

## Estado actual de desarrollos de vacunas contra COVID-19

Informe del 2 de Noviembre 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 47 millones de personas y matando a más de un millón. 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, refleja un seguimiento continuo del estado de los distintos desarrollos en todo el mundo.

### 1.2. Estado actual

Actualmente hay **249** proyectos (hace dos semanas 248) para generar vacunas para SARS-CoV-2 que se están desarrollando en laboratorios de todo el mundo. A día de hoy, **51** de estas vacunas se encuentran en fase de validación clínica, en un total de 95 ensayos. Todas ellas se detallan en la Tabla I, 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, y su estado actualizado se puede ver siguiendo el enlace al registro oficial.

**En estas últimas tres semanas** han habido varios movimientos. De los ensayos clínicos que ya estaban anunciados o en marcha, tres han pasado a la fase de reclutamiento, y uno ha finalizado el reclutamiento y ha comenzado la fase activa. Han comenzado cinco nuevos ensayos, incluyendo los primeros ensayos de dos nuevas vacunas que entran ahora en fase clínica (had5-Covid-19, Vax-001). Tres vacunas que ya estaban en fase clínica abren nuevos ensayos en distintas fases: BNT162 (fase I/II), GamCovid-vac (Fase II), WIBP Vaccine (fase III). Los ensayos en fase III de la vacuna Ad26CoVS1 (Janssen Biopharmaceuticals, de Johnson & Johnson) se reanudarán próximamente tras haber descartado un posible caso de reacciones adversas en un paciente.

Las dos nuevas vacunas que entran en fase clínica son: had5-Covid-19 desarrollada por las compañías farmacéuticas estadounidenses ImmunityBio Inc y NantKwest Inc. Su diseño está basado en el uso del adenovirus humano expresando la proteína spike de la superficie del SARS-CoV-2 y también una proteína de la nucleocapside, que se encuentra en el interior de la envoltura del SARS-CoV-2. La vacuna Vax-001 está desarrollada por la compañía canadiense Entos Biopharmaceuticals. El diseño se basa en el uso de un plásmido de DNA codificando regiones conservadas de la proteína Spike del SARS-CoV-2 optimizadas.

### Vacunas aprobadas.

Rusia ha aprobado el uso de la vacuna Gam-COVID-Vac en Agosto de 2020. Esta aprobación se ha juzgado precipitada por varios países e instituciones, debido a que no se difundieron los resultados de todos los ensayos clínicos en el momento de ser aprobada, de hecho según la información en el registro de ensayos clínicos, la fase tres empezó en Agosto de 2020.

