

Estado actual de desarrollos de vacunas contra COVID-19

Informe del 18 de mayo de 2020

1.1. Antecedentes

El 11 de marzo la organización mundial de la salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como una pandemia. La enfermedad se ha extendido globalmente, infectando más de tres millones de personas y matando a cientos de miles. El 4 de mayo la OMS lanzó una llamada a la acción internacional para acelerar en las investigaciones y desarrollo de tecnologías que permitan desarrollar diagnósticos, tratamientos y vacunas. Actualmente no existe ninguna vacuna aprobada para el SARS-CoV-2, el virus causante de COVID-19, pero existen numerosos esfuerzos públicos y privados para conseguirla en un tiempo que puede ser récord. Las estimaciones más optimistas calculan que este proceso podría llevar un total de 12-18 meses hasta que la vacuna estuviera en mercado (primera mitad de 2021). Este informe periódico realizado por la Academia Joven de España, releja un seguimiento continuo del estado de los distintos desarrollos en todo el mundo.

1.2. Estado actual

Actualmente hay **157** proyectos (la semana anterior 120) para generar vacunas para SARS-CoV-2 que se están desarrollando en laboratorios de todo el mundo. A día hoy, solo **12** de estas vacunas se encuentran en fase de validación clínica, en un total de 13 ensayos. Todas ellas se detallan en la siguiente tabla, indicando la estrategia seguida en el diseño de la vacuna (ver 1.3.), y la fase clínica en la que se encuentran (ver 1.4). El anexo I detalla información más pormenorizada de cada una de ellas.

Fase	Nombre	Tipo	n	País	Inicio	Fin	Código	Estado
I	aAPC	Otros	100	China	15/02/2020	31/07/2023	NCT04299724	Reclutando
I	mRNA-1273	RNA	45	USA	01/03/2020	01/06/2021	NCT04283461	Reclutando
I	Ad5-nCoV	Vector	108	China	16/03/2020	30/12/2020	NCT04313127	Activo
I	LV-SMENP-DC	Otros	100	China	24/03/2020	31/07/2023	NCT04276896	Reclutando
I	SARS-CoV-2 rS	Proteína	131	Australia	15/05/2020	31/12/2020	NCT04368988	Reclutamiento no comenzado
I	INO-4800	DNA	40	USA	03/04/2020	30/11/2020	NCT04336410	Reclutando
I	bacTRL-Spike	Otros	84	Canada	30/04/2020	31/08/2021	NCT04334980	Reclutamiento no comenzado
I	V-SARS	Otros	20	Canada	15/06/2020	15/05/2021	NCT04380532	Reclutando
I/II	Sinovac vaccine	Inactivado	744	China	13/04/2020	13/08/2020	NCT04352608	Reclutando
I/II	BNT162	RNA	7600	Alemania	28/04/2020	27/01/2023	NCT04368728	Reclutando
I/II	ChAdOx1	Vector	510	UK	27/03/2020	31/05/2021	NCT04324606	Reclutando
I/II	WIBP vaccine	Inactivado	1264	China	11/04/2020	10/11/2021	ChiCTR2000031809	Reclutamiento no comenzado
II	Ad5-nCoV	Vector	500	China	12/04/2020	31/01/2021	NCT04341389	Activo

Tabla 1. Ensayos clínicos registrados para vacunas Covid-19. Las columnas indican, en este orden. Fase de ensayo clínico (ver 1.4.), nombre registrado, tipo de vacuna ensayada (ver 1.3.), número de sujetos (n) incluidos en el ensayo, país que lidera el ensayo. Fechas de inicio y fin del estudio, según registro. Código de registro. Estado actual. En negrita se resaltan los cambios respecto al informe anterior.

En esta última semana una nueva vacuna ha entrado en fase I de ensayo clínico. Se trata de V-SARS y consiste en plasma inactivado de pacientes covid19 administrado en forma de píldoras orales desarrollado por la empresa Canadiense Immunitor Inc. El ensayo es a muy pequeña escala (20 pacientes) y está actualmente en fase de reclutamiento. Además el ensayo en fase I/II de la vacuna BNT162 ha empezado la fase de reclutamiento.

