

---

2.4. Descripción general no clínica

Sustancia farmacológica AZD1222

IDENTIFICACIÓN DEL AIGEL

Documento ID-004365565

Fecha

21 diciembre 2020

---

---

## 2.4 Descripción general no clínica AZD1222

---

Este envío/documento contiene secretos comerciales e información comercial confidencial, cuya divulgación está prohibida sin previo aviso a AstraZeneca y la oportunidad de objetar.

## TABLA DE CONTENIDO

PAGINA DEL TITULO.....	1
TABLA DE CONTENIDO.....	2
1 RESUMEN DE LA ESTRATEGIA DE PRUEBAS NO CLÍNICAS .....	4
2 FARMACOLOGÍ A.....	8
2.1 Farmacodinamia primaria.....	8
2.2 Farmacodinamia secundaria.....	11
2.3 Farmacología de seguridad .....	11
2.4 Interacciones farmacodinámicas.....	12
3 FARMACOCINÉTICA.....	12
3.1 Absorción.....	12
3.2 Distribución.....	12
3.3 Metabolismo.....	13
3.4 Excreción .....	13
3.5 Interacciones farmacocinéticas entre medicamentos .....	14
3.6 Otros estudios farmacocinéticos .....	14
4 TOXICOLOGÍ A.....	14
4.1 TOXICIDAD DE DOSIS ÚNICA .....	14
4.2 TOXICIDAD POR DOSIS REPETIDAS.....	14
4.2.1 Un estudio de toxicidad intramuscular de AZD1222 con dosificación intermitente de 6 semanas en Ratones con una recuperación de 4 semanas .....	14
4.2.2 Estudios de toxicología de dosis repetidas con vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (AdCh63 y ChAdOx1) .....	dieciséis
4.3 Toxicocinética .....	17
4.4 Genotoxicidad (Mutagenicidad) .....	17
4.5 Carcinogenicidad.....	17
4.6 Toxicidad para el desarrollo y la reproducción .....	17
4.7 Tolerancia local.....	17
4.8 Otros estudios de toxicidad .....	18
5 RESUMEN INTEGRADO Y CONCLUSIONES .....	18
6 REFERENCIAS.....	20

## LISTA DE TABLAS

tabla 1	Lista de estudios de farmacología no clínicos con AZD1222 Lista de .....	5
Tabla 2	estudios no clínicos con vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (AdCh63 y ChAdOx1) .....	7

2.4. Resumen no clínico  
AZD1222

AstraZeneca

Tabla 3            Lista de estudios no clínicos en curso y planificados con AZD1222            ..... 8

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1            Efecto de la mutación D614G sobre la neutralización mediada por anticuerpos inducida por vacunas. .... 9

## 1 RESUMEN DE LA ESTRATEGIA DE PRUEBAS NO CLÍNICAS

AstraZeneca (el patrocinador) está desarrollando AZD1222 para la prevención de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19). AZD1222 es un adenovirus de chimpancé recombinante (ChAd) que expresa la glicoproteína de superficie de pico (S) del síndrome respiratorio severo-coronavirus-2 (SARS CoV-2). El desarrollo de AZD1222, anteriormente denominado ChAdOx1 nCoV-19, fue iniciado por la Universidad de Oxford y la posterior transferencia de las actividades de desarrollo al patrocinador.

AZD1222 es un vector ChAd recombinante con replicación defectuosa que expresa el SARS CoV-2 Glicoproteína de superficie S, impulsada por el promotor temprano inmediato principal del citomegalovirus humano que incluye el intrón A con una secuencia líder del activador del plasminógeno tisular humano (tPA) en el extremo N. La espiga (S) es una proteína transmembrana trimérica de tipo I ubicada en la superficie de la envoltura viral, que da lugar a protuberancias en forma de púas del virión SARS-CoV-2. Las subunidades de la proteína S son responsables de la unión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) al receptor celular a través del dominio de unión al receptor y de la fusión del virus y las membranas celulares, mediando así la entrada del SARS-CoV-2 en las células diana. La proteína S tiene un papel esencial en la entrada del virus y determina el tropismo tisular y celular, así como el rango de huéspedes. Las funciones del S en la unión al receptor y la fusión de membranas lo convierten en un objetivo deseable para el desarrollo de vacunas y antivirales. AZD1222 expresa una secuencia codificante con codones optimizados para la proteína S de la secuencia de acceso del genoma del SARS-CoV-2 MN908947.