#### 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.

**Tabla 1:**

Fase	Nombre	Tipo	n	País	Inicio	Fin	Código	Estado
I	hAd5-Covid-19	Vector	35	USA	19/10/2020	18/11/2021	<a href="#">NCT04591717</a>	Reclutando
I	Merck V590	Vector	252	ND	22/10/2020	03/12/2020	<a href="#">NCT04569786</a>	No Reclutando
I	Beijing Minhai Vaccine	Inact.	180	China	07/10/2020	06/04/22	<a href="#">ChiCTR2000038804</a>	No Reclutando
I	MVA-SARS-2-S	Vector	30	Germany	01/10/2020	31/05/2021	<a href="#">NCT04569383</a>	No Reclutando
I	VXA-CoV2-1	Vector	48	USA	01/09/2020	31/12/2020	<a href="#">NCT04563702</a>	Reclutando
I	CoVax-1	Prot.	36	Alemania	30/09/2020	30/09/2021	<a href="#">NCT04546841</a>	No Reclutando
I	UB-612	Prot.	60	Taiwan	01/09/2020	31/12/2020	<a href="#">NCT04545749</a>	Reclutando
I	BWBP	Vector	60	China	01/09/2020	01/10/2021	<a href="#">ChiCTR2000037782</a>	No Reclutando
I	WCHP	Prot.	168	China	28/08/2020	28/10/2020	<a href="#">NCT04530656</a>	No Reclutando
I	AdimrSC-2f	Prot.	70	Taiwan	20/08/2020	20/11/2020	<a href="#">NCT04522089</a>	Reclutando
I	GRAd-COV2	Vector	90	Italy	10/08/2020	31/07/2021	<a href="#">NCT04528641</a>	Reclutando
I	MVC-Cov1901	Prot.	45	Taiwan	01/09/2020	31/12/2021	<a href="#">NCT04487210</a>	No Reclutando
I	TMV-083	Vector	90	Belgica/ Francia	10/08/2020	30/11/2020	<a href="#">NCT04497298</a>	Reclutando
I	Ad26COVS1	Vector	250	Japan	11/08/2020	08/01/2021	<a href="#">NCT04509947</a>	Reclutando
I	BNT162	RNA	144	China	20/07/2020	31/12/2020	<a href="#">ChiCTR2000034825</a>	Reclutando
I	U. Queensland	Prot.	216	Australia	14/07/2020	31/10/2020	ACTRN12620000674 932	Reclutando
I	aAPC	Otros	100	China	15/02/2020	31/07/2023	<a href="#">NCT04299724</a>	Reclutando
I	mRNA-1273	RNA	120	USA	16/03/2020	22/11/2021	<a href="#">NCT04283461</a>	Activa
I	Ad5-nCoV	Vector	144	China	29/09/2020	30/12/2020	<a href="#">NCT04552366</a>	Reclutando
I	Ad5-nCoV	Vector	108	China	29/09/2020	31/12/2020	<a href="#">NCT04313127</a>	Activa
I	Ad5-nCoV	Vector	89	China	26/09/2020	25/10/2020	<a href="#">NCT04568811</a>	Activa
I	LV-SMENP	Otros	100	China	24/03/2020	31/07/2023	<a href="#">NCT04276896</a>	Reclutando
I	INO-4800	DNA	120	USA	03/04/2020	31/07/2021	<a href="#">NCT04336410</a>	Activa
I	BacTRL-Spike	Otros	12	Canada	01/10/2020	30/09/2021	<a href="#">NCT04334980</a>	No reclutando
I	V-SARS plasma	Otros	20	Canada	15/06/2020	15/05/2021	<a href="#">NCT04380532</a>	Activa