Cinco de las vacunas en ensayo clínico se desarrollan en China, primer país afectado por la pandemia. Éstas incluyen la única vacuna cuyo ensayo clínico ha finalizado el



reclutamiento de sujetos, conocida como Ad5-nCoV. Esta vacuna se encuentra en dos ensayos distintos, actualmente en fase I y fase I/II, respectivamente. La finalización de estos ensayos está prevista a finales de 2020 (fase I) o principios de 2021 (fase I/II). Según las fechas de fin de ensayo registradas, la vacuna Sinovac (China) será la primera en complementar un ensayo (fase I/II) en agosto de 2020, aunque según datos disponibles el ensayo se encuentra todavía en fase de reclutamiento. La vacuna europea más avanzada es ChAdOx1, liderada por la universidad de Oxford (UK) y cuyo ensayo (fase I/II) está previsto que finalice en mayo de 2021. En el **anexo I** se proporcionan más detalles de estas 12 vacunas, y sus ensayos clínicos.

Pruebas con vacunas inespecíficas:

Además de los ensayos con vacunas dirigidas específicamente a SARS-Cov2, se está probando el efecto inespecífico de otras vacunas no dirigidas a covid19. Por ejemplo existen dos ensayos en fase III (NCT04327206, NCT04328441) que pretenden evaluar el efecto beneficioso de la vacuna Bacille Calmette-Guérin (BCG), desarrollada originalmente contra la tuberculosis con posibles efectos beneficiosos adicionales sobre el sistema inmune. Estos ensayos, realizados en profesionales de la salud, pretenden aclarar si la administración de esta vacuna disminuye el riesgo de contraer covid19. Por el momento, y en espera de los resultados de dichos ensayos, la OMS no recomienda la administración de la vacuna BCG como tratamiento preventivo contra covid19.

1.3. Tipos de diseño.

Existen cuatro tipos de estrategias principales para desarrollar vacunas contra un virus, las cuales se pueden dividir en un total de ocho tipos de sub-estrategias diferentes

El primer tipo de diseño es el más clásico, y usa **partículas víricas completas**. Un primer subtipo estaría constituido por partículas víricas inactivadas (hay distintas formas de hacerlo, como calor o por acción de aldehídos). Estas vacunas pueden presentarse con o sin adyuvantes, que facilitan su acción. Un segundo subtipo usa virus atenuados. Esta atenuación se puede conseguir también por diferentes métodos como pases en cultivos celulares, o en embriones o individuos adultos de animales de experimentación. Actualmente predomina la atenuación por manipulación genética directa del virus, mediante la introducción de mutaciones dirigidas a disminuir o anular la patogenicidad al mismo tiempo que se conserva la inmunogenicidad.

El segundo tipo de diseño usa **vectores víricos**. Éstos son virus modificados, no patógenos que pueden entrar en células presentadoras de antígenos propias de nuestro sistema inmune. Los vectores víricos están modificados genéticamente para expresar proteínas de la cubierta del virus para el cual se quiere obtener la inmunidad (SARS-Cov2 en este caso). En una de las variantes se usan como vectores virus de otros organismos (por ejemplo virus de primates). Estas vacunas pueden requerir dosis de recuerdo para ser efectivas, ya que logran infectar células humanas pero no reproducirse en ellas. En otra de las variantes se usan como vectores virus de humanos atenuados, distintos al virus para el que se quiere generar inmunidad. Estos virus infectan y se reproducen y por ello son más efectivos. Sin embargo, las vacunas basadas en vectores víricos humanos presentan el inconveniente de que con ellos es difícil proteger con la nueva vacuna a las personas que conserven memoria inmune frente al virus vector. Un vector común en este tipo de vacunas es el virus atenuado del sarampión.