La tecnología de la plataforma ChAdOx1 se utilizó para respaldar el primer estudio en humanos (FIH) y otros estudios clínicos iniciales de AZD1222. Este enfoque de utilizar datos de la plataforma para respaldar un estudio clínico de la FIH es consistente con las opiniones expresadas por los reguladores globales en la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos – Taller Regulador Global sobre el desarrollo de la vacuna COVID-19, 18 de marzo de 2020 (ICMRA 2020) .

Hasta la fecha, se han realizado estudios inmunológicos y de actividad biológica (incluida la vacunación de refuerzo) de AZD1222 en ratones, primates no humanos, hurones y cerdos ([Tabla 1](#)).

Para el estudio FIH, no se realizaron estudios de biodistribución con AZD1222 según datos de biodistribución generados previamente con vacunas ChAd con replicación defectuosa similar (AdCh63 ME-TRAP y AdCh63 MSP-1) en ratones que no mostraron evidencia de replicación del virus o presencia de infección diseminada después de inyecciones intramusculares (IM) ([Tabla 2](#)) .

Un estudio de biodistribución reciente ([Tabla 2](#)) de ChAdOx1 HBV IM en ratones detectó, basándose en datos provisionales utilizando un método qPCR, niveles bajos de ChAdOx1 HBV diseminado. Se encontraron números bajos de copias en una variedad de órganos (bazo, cerebro, corazón, riñón, hígado, pulmón, ganglios linfáticos, testículos, ovario) en niveles de 1.000 a 100.000 veces menores que en el lugar de la inyección (músculo esquelético). También se utilizaron estudios de toxicología sobre una vacuna vectorial ChAdOx1 relacionada con el betacoronavirus (MERS-CoV) que expresa la proteína S de longitud completa, así como otras vacunas ChAd (AdCh63 MSP-1, ChAd OX1 NP+M1) para respaldar el estudio FIH y se muestran como una referencia

(Tabla 2). Los estudios de toxicología con AZD1222 se han completado recientemente o están en curso (Tabla 1 y Tabla 3). Los estudios no clínicos en curso o planificados se enumeran en la Tabla 3.

Todos los estudios fundamentales de seguridad no clínicos se realizaron en países miembros de la OCDE y de acuerdo con las directrices de prueba y los principios de buenas prácticas de laboratorio (GLP) de la OCDE, y de acuerdo con las directrices pertinentes de la Conferencia Internacional sobre Armonización.

tabla 1 Lista de estudios de farmacología no clínica con AZD1222

Estudiar (Número de informe o publicación)	Especies	Dosis y vía de administración.	Fuente	BPL S/N
Farmacología primaria				
Efecto de la mutación D614G en Proteína espiga del SARS-CoV-2 activada AZD1222 (20-01700)	in vitro	N / A	CSIRO Salud y Bioseguridad, Australia	norte
Inmunogenicidad murina (van Doremalen et al 2020)	Balb/C y CD-1 ratones	Dosis única, IM 6 x 10 <sup>9</sup> vp. AZD1222	Instituto Jenner Universidad de Oxford, Reino Unido / NIH, EE. UU.	norte
Inmunogenicidad murina (Graham et al 2020)	Balb/C y CD-1 ratones	Día 0 y 28 IM, 6,02 x 10 <sup>9</sup> vp/ animal AZD1222	Instituto Jenner Universidad de Oxford / Instituto Pirbright, <small>Reino Unido</small>	norte
Eficacia de primates no humanos y Inmunogenicidad (van Doremalen et al, 2020)	macacos rhesus	Día 0 y 28, IM 2,5 x 1010 vp AZD1222 o ChAdOx1 GFP	Instituto Jenner Universidad de Oxford, Reino Unido / NIH, EE. UU.	norte
Eficacia de ChAdOx1 nCoV-19 Contra la infección por coronavirus en Macacos Rhesus (6284)	macacos rhesus	Dosis única, IM 2,5 x 1010 vp AZD1222	Instituto Jenner Universidad de Oxford / Salud pública Inglaterra, Portón <small>Abajo, Reino Unido</small>	norte
Evaluación de la eficacia del SARS- Candidatos a la vacuna CoV-2 en el Modo hurón (20-01125)	Hurón	Dosis única, IM, IN 2,5 x 1010 vp AZD1222 o ChAdOx1 GFP	CSIRO Salud y Bioseguridad, Australia	norte
Eficacia de ChAdOx1 nCoV-19 Contra la infección por coronavirus en Huronos (6285)	Hurón	Día 0 y 28, IM 2,5 x 1010 vp AZD1222 o ChAdOx1 GFP	Instituto Jenner Universidad de Oxford / Salud pública Inglaterra, Portón <small>Abajo, Reino Unido</small>	norte