I	SCB-2019	Prot.	150	Australia*	19/06/2020	20/10/2020	<a href="#">NCT04405908</a>	Reclutando
I	saRNA	RNA	320	UK	1/04/2020	31/07/2021	<a href="#">ISRCTN17072692</a>	Reclutando
I	CVnCoV	RNA	<b>284</b>	Alemania/ Bélgica	17/06/2020	31/08/2020	<a href="#">NCT04449276</a>	Reclutando
I	AZLB	Prot.	50	China	22/06/2020	21/07/2021	<a href="#">NCT04445194</a>	<b>Reclutando</b>
I	PLA- <u>AMS</u>	RNA	168	China	25/06/2020	31/12/2021	<a href="#">ChiCTR2000034112</a>	No Reclutando
I	Vaxine Covax19	Prot.	40	Australia	30/06/2020	01/07/2021	<a href="#">NCT04453852</a>	Reclutando
I	Medicago VLP	Otros	180	Canada	10/07/2020	12/09/2020	<a href="#">NCT04450004</a>	Activa
<b>I/II</b>	<b>VAX-001</b>	<b>DNA</b>	<b>72</b>	<b>TBA</b>	<b>01/11/2020</b>	<b>31/01/2021</b>	<a href="#">NCT04591184</a>	<b>No Reclutando</b>
<b>I/II</b>	<b>BNT162</b>	<b>RNA</b>	<b>160</b>	<b>Japón</b>	<b>21/10/2020</b>	<b>30/11/2021</b>	<a href="#">NCT04588480</a>	<b>No Reclutando</b>
I/II	AZLB	Prot.	50	China	19/08/2020	31/10/2021	<a href="#">NCT04550351</a>	Reclutando
I/II	Sanofi/GSK	Prot.	440	USA	03/09/2020	31/10/2021	<a href="#">NCT04537208</a>	Reclutando
I/II	RBD-HBsAg	Otros	280	Australia	22/08/2020	30/03/2021	<a href="#">ACTRN12620000817943</a>	Reclutando
I/II	NVX-CoV2373	Prot.	<b>1419</b>	Australia	25/05/2020	<b>01/12/2020</b>	<a href="#">NCT04368988</a>	Activa
I/II	BNT162	RNA	120	Alemania	01/09/2020	30/09/2021	<a href="#">NCT04537949</a>	Reclutando
I/II	AG0301-COVID19	DNA	30	Japan	29/06/2020	26/09/2020	<a href="#">NCT04463472</a>	Activa
I/II	Merck V591	Vector	260	<b>US, Australia , Bélgica</b>	19/08/2020	16/03/2022	<a href="#">NCT04498247</a>	Reclutando
I/II	Gam-COVID-Vac	Vector	38	Russia	17/06/2020	03/08/2020	<a href="#">NCT04436471</a>	Completada
I/II	FINLAY-FR-1	Prot.	676	Cuba	24/08/2020	ND.	IFV/COR/04	<b>Reclutando</b>
I/II	QAZCOVID-IN	Inact.	244	Kazajistán	19/09/2020	25/11/2020	<a href="#">NCT04530357</a>	<b>Activa</b>
I/II	AG0302-COVID19	DNA	30	Japón	31/08/2020	26/11/2020	<a href="#">NCT04527081</a>	Activa
I/II	Gam-COVID-Vac	Vector	38	Rusia	17/06/2020	03/08/2020	<a href="#">NCT04437875</a>	Completada
I/II	EpiVacCorona	Prot.	100	Rusia	27/07/2020	01/09/2020	<a href="#">NCT04527575</a>	Activa
I/II	Ad26COVS1	Vector	1045	Bélgica/ US	15/07/2020	15/09/2021	<a href="#">NCT04436276</a>	Reclutando
I/II	Covaxin	Inact.	755	India	13/07/2020	30/06/2021	<a href="#">NCT04471519</a>	Activa
I/II	Covaxin	Inact.	124	India	08/09/2020	08/05/2021	<a href="#">CTRI/2020/09/027674</a>	Reclutando
I/II	Chulacov19	RNA	96	Thailand	01/01/2021	31/03/2021	<a href="#">NCT04566276</a>	No reclutando
I/II	ZyCoV-D	DNA	1048	India	13/07/2020	TBC	<a href="#">CTRI/2020/07/026352</a>	Reclutando
I/II	Sinovac Vac.	Inact.	744	China	16/04/2020	13/08/2020	<a href="#">NCT04352608</a>	Activa
I/II	Sinovac Vac.	Inact.	552	China	28/09/2020	21/01/2021	<a href="#">NCT04551547</a>	No Reclutando
I/II	Sinovac Vac.	Inact.	422	China	20/05/2020	20/07/2020	<a href="#">NCT04383574</a>	Activa
I/II	BNT162	RNA	456	Alemania	23/04/2020	31/08/2020	<a href="#">NCT04380701</a>	Reclutando
I/II	ChAdOx1	Vector	1090	UK	23/04/2020	31/05/2021	<a href="#">NCT04324606</a>	Activa
I/II	ChAdOx1	Vector	2000	Sudáfrica	01/06/2020	31/10/2020	<a href="#">NCT04444674</a>	Reclutando
I/II	ChAdOx1	Vector	<b>256</b>	Japon	23/08/2020	06/09/2021	<a href="#">NCT04568031</a>	Reclutando
I/II	WBP vaccine.	Inact.	1264	China	11/04/2020	10/11/2021	<a href="#">ChiCTR2000031809</a>	No reclutando
I/II	AV-COVID19	Otros	180	USA	1/07/2020	31/12/2020	<a href="#">NCT04386252</a>	No reclutando
I/II	Ad5-nCov	Vector	696	Canada	1/05/2020	31/03/2021	<a href="#">NCT04398147</a>	No reclutando
I/II	CAMS vaccine.	Inact	942	China	15/05/2020	30/09/2020	<a href="#">NCT04412538</a>	Reclutando
I/II	CAMS vaccine.	Inact	471	China	10/07/2020	30/11/2020	<a href="#">NCT04470609</a>	Reclutando



