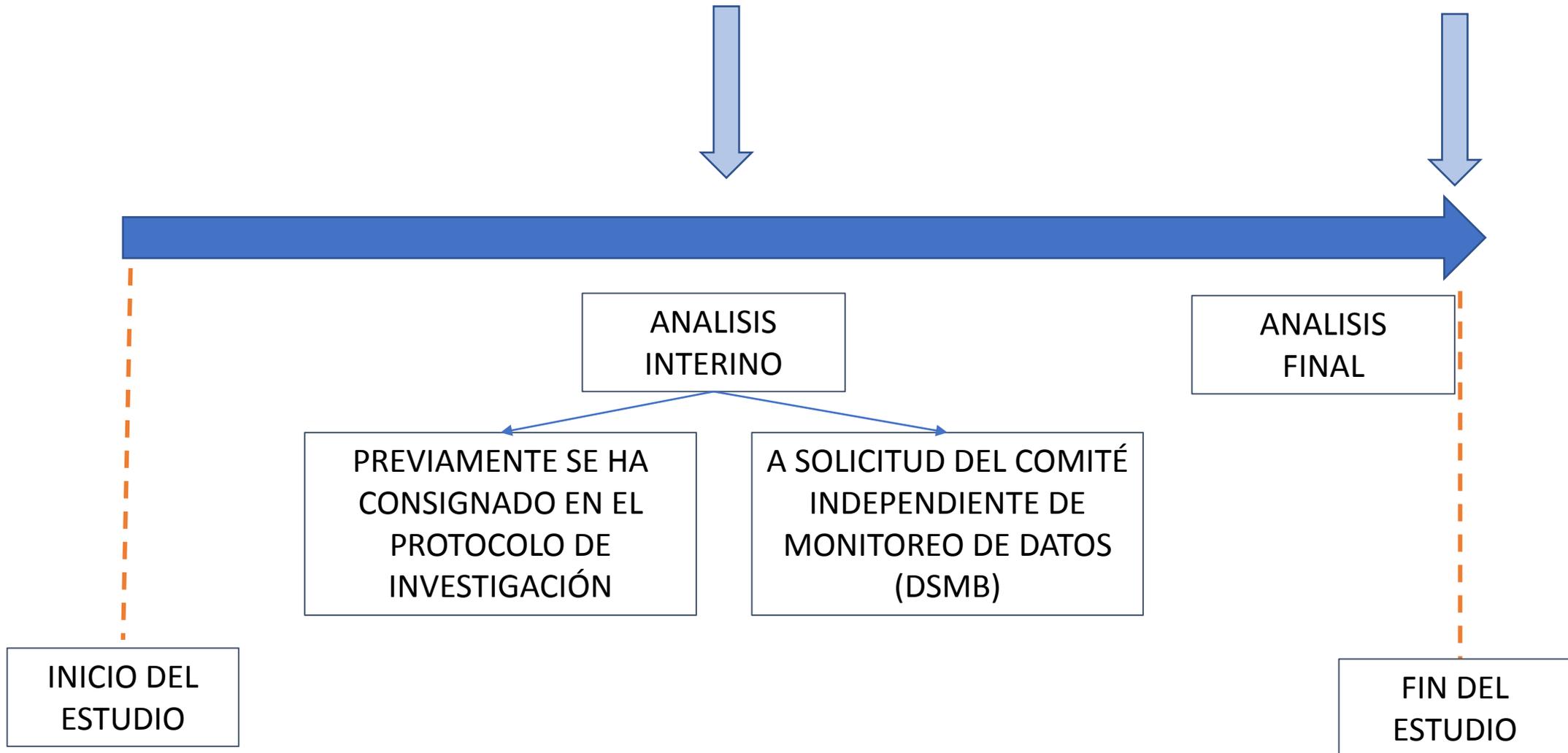
- Infección virológicamente confirmada y alguno de los siguientes:
 - Enfermedad sistémica severa
 - Falla respiratoria
 - Evidencia de shock
 - Disfunción renal, hepática o neurológica
 - Ingreso a UCI
 - Muerte

Evaluación de la eficacia

Criterios internacionales

- La eficacia debe ser al menos de 50%
- Valor inferior del intervalo de confianza al 95% debe ser >30%

Análisis de datos en ensayos clínicos



Análisis interino

Análisis destinado a **comparar los brazos de tratamiento** con respecto la eficacia o seguridad en cualquier momento **antes de la finalización** formal de un ensayo

El objetivo es detener el ensayo tempranamente si:

- la **superioridad** del tratamiento en estudio está claramente establecida
- la demostración de una **diferencia** se ha vuelto **improbable**
- se observan **efectos adversos inaceptables**

Análisis interino

Comité Independiente de Supervisión de Datos (CIMD), Junta de Supervisión de Datos y Seguridad o Comité de Supervisión de Datos

El análisis interino debe planificarse adecuadamente para contar con resultados y conclusiones confiables

Informe elaborado por DSMB de UPCH

- DSMB: Junta de vigilancia de la seguridad de los datos
- Requiere ser elaborado por el DSMB siguiendo las Guías Internacionales de Armonización de Principios Estadísticos para Ensayos Clínicos.
- El informe no ha sido reportado como un análisis interino ni análisis final
- Datos no están aun preparados para el análisis
 - Los resultados clínicos aun no han terminado de ser calificados
- Los datos utilizados son parciales
 - No incluye datos de UNMSM
- El análisis no esta basado en los criterios de eficacia determinados por el protocolo
 - Caso confirmado sintomático, caso severo

Apertura de ciego

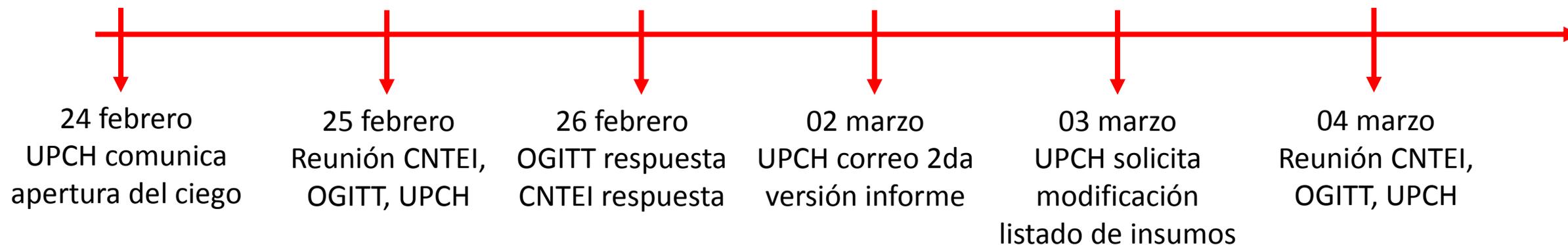
Apertura individual del ciego

- Vacunación a grupo placebo de acuerdo a fases de vacunación del MINSA.
- 175 trabajadores de salud vacunados con primera dosis (desviación).
- Requiere:
 - Aprobación de enmienda
 - Uso de dosis remanentes

Apertura total del ciego

- Vacunación con la vacuna más eficaz a los otros dos grupos
- Requiere:
 - Análisis interino: demostrar que una vacuna es superior a otra
 - Importación de dosis para 8000 participantes por el patrocinador (UPCH).

Línea de tiempo – solicitud de apertura del ciego



Carta del CNTEI a la UPCH. 26 febrero 2021

Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión Ética de los Ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID 19

Carta CNTEI-086-2021

Lima, 26 de febrero de 2021

Doctora Coralith García
Doctor Carlos Zamudio
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Presente.-

Asunto: Planes de seguimiento – "Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, paralelo, para evaluar la seguridad y la eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el sars-cov-2 en una población sana de 18 años o más, en Perú" (EC-CNTEI-022-2020)

De nuestra consideración:

Es grato saludarlos y asimismo remitir por escrito las conclusiones de la reunión que sostuvimos para definir las acciones a futuro del proyecto de la referencia, en la que estuvieron los doctores Coralith García, Carlos Zamudio y Javier Bustos por la UPCH; Catherine Hernández y Raúl Timaná por OGITT; así como Leandro Cornejo, Raffo Escalante y el suscrito por el CNTEI.

Las conclusiones de la sesión y acciones a tomar fueron:

1. Reconponer el equipo de investigadores luego de la aprobación de la nueva investigadora principal, así como el comunicar los cambios ocurridos en la composición del comité interino de análisis de datos (conocido como DSMB).
2. En cuanto a la anunciada apertura del ciego, tanto OGITT como el CNTEI consideran que tal decisión debe basarse cuando se tenga información estadística en detalle que permita un sólido análisis de los datos del estudio. La apertura del ciego significa conocer a un grupo de voluntarios que recibirá vacuna activa y esto abre nuevas interrogantes.
3. Al abrir el ciego los investigadores abren nuevos escenarios para los cuales deben estar ya preparados como la disposición de vacunas, el plan de vacunación con fechas establecidas y un cronograma de fases.
4. La vacunación del nuevo grupo plantea, además, la decisión si se concluye el estudio y se abre una extensión (acceso post estudio), cierre del estudio y vacunación con producto con registro sanitario. En este caso, tanto investigadores como patrocinador



Comité Nacional Transitorio de Ética en Investigación para la Evaluación y Supervisión Ética de los Ensayos Clínicos de la Enfermedad COVID 19

deben planificar dos cosas: bajo qué condiciones regulatorias ingresa el producto al país, y, la necesidad de un nuevo consentimiento para esta etapa. Escenarios que deben ser decididos por investigadores y patrocinador.