tabla 1 Lista de estudios de farmacología no clínica con AZD1222

Estudiar (Número de informe o publicación)	Especies	Dosis y vía de administración.	Fuente	BPL S/N
Inmunogenicidad porcina ( <a href="#">Graham et al 2020</a> )	Blanco- Cerdos cruzados Landrace- Hampshire	Día 0 y 28, IM 5,12 x 1010 vp AZD1222	Instituto Jenner Universidad de Oxford / Instituto Pirbright, <small>Reino Unido</small>	norte
Ensayo de inmunopotencia ChAdOx1-nCoV19 (INT-ChadOx1 nCov19-POT004)	Balb/C y CD-1 ratones	5 x 109 vp AZD1222	Instituto Jenner Universidad de Oxford, <small>Reino Unido</small>	norte
Farmacología de seguridad				
Cardiovascular y Respiratorio Evaluación siguiente Administración intramuscular a ratones machos (617078)	ratones CD-1	<small>Día 4, mensajería instantánea</small> 2,59 x 1010 vp AZD1222	río carlos Laboratorios Ltd, Reino Unido	Y
Toxicología de dosis repetidas				
AZD1222 (ChAdOx1-nCovd-19): Una dosificación intermitente de 6 semanas Toxicidad de la vacuna intramuscular Estudiar en el ratón con 4 semanas. Recuperación (513351)	ratones CD-1	Días 1, 22 y 43, SOY 3,7 x 1010 vp. AZD1222	río carlos Laboratorios Ltd, Reino Unido	Y
Toxicología del desarrollo y la reproducción				
ChAdOx1-nCovd19: A Intramuscular preliminar Desarrollo de vacunas inyectables y Estudio Reproductivo en Ratones hembra CD-1 (490838)	ratones CD-1	Día 1 (13 días antes del emparejamiento para el apareamiento) y GD 6 para animales en fase EFD y en GD 6 y GD 15 para animales en fase de camada, IM 2,59 x 1010 vp AZD1222	río carlos Laboratorios Ltd, Reino Unido	Y

CSIRO = Organización de Investigación Científica e Industrial de la Commonwealth, Geelong, Australia; DFE = desarrollo embrionario; DG = día de gestación; IM = intramuscular; IN = intranasal; NIH = Instituto Nacional de Salud

**Tabla 2** Lista de estudios no clínicos con ChAd con replicación defectuosa similar Vacunas (AdCh63 y ChAdOx1)

Estudiar (Numero de reporte)	Especies	Dosis y vía de administración.	BPL fuente	S/N
AdCh63 MSP-1 y MVA MSP-1 Estudio de distribución de tejidos por intra-Administración muscular a ratones (Reporte UNO0014/RMBIODIST-001)	Balb/C ratones	<small>Día 1, mensajería instantánea</small> 1,11 × 1010 vp AdCh63 MSP-1 1,04 × 108 ufp MVA MSP-1	Vida de Huntingdon Ciencias,a <small>Reino Unido</small>	y <sup>b</sup>
Distribución de tejidos AdCh63ME-TRAP Estudio por administración intradérmica A los ratones (UNO0009/MAB-001)	Balb/C ratones	<small>Día 1, identificación</small> 3,3 × 109 vp.	Vida de Huntingdon Ciencias,a <small>Reino Unido</small>	y <sup>b</sup>
ChAdOx-1 VHB y MVA-VHB Estudio de biodistribución en ratones BALB/c con evaluación de excreción (0841MV38.001)	Balb/C ratones	Días 1 y 28, IM 2,4 × 1010 vp ChAdOx-1-HBV 6,1 × 107 ufp MVA-VHB	Calvert laboratorios, EE.UU	Y
Vacuna ChAdOx1 Chik o ChAdOx1 MERS: Estudio de toxicidad realizado por Administración intramuscular a Ratones (QS18DL)	Balb/C ratones	Día 1 y 15, IM 1 × 1010 vp	Envigo CRS Limitado <small>Reino Unido</small>	Y
ChAd OX1 NP+M1 y MVA NP+M1: Estudio de Toxicidad por Administración intramuscular a ratones (XMM0003)	Balb/C ratones	<small>Día 1, mensajería instantánea</small> ChAd OX1 NP+M1 1 × 1010 vp. y <small>Día 15, mensajería instantánea</small> MVA NP+M1 1,5 × 107 ufp	Vida de Huntingdon Ciencias,a <small>Reino Unido</small>	Y
Toxicidad en ratones AdCh63 MSP-1 y MVA MSP-1 o una combinación de AdCh63 ME-TRAP y MVA ME-TRAMPA (UNO0013)	Balb/C ratones	<small>Día 1, mensajería instantánea</small> AdCh63 MSP-1 1,11 × 1010 vp <small>Día 15, mensajería instantánea</small> MVA MSP -1 10,4 × 107 ufp  Día 1 y 15, IM AdCh63ME-TRAP/ MVA ME TRAMPA 0,78 × 1010 vp / 6,85 × 107 ufp	Vida de Huntingdon Ciencias,a <small>Reino Unido</small>	Y