I/II	T-COVID	Vector	100	TBC*	1/06/2020	TBC	TBC	Anunciada
I/II	BIBP	Inact	2128	China	28/04/2020	28/11/2021	<a href="#">ChiCTR2000032459</a>	Reclutando
I/II	GX-19	DNA	210	Corea S.	17/06/2020	17/03/2021	<a href="#">NCT04445389</a>	Reclutando
I/II	INO-4800	DNA	160	Corea S.	22/06/2020	22/02/2022	<a href="#">NCT04447781</a>	Reclutando
I/II	KBP-COVID-19	Prot.	180	TBC*	14/09/2020	25/01/2021	<a href="#">NCT04473690</a>	No Reclutando
I/II	ARCT-021	RNA	92	Singapur	01/07/2020	31/12/2020	<a href="#">NCT04480957</a>	Reclutando
<b>II</b>	<b>Gam-COVID-Vac</b>	<b>Vector</b>	<b>110</b>	<b>Rusia</b>	<b>15/10/2020</b>	<b>15/12/2020</b>	<b><a href="#">NCT04587219</a></b>	<b>No Reclutando</b>
II	Ad5-nCov	Vector	481	China	24/09/2020	21/08/2021	<a href="#">NCT04566770</a>	Reclutando
II	NVX-CoV2373	Prot.	<b>4400</b>	Sudáfrica	17/08/2020	30/11/2021	<a href="#">NCT04533399</a>	Reclutando
II	CvnCoV	RNA	691	Perú	28/09/2020	09/11/2021	<a href="#">NCT04515147</a>	Reclutando
II	Ad5-nCov	Vector	508	China	12/04/2020	31/01/2021	<a href="#">NCT04341389</a>	Activa
II	mRNA-1273	RNA	600	USA	29/05/2020	31/03/2021	<a href="#">NCT04405076</a>	Activa
II	AZLB	Prot.	900	China	12/07/2020	15/09/2021	<a href="#">NCT04466085</a>	Reclutando
II/III	BNT162	RNA	43998	USA, Argentina , Brasil	29/04/2020	<b>13/06/2021</b>	<a href="#">NCT04368728</a>	Reclutando
II/III	ChAdOx1	Vector	<b>12390</b>	UK	1/05/2020	31/08/2021	<a href="#">NCT04400838</a>	Reclutando
II/III	ChAdOx1	Vector	1600	India	24/08/2020	24/03/2021	<a href="#">CTRI/2020/08/027170</a>	<b>Reclutando</b>
<b>III</b>	<b>WIBP vaccine</b>	<b>Inact.</b>	<b>600</b>	<b>Marruecos</b>	<b>02/09/2020</b>	<b>31/12/2020</b> <b><a href="#">ChiCTR200039000</a></b>	<b>No Reclutando</b>	
III	Sinovac Vac.	Inact.	13000	Turquia	14/09/2020	15/02/2021	<a href="#">NCT04582344</a>	Reclutando
III	NVX-CoV2373	Prot.	9000	UK	24/09/2020	ND	2020-004123-16	Reclutando
III	ChAdOx1	Vector	100	Rusia	26/08/2020	05/03/2020 <sup>o</sup>	<a href="#">NCT04540393</a>	No Reclutando
III	Ade5-nCoV	Vector	500	Rusia	07/09/2020	30/11/2020	<a href="#">NCT04540419</a>	Reclutando
III	Ade5-nCoV	Vector	40000	Pakistan	30/08/2020	30/12/2021	<a href="#">NCT04526990</a>	Reclutando
III	Gam-COVID-Vac	Vector	40000	Rusia	31/08/2020	01/05/2021	<a href="#">NCT04530396</a>	Reclutando
III	Gam-COVID-Vac	Vector	100	Bielorusia	28/09/2020	28/03/2021	<a href="#">NCT04564716</a>	Reclutando
III	ChAdOx1	Vector	30000	US	17/08/2020	02/12/2020	<a href="#">NCT04516746</a>	No reclutando
III	Ad26COVS1	Vector	60000	US, Brazil, Chile, others	05/09/2020	10/03/2023	<a href="#">NCT04505722</a>	Reclutando
III	BIBP	Inact	3000	Argentina	16/09/2020	01/12/2021	<a href="#">NCT04560881</a>	Reclutando
III	Sinovac Vac.	Inact.	1620	Indonesia	10/08/2020	30/06/2021	<a href="#">NCT04508075</a>	Reclutando
III	Sinovac Vac.	Inact.	<b>13060</b>	Brazil	01/07/2020	30/09/2021	<a href="#">NCT04456595</a>	Reclutando
III	mRNA-1273	RNA	30000	USA	27/07/2020	27/10/2021	<a href="#">NCT04470427</a>	Reclutando
III	WIBP vaccine.	Inact	45000	UAE	16/07/2020	16/03/2021	<a href="#">NCT04510207</a>	Reclutando
III	ChAdOx1	Vector	5000	Brazil	02/06/2020	30/09/2021	<a href="#">NCT04536051</a>	Reclutando
III	WIBP vaccine.	Inact	15000	UAE	16/07/2020	15/07/2021	<a href="#">ChiCTR2000034780</a>	Reclutando
III	ChAdOx1	Vector	2000	Brazil	01/05/2020	31/07/2021	<a href="#">ISRCTN89951424</a>	Activa