5. Tener la información anterior debe ser la base para evaluar qué alternativas regulatorias se van a seguir.
6. La necesidad imperiosa de un plan de comunicación que incluya en su equipo a un comunicador profesional que no solo apoye en la emisión de comunicados informativos, sino que además, a través de las diversas plataformas con las que cuenta el estudio, lograr una relación más empática con los participantes.

Tanto la entidad regulatoria como el CNTEI mostraron su disposición a apoyar al equipo de investigación en aras de la protección de los voluntarios del estudio y de mantener el valor científico del mismo.

Sin más que agregar, se despide.

Atentamente,

Aldo Vivar
Presidente CNTEI-COVID19

2. En cuanto a la anunciada apertura del ciego, tanto OGITT como el CNTEI consideran que tal decisión debe basarse cuando se tenga información estadística en detalle que permita un sólido análisis de los datos del estudio. La apertura del ciego significa conocer a un grupo de voluntarios que recibirá vacuna activa y esto abre nuevas interrogantes.

Carta de OGITT a la UPCH. 26 febrero 2021



PERÚ Ministerio de Salud Instituto Nacional de Salud

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres

Jesús María, 26 FEB. 2021

OFICIO N.º 391 -2021-OGITT/INS

Doctor
Juan Miyahira Arakaki
Representante Legal
Universidad Peruana Cayetano Heredia
San Martín De Porres

Asunto : Acciones comunicadas del DSMB

Referencia : Carta UPCH de fecha 24/02/2021

Me dirijo a usted a razón de lo mencionado en el documento de la referencia relacionado al Ensayo Clínico 051-20 denominado "Ensayo Clínico Fase III aleatorizado, doble Ciego, controlado con placebo, paralelo, para evaluar la seguridad y la eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el Sars-CoV-2 en una población sana de 18 años o más, en Perú" en mención a la decisión de DSMB; ésta se debe enmarcar en lo establecido en el protocolo de estudio autorizado por la Ogitt y aprobado por el CNTEI siguiendo las pautas y procedimientos establecidos.

Me dirijo a usted a razón de lo mencionado en el documento de la referencia relacionado al Ensayo Clínico 051-20 denominado "Ensayo Clínico Fase III aleatorizado, doble Ciego, controlado con placebo, paralelo, para evaluar la seguridad y la eficacia protectora de la vacuna inactivada contra el Sars-CoV-2 en una población sana de 18 años o más, en Perú" en mención a la decisión de DSMB; ésta se debe enmarcar en lo establecido en el protocolo de estudio autorizado por la Ogitt y aprobado por el CNTEI siguiendo las pautas y procedimientos establecidos.

Es importante manifestarle que la medida mencionada debe ser sustentada de manera rigurosa teniendo en cuenta la solicitud de dosis a aplicar y las expectativas de los sujetos de investigación una vez que se realice la apertura del ciego.

Solicitamos el sustento riguroso del DSMV respecto a la decisión adoptada.

Atentamente,


Med. RAUL A. TIMANA RUIZ
Director General
Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Jefatura
Cápac Yupanqui N° 1400
Jesús María - Lima 11
Central: 748-1111
e-mail: jefatura@ins.gob.pe
postmaster@ins.gob.pe
Web: www.ins.gob.pe

Centro Nacional
de Salud Pública
Cápac Yupanqui N° 1400
Jesús María - Lima 11
Central: 748-1111
e-mail: cnsp@ins.gob.pe

Centro Nacional de
Alimentación y Nutrición
Tizón y Bueno N° 276
Jesús María - Lima 11
Central: 748-1111
e-mail: conan@ins.gob.pe

Centro Nacional
de Control de Calidad
Av. Defensores del Morro
N° 2268 (ex Huaylas)
Chorrillos - Lima 9
Central: 748-0000
e-mail: cncc@ins.gob.pe