El tercer tipo de diseño lo conforman las **vacunas de ácidos nucleicos**. La forma de acción de estas vacunas es transportar DNA complementario al RNA vírico o directamente el RNA en vectores que los llevarán a las células humanas presentadoras de antígeno. Estas células sintetizarán las proteínas víricas codificadas en estos fragmentos de DNA o RNA. En un primer subtipo los genes víricos están en un plásmido (molécula circular de DNA) que se introduce en las células mediante electroporación (inducción de poros en



membranas por choque eléctrico). En otro subtipo el RNA codificante para una proteína de superficie del virus se encapsula en un liposoma (vesícula esférica con membrana lipídica) que lo liberará al citoplasma de la célula presentadora, donde se traducirán las proteínas del virus.

En la última y cuarta estrategia principal, las vacunas están formadas directamente por **fragmentos de proteínas del virus**. En un primer subtipo se producen algunos fragmentos de proteínas de la superficie del virus mediante su codificación en un organismo de fácil cultivo (por ejemplo levaduras del género *Pichia*, u otras) y, una vez purificadas, se inoculan junto con adyuvantes. Por lo general, estas vacunas generalmente requieren de dosis de recuerdo. En un segundo subtipo se incorporan todas las proteínas de las espículas del virus en una partícula que imita al virus (VLP, de “virus-like particle”) pero que carece de material genético. Este tipo de vacunas son muy eficientes en la inducción de respuesta inmunitaria ya que imitan la antigenicidad de la superficie total del virus.

Existen otros tipos de vacuna en desarrollo que no se engloban claramente en ninguno de los grupos anteriores y que se han codificado como “**Otros**”. Estas estrategias alternativas incluyen, por ejemplo, el uso de probióticos (bacterias vivas) que, una vez en nuestro intestino, secretan proteínas o fragmentos del virus. Otra estrategia alternativa incluye el uso de células modificadas que presentarán dichos antígenos en nuestro organismo.

Estrategia	Tipo	Codigo Tabla 1
Virus completo	Inactivado	Inactivado
	Atenuado	Atenuado
Proteínas	Proteínas	Proteína
	Virus Like Particle	VLP
Ácidos Nucleícos	DNA	DNA
	RNA	RNA
Vectores	Virus humano	Vector-H
	Virus no humano	Vector
Otros	Células modificadas	Otros

Tabla 2. Resumen de estrategias de desarrollo de vacunas. Se indica, estrategia general, subtipo, y código utilizado en la tabla 1.

1.4. Fases de ensayos clínicos.

Fase pre-clínica: El desarrollo de una vacuna incluye numerosos estudios pre-clínicos que permiten seleccionar entre varios prototipos candidatos aquel que es más susceptible de poder superar con éxito los ensayos clínicos. La fase pre-clínica puede incluir experimentaciones de índole muy diversa dirigidas, por ejemplo, a seleccionar el mejor antígeno para inducir una respuesta inmune, o aquellas moléculas que tengan menor toxicidad. Durante esta fase se suelen definir los rangos de dosis y la formulación más apropiada para usar en los ensayos clínicos. La fase pre-clínica suele incluir experimentación en animales de laboratorio con el fin de determinar posibles efectos adversos, dosis, e interacciones con el sistema inmune.

Fase I: Es el primer ensayo en humanos, y puede tener diferentes formatos. Un formato típico es la formación de dos grupos de estudio, uno que recibirá la vacuna y un grupo control que recibirá un tratamiento placebo, que incluye únicamente el cóctel de adyuvantes, u otra vacuna diferente. Esta fase suele estimar el efecto protector de la vacuna y sus posibles efectos adversos, y se recopilan numerosos datos sobre producción de anticuerpos y cualquier alteración de la salud que se observe durante el estudio. Al final del estudio, se realiza una comparación estadística de los resultados obtenidos para el



grupo de prueba y el control, lo que permite establecer los posibles efectos positivos y negativos de la vacuna. Los estudios en fase I suelen incluir un número reducido de sujetos, al menos en una primera etapa, y suelen empezarse a las dosis más bajas, para minimizar posibles efectos adversos serios. Si no se observan efectos adversos serios se pueden ir aumentando dosis y sujetos, y son comunes los ensayos de fase I que incluyen una fase de escalada. Al basarse en un número limitado de sujetos (generalmente del orden de varias decenas o pocos centenares), los estudios de fase I no son concluyentes respecto a la idoneidad de la vacuna.