**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.** Inact. = Inactivada. Prot. = Proteína. \*la localización del ensayo no se conoce todavía. ND= No Determinado/a.

### 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.

Estrategia	Tipo	Codigo Tabla 1
Virus completo	Inactivado	Inactivado
	Atenuado	Atenuado



Proteínas	Proteínas	Proteína
	Virus Like Particle	VLP
Ácidos Nucleicos	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.

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.

#### 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 adjuvantes, 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: Detalles de Vacunas en Desarrollo

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. En colaboración con otros centros.

Estado: Ensayos en activo en fase I y Fase II, para determinar la dosis, efectos secundarios y capacidad inmunogénica. Los resultados preliminares de la Fase I han sido publicados (Zhu *et al.* 2020), e indican que la vacuna es tolerada y consigue generar respuesta inmune a los 14 días post-vacunación.

### **Ad26CoVS1**

País: Bélgica.

Desarrolladores: Janssen pharmaceuticals (Johnson & Johnson)

Diseño: Esta vacuna está basada en el uso de un vector vírico de adenovirus.

Estado: Ensayos en fase I, II y III.

### **AdmrSC-2f**

País: Taiwan

Desarrolladores: Hospital de la universidad nacional de Taiwan

Diseño: está basada en la exposición a proteínas del virus. Es la segunda vacuna de Taiwan.

Estado: Ensayos en fase I

### **AG0301-COVID19**

País: Japón

Desarrolladores: AnGes Inc.

Diseño: Está basada en la tecnología de DNA. Esta es la primera vacuna de Japón que entra en ensayo clínico.

Estado: Ensayo clínico en fase I

### **ARCT-021**

País: USA, Singapore.

Desarrolladores: Arcturus therapeutics Inc, Hospital General de Singapur.





Diseño: El diseño de esta vacuna está basada en una molécula de RNA mensajero autoreplicante que codifica para la proteína Spike y que está contenida dentro de una nanopartícula lipídica.