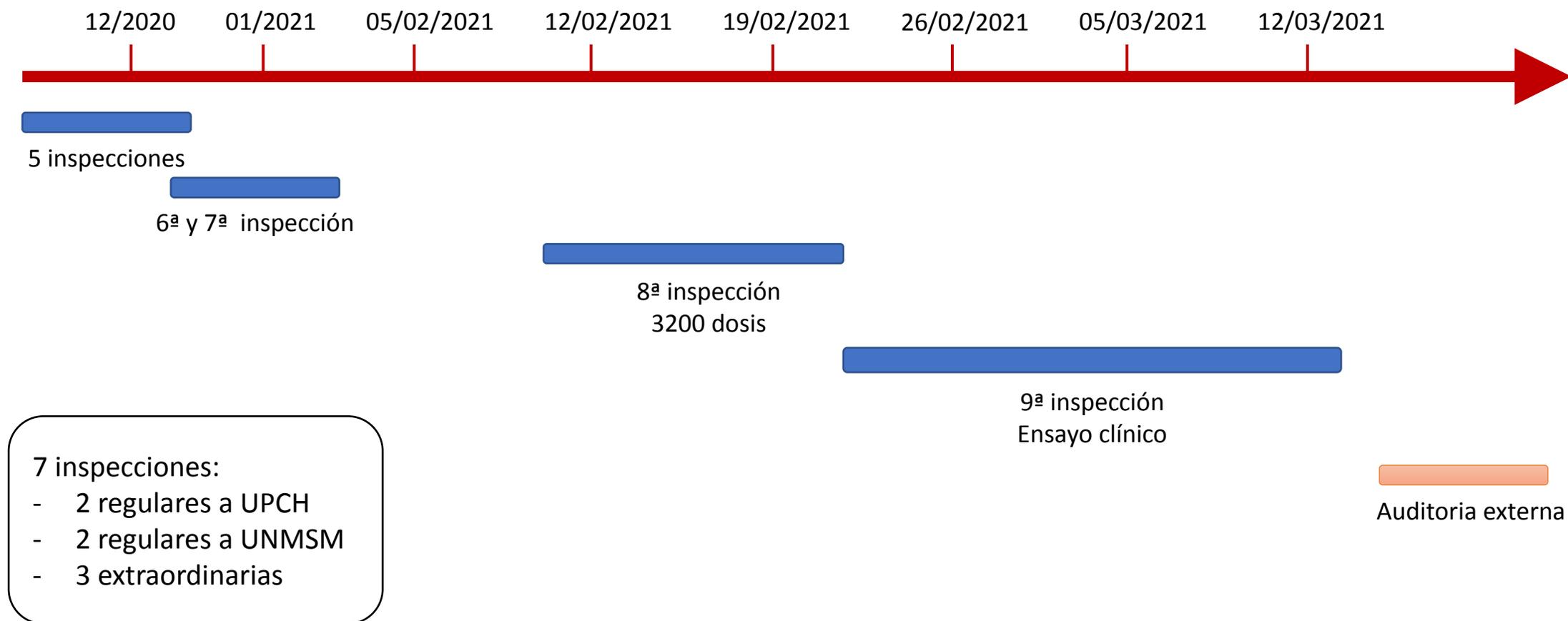
Centro Nacional
de Productos Biológicos
Av. Defensores del Morro
N° 2268 (ex Huaylas)
Chorrillos - Lima 9
Central: 748-0000
e-mail: cnpb@ins.gob.pe

Centro Nacional
de Salud Intercultural
Av. Defensores del Morro
N° 2268 (ex Huaylas)
Chorrillos - Lima 9
Central: 748-0000
e-mail: cens@ins.gob.pe

Centro Nacional de Salud
Ocupacional y Protección del
Ambiente para la Salud
Las Amapolas N° 350
Lince - Lima 14
Central: 748-1111
e-mail:
censopas@ins.gob.pe

Oficina General
de Administración
Av. Defensores del Morro
N° 2268 (ex Huaylas)
Chorrillos - Lima 9
Central: 748-0000
e-mail: oga@ins.gob.pe

Inspecciones



Acciones del INS



Inmovilización del producto en investigación



Retiro del registro del centro de investigación para estudios futuros



Inspección para la evaluación del uso de las 3200 dosis de la vacuna



Inspección al ensayo clínico para garantizar la protección de los voluntarios del estudio y la calidad de los datos de la investigación

Acciones del INS



Auditoria externa del ensayo clínico



Comisión Nacional de Bioética



Implementación del procedimiento de sanciones en la supervisión de los ensayos clínicos



Articulado sobre situaciones de pandemia en el REC



Revisión de proceso de autorización y supervisión de ensayos clínicos