Fase II: Si los resultados de inmunogenicidad y toxicidad de la fase I son satisfactorios se pasa a una siguiente fase (fase II) que comprende un número mayor de sujetos (generalmente cientos de voluntarios). El objetivo de los ensayos de fase II es determinar la eficiencia y seguridad de la vacuna en un número y diversidad de sujetos lo suficientemente alto para alcanzar el poder estadístico deseado. Así en estos ensayos se esperan obtener resultados más concluyentes y clínicamente relevantes que los obtenidos en la fase I. Durante esta fase se afianza la información sobre la seguridad, inmunogenicidad, eficacia y efectos adversos de la vacuna, y se definen las dosis y calendarios de aplicación que se usarán durante la fase III, o confirmatoria.

Fase III: Esta fase constituye un aumento de escala respecto a las anteriores e incluye probar la eficiencia y seguridad en condiciones naturales de la enfermedad y que corresponden a las que corresponderán a la futura aplicación de la vacuna. Generalmente es tras los resultados de esta fase cuando se suele pedir la aprobación de la vacuna a las autoridades competentes.

Fase IV: Esta es una fase de monitorización cuando la vacuna ya está en uso. Se recopila información sobre el uso de la vacuna, sus efectos adversos y la inmunidad a largo plazo que ésta pueda conferir.



1.5. Anexo I

En este documento se proporciona una descripción y un seguimiento más detallado de las principales vacunas en desarrollo. Se presentan por orden alfabético.

aAPC 1

País: China

Desarrolladores: Shenzhen Geno-Immune Medical Institute, en colaboración con Shenzhen Third People's Hospital y Shenzhen Second People's Hospital

Diseño: Usa células artificiales presentadoras de partículas víricas (aAPCs) que se han modificado con un vector tipo lentivirus y que expresa dominios proteicos seleccionados del SARS-Cov2

Estado: Vacuna actualmente en Fase I, reclutando sujetos (100). Se pretende evaluar seguridad y capacidad inmunogénica.

Ad5-nCoV

País: China

Desarrolladores: Cansino Biologics Inc. Con colaboradores: Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences. China, Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention, Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Tongji Hospital

Diseño: Usa un vector (Adenovirus tipo 5) incapaz de replicar, y que ha sido modificado para expresar la proteína "Spike" de SARS-CoV-2. Desarrollado por la empresa China Cansino Biologics Inc.

Estado: Ensayo en activo con 108 sujetos, para determinar la dosis, efectos secundarios y capacidad inmunogénica.

BacTRL-Spike

País: Canada

Desarrolladores: Symvivo

Diseño: Probiótico basado en bifidobacterias expresando la proteína Spike del SARS-Cov2

Estado: Estudio (n=84) en fase I de validación. Se pretende evaluar seguridad y capacidad inmunogénica. Todavía no ha comenzado el reclutamiento.

BNT162

País: Alemania

Desarrolladores: Paul Ehrlich Institute. En colaboración con BioNTec y Pfizer.

Diseño: RNA mensajero (mRNA) expresando la proteína "Spike"

Estado: Estudio (n=8,640) en fase I/II de validación. Actualmente en fase de reclutamiento.

ChAdOx1

País: UK

Desarrolladores: University of Oxford.

Diseño: Se usa un virus vector, que es una versión atenuada de un adenovirus de chimpancé que ha sido genéticamente modificado para impedir su replicación en humanos. También se ha modificado el virus para que exprese la glucoproteína de superficie Spike, del SARS-CoV-2.

Estado: Ensayo de fase I/II con unos 500 participantes, actualmente reclutando.

INO-4800

País: USA

Desarrolladores: INOVIO Inc.

Diseño: Diseño basado en plásmidos de DNA que expresan proteínas del virus para ser expresadas en células del sistema inmune.

Estado: Pequeño estudio (n=40) en fase I de validación. Se pretende evaluar seguridad y capacidad inmunogénica. Actualmente reclutando.