Estado: Ensayo clínico en fase I/II.

#### **AV-Covid 19.**

País: USA

Desarrolladores: Aivita Biomedical, Inc.

Diseño: Células dendríticas presentando antígenos del virus.

Estado: Estudio (n=180) en fase I/II de validación. Se pretende evaluar seguridad y capacidad inmunogénica. Se pretende probar en trabajadores del sistema sanitario.

#### **AZLB**

País: China

Desarrolladores: Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd.

Diseño: proteína recombinante.

Estado: ensayo clínico en fase II.

#### **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.

#### **Beijing Minhai vaccine**

País: China

Desarrolladores: Beijing Minhai Biotechnology

Estrategia: virus inactivado.

Estado: Fase I

#### **BIBP**

País: China

Desarrolladores: Beijing Institute of Biologic Products

Diseño: versión inactivada del virus SARS-CoV-2.

Estado: Ensayo clínico de fase I/II y III.

#### **BNT162**

País: Alemania

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

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

Estado: Ensayos clínicos en fases I, II, y III.

#### **BWBP**

País: China

Desarrolladores: Beijing WANTAI Biological Pharmacy Enterprise Co.,Ltd.

Diseño: El diseño está basado en el uso del virus de la gripe como vector para expresar proteínas del SARS-CoV-2 y así generar inmunidad. La aplicación de esta vacuna sería por vía nasal mediante rociador de aerosoles.

Estado: Ensayos clínicos en fase I.

#### **CAMS**

País: China

Desarrolladores: Chinese Academy of Medical Sciences



Diseño: Virus inactivado

Estado: Estudio (n=940) 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 fase II/III con unos 10500 participantes, en fase de reclutamiento. Se han publicado los primeros resultados científicos del primer ensayo de fase I/II con la vacuna de Oxford ChAdOx1 (Folegatti *et al.* 2020). En este estudio se demuestra que la vacuna produce una respuesta inmune fuerte contra el virus, y que no tiene efectos adversos graves. Reino Unido ha anunciado la compra de 90 millones de dosis, y la UE ha anunciado una reserva de 400 dosis de esta vacuna.

### **ChulaCov19**

País: Tailandia

Desarrolladores: Chulalongkorn University

Diseño: está basada en el uso de RNA mensajero.

Estado: fase I

### **Covac-1**

País: Alemania

Desarrolladores: Hospital universitario de Tübingen,

Diseño: está basada en el uso de proteínas de superficie del virus para generar respuesta inmune.

Estado: Ensayo en fase I

### **Covax19**

País: Australia

Desarrolladores: Vaxine

Diseño: variante recombinante de la proteína Spike.

Estado: Ensayo en fase I

### **Covaxin**

País: India

Desarrolladores: Bharat Biotech, Indian Council of Medical Research (ICMR), National Institute of Virology (NIV).

Diseño Está basada en virus inactivado.

Estado: Fase I/II

### **CvnCoV**

País: Alemania

Desarrolladores: CureVac AG,

Diseño: es una vacuna basada en RNA mensajero que codifica la proteína spike del SARS-CoV-2 y que se administra por medio de partículas lipídicas.

Estado: ensayos clínicos en fase II

Novedades: Ha recibido financiación del gobierno federal alemán (Junio 2020)

### **EpiVacCorona**

País: Rusia

Desarrolladores: Vektor State Research Center of Virology and Biotechnology

Diseño: expresión de proteínas recombinantes.



Estado: Ensayos clínicos en fase I.

#### **FINLAY-FR-1**

País: Cuba

Desarrolladores: Instituto Finlay

Diseño: proteínas como antígeno.

Estado: Ensayos clínicos en fase I

#### **Gam-Covid-Vac (Sputnik)**

País: Rusia

Desarrolladores: Gameleya Research Institute y el ministerio de salud de la Federación Rusa.

Diseño: Esta vacuna está basada en vectores víricos y combina dos adenovirus (Ad5 y Ad26) que están manipulados para expresar un gen del coronavirus.

Estado: Fase I, II y III. de ensayos clínicos completada. Aprobada para su uso en Rusia (Agosto 2020). Se han dado a conocer los resultados de dos ensayos clínicos de fase I/II de la vacuna rusa Gam-Covid-Vac (también conocida como Sputnik). Los resultados, publicados en *The Lancet* (Logunov *et al.* 2020), describen que el uso de la vacuna fue seguro y que produjo una respuesta humoral en los pacientes tratados.

#### **GRAD-Cov2**

País: Italia

Desarrolladores: ReiThera Srl y el Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani.

Diseño: La vacuna está basada en un virus recombinante, basado en adenovirus de gorila que expresa la proteína Spike del SARS-CoV-2 en su superficie.

Estado: ensayos en fase I

#### **GX19**

País: varios

Desarrolladores: consorcio académico-empresarial que incluye las compañías Genexine, Binex, y los institutos: International Vaccine Institute, GenNBio, el Korean Advanced Institute of Science and Technology, y la Pohang University of Science and Technology.

Diseño: DNA

Estado: Ensayo clínico en fase I/II.

#### **had5-Covid-19 (nueva)**

País: USA

Desarrolladores: ImmunityBio Inc y NantKwest Inc.

Diseño: Adenovirus humano expresando la proteína spike de la superficie del SARS-CoV-2 y también una proteína de la nucleocapside, que se encuentra en el interior de la envoltura del SARS-CoV-2.

Estado: Ensayo clínico en fase I.

#### **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: Dos estudios, uno en fase I y otro en fase I/II de validación.



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.

#### **KBP-Covid19**

País: USA.

Desarrolladores: Kentucky BioProcessing Inc. Que es una subsidiaria de la compañía tabacalera British-American Tobacco.

Diseño: La vacuna está basada en una proteína recombinante del virus producida en plantas de tabaco. La vacuna

Estado: Fase clínica I/II.

#### **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.

#### **Medicago VLP**

País: Canada

Desarrolladores: Medicago

Diseño: basada en la aproximación de "virus like particle" o partículas artificiales que se asemejan al virus, producidos por un sistema patentado a base de plantas.

Estado: Estudio clínico en fase I.

#### **Merck V590**

País: Alemania

Desarrolladores: Merck

Diseño: está basado en el uso del virus de la estomatitis vesicular como vector, y se pretende que su administración sea oral.

Estado: Estudios clínicos en fase I

#### **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. En concreto la vacuna está formada por nanopartículas lipídicas que contienen mRNA de una forma estable de la proteína Spike viral. Con ello se pretende hacer llegar el mRNA al interior de las células del cuerpo humano para que éstas sintetizen la proteína y la presenten, generándose así una respuesta inmunitaria.

Estado: En Mayo de 2020 se comunicaron los primeros resultados que mostraban que la vacuna era capaz de generar inmunidad en esta muestra pequeña de sujetos. Estudios clínicos en fase I, II, y III.

#### **MVC-Cov1901**

País: Taiwan.

Desarrolladores: MedigenVac

Diseño: Perfusión de la proteína Spike mediante el uso de adyuvantes.

Estado: Ensayos clínicos en fase I.

#### **MVA-SARS-2-S**

País: Alemania



Desarrolladores: varias universidades Alemanas y la empresa IDT-biologika  
Diseño: está basada en el uso de un virus Vaccinia Ankara Modificado (MVA por sus siglas en Inglés) expresando una proteína de superficie de SARS-CoV-2.  
Estado: Fase I

#### **PLA-AMS**

País: China

Desarrolladores: Ejercito chino y las compañías chinas Suzhou Aibo Biotechnology and Yunnan Walvax Biotechnology.

Diseño: Es una vacuna basada en RNA mensajero modificado para expresar una proteína del virus.

Estado: Ensayo en fase I de validación.