Novedades: El 30 de Abril INOVIO anunció un acuerdo con Richter-Helm BioLogics GmbH & Co. en Alemania para expandir las capacidades de producción de INO-4800 y facilitar la entrada en fase II/III en verano de 2020.

LV-SMENP-DC

País: China

Desarrolladores: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

Diseño: Usa células dendríticas presentadoras de partículas víricas que se han modificado con un vector tipo lentivirus y que expresa dominios proteicos seleccionados estructurales y de la proteasa del SARS-Cov2.

Estado: Estudio (n=100) en fase I, actualmente reclutando. Se pretende evaluar seguridad y capacidad inmunogénica.

mRNA-1273

País: USA

Desarrolladores: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)

Diseño: Usa una plataforma basada en RNA mensajero (mRNA) desarrollado por la compañía Moderna Therapeutics.

Estado: Pequeño estudio (n=45) en fase I de validación. Se pretende evaluar seguridad y capacidad inmunogénica.

SARS-CoV-2 rS

País: Australia

Desarrolladores: Novavax

Diseño: Proteína

Estado: Estudio (n=131) en fase I de validación. Se pretende evaluar seguridad y capacidad inmunogénica. Todavía no ha comenzado el reclutamiento.

Sinovac vaccine

País: China

Desarrolladores: Sinovac Biotech

Diseño: Virus inactivado

Estado: Estudio (n=744) en fase I/II de validación. Se pretende evaluar seguridad y capacidad inmunogénica.

V-SARS inactivated plasma (nuevo!)

País: Canada

Desarrolladores: Immunitor LLC

Diseño: Otros. Plasma inactivado de pacientes covid-19 que se administra en forma de pastilla.

Estado: Estudio (n=20) en fase I de validación. Se pretende evaluar seguridad y capacidad inmunogénica.

WIBP vaccine

País: China

Desarrolladores: Wuhan Institute of Biological Products co., LTD.

Diseño: Virus inactivado.

Estado: Estudio (n=1246) en fase I/II de validación. Se pretende evaluar seguridad y capacidad inmunogénica.



1.6. Anexo II Metodología

Autor

El autor del informe, Toni Gabaldón es académico de número de la Academia Joven de España e investigador ICREA en el Barcelona Supercomputing Centre (BSC) y el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona (IRB).

Metodología utilizada

Se realiza un seguimiento semanal mediante búsquedas semi-automáticas en bases de datos de literatura científica, de registro de ensayos clínicos y de noticias de salud y biotecnología. Las entradas y artículos seleccionados se leen en profundidad y se extrae la información considerada de interés. Los datos referentes a los ensayos clínicos se consignan tal y como aparecen en la base de datos Clinical Trials del National Institute of Health (NIH), o en el Chinese Clinical Trial Registry. Las tablas de registros de ensayos clínicos que contienen palabras clave seleccionadas como “Covid19”, “Vaccine”, “SARS-Cov2” y similares son tabuladas y analizadas mediante scripts escritos en Python 3.0. y revisadas manualmente. Información relativa a las empresas e instituciones que desarrollan vacunas se obtuvo mediante búsquedas específicas y consulta de sus páginas web oficiales.

Bases de datos consultadas

- Chinese Clinical Trial Registry <http://www.chictr.org.cn/>
- US National Library of Medicine Clinical Registry <https://clinicaltrials.gov/>
- WHO Document. Draft Landscape of covid-19 vaccines <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Regulatory Affairs Professionals Society- Covid-19 Vaccine tracker <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>
- Vaccine Centre, London School of Hygiene and Tropical Medicine. COVID-19 vaccine development pipeline, https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
- Pubmed. Database for biomedical publications. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Literatura consultada

Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses* 2020;**12**, DOI: 10.3390/v12030254.

Ahn DG, Shin HJ, Kim MH *et al.* Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* 2020;**30**:313–24.

Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* 2020;**52**:583–9.

Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 2020;**580**:576–7.

Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med* 2016;**62**:4–11.

Yang L, Tian D, Liu W. Strategies for vaccine development of COVID-19. *Shengwu Gongcheng Xuebao/Chinese J Biotechnol* 2020;**36**:593–604.