#### **QAZCOVID-IN**

País: Kazajistán y otros, (Unión Europea, Armenia, Japón, República de Corea y Estados Unidos, entre otros)

Desarrolladores; International Science and Technology Center (ISTC),

Diseño: Virus inactivado.

Estado: Ensayo en fase I

#### **Queensland Vaccine Covid19**

País: Australia.

Desarrolladores. University of Queensland.

Diseño: Esta vacuna está basada en una proteína del virus usando una tecnología de "pinza molecular" que aumenta la capacidad de generar una respuesta rápida.

Estado: Ensayo en fase I de validación.

#### **RDB-HbsAg**

País: Australia

Desarrolladores: Accelagen

Diseño: receptor (receptor binding domain – RBD) para generar respuesta inmunitaria.

Estado: Fase I/II

#### **Sanofi/GSK**

País: Multinacional.

Desarrolladores: Está codesarrollada por las grandes compañías farmacéuticas Sanofi y GSK,

Diseño: uso de subunidades proteicas.

Estado: Ensayo en fase I/II

#### **saRNA**

País: UK

Desarrolladores: Imperial College London

Diseño: RNA

Estado: Ensayo en fase I de validación anunciado.

#### **SARS-CoV-2 rS / NVX-CoV2373**

País: Australia

Desarrolladores: Novavax

Diseño: Proteína



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

#### **SCB-2019**

País: Australia

Desarrolladores: Clover Biopharmaceuticals Aus. (Subsidiaria de la china Sichuan Clover Biopharmaceuticals, Inc).

Diseño: Proteína. Es una forma la proteína "spike" del SARS-Cov2 producido por expresión en cultivos celulares de mamíferos.

Estado: Estudio (n=150) 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.

#### **T-COVID**

País: USA

Desarrolladores: Altimmune, Inc.

Diseño: Vector

Estado: Estudio en fase I/II de validación anunciado.

#### **TMV-083**

País: Francia.

Desarrolladores: Institute Pasteur y Themis Bioscience GmbH

Diseño: Virus de la rubeola transformado para expresar la proteína Spike en su superficie.

Estado: Estudio en fase I.

#### **UB-162**

País: Taiwanesa

Desarrolladores: United Biomedical Inc., y COVAXX, en colaboración con el China Medical University Hospital en Taichung (Taiwan).

Diseño: El diseño está basado en el uso de proteínas sintéticas derivados de las varias proteínas estructurales del virus. La estrategia llamada "Multiepitope" por el uso simultáneo de varios epítopos pretende activar tanto la respuesta humoral como celular contra el virus. La vacuna

Estado: Estudio en fase I.

#### **V591**

País: Alemania

Desarrolladores: Merck

Diseño: Virus de la rubeola como vector.

Estado: Fase I de validación.

#### **Vax-001 (nueva)**

País: Canada

Desarrolladores: Entos Biopharmaceuticals.

Diseño: El diseño se basa en el uso de un plásmido de DNA codificando regiones conservadas de la proteína Spike del SARS-CoV-2 optimizadas.

Estado: Fase I/II de validación.



**V-SARS inactivated plasma**

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.

**VXA-CoV2-1**

País: USA

Desarrolladores: Vaxart.

Diseño: basada en el uso de un adenovirus recombinante como vector. La vacuna se administra oralmente en forma de pastilla.

Estado: Estudio en fase I de validación.

**WHCP**

País: China.

Desarrolladores: West Hospital de China,

Diseño: está basada en la producción de antígenos del virus en células de insectos.

Estado: Ensayos clínicos en fase I.

**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.

**ZyCoV-D**

País: India

Desarrolladores: Zydus Cadila.

Diseño: plásmido de DNA

Estado: Ensayo clínico en fase II.



## 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/](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.

Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK *et al.* Articles Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase





1/2, single-blind, randomised controlled trial. 2020, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.

Logunov DY, Dolzhikova I V, Zubkova O V *et al.* Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet (London, England)* 2020;**0**, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.

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.

Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H *et al.* Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020;**0**, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3.