<sup>a</sup> Actualmente Covance CRS Ltd.

<sup>b</sup> Fase de la vida realizada según GLP; fase de biodistribución (RBIODIST-001 o MAB-001) no realizada según GLP

Tabla 3 Lista de estudios no clínicos en curso y planificados con AZD1222

Estudiar (Numero de reporte)	Especies	Estado	BPL S/N
AZD1222 (ChAdOx1-nCovd-19): Un único Dosis Biodistribución de la vacuna intramuscular Estudiar en el ratón (514559)	ratones CD-1	En curso Borrador auditado febrero 2021	Y
AZD1222 (ChAdOx1 -nCovd19): un Desarrollo de vacunas intramusculares y Estudio reproductivo en ratones hembra CD-1 (490843)	ratones CD-1	En curso Borrador auditado febrero 2021	Y

## 2 FARMACOLOGÍA

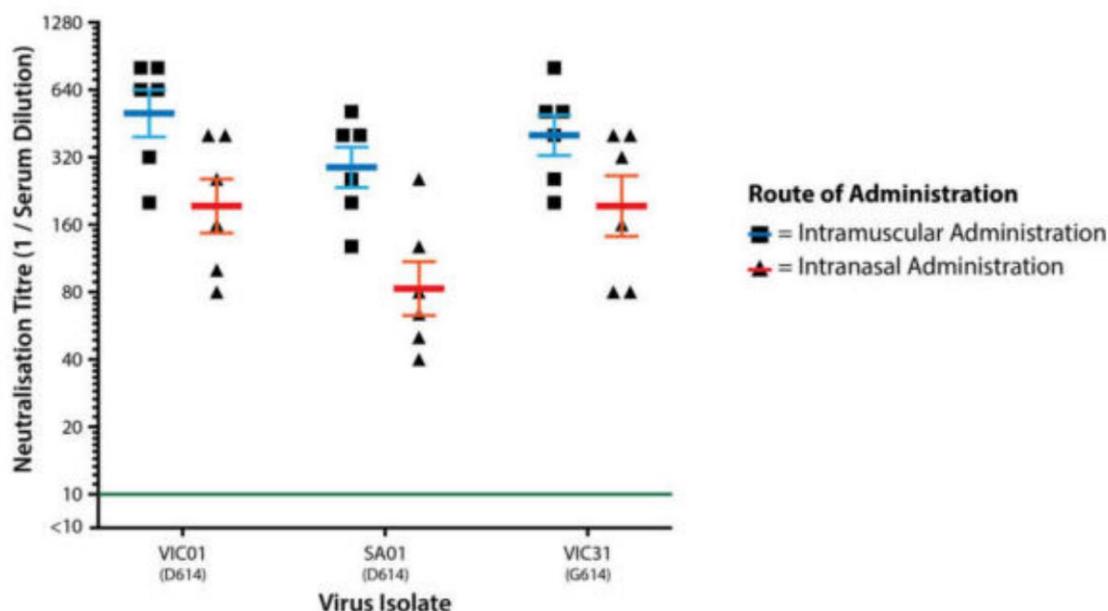
### 2.1 Farmacodinamia primaria

Se realizaron estudios de inmunogenicidad en modelos animales que respondían a AZD1222 para evaluar las propiedades inmunológicas de esta vacuna candidata contra la COVID-19 para respaldar los ensayos clínicos de la FIH. Se ha demostrado que AZD1222 es inmunogénico en modelos BALB/c, ratones CD-1, hurones, primates no humanos (NHP) y cerdos. Estos estudios incluyeron la evaluación de respuestas inmunes humorales, celulares y funcionales. Mientras que una dosis única de AZD1222 indujo respuestas de anticuerpos específicos de antígeno y de células T, una inmunización de refuerzo mejoró las respuestas de anticuerpos, particularmente en cerdos, con aumentos significativos en los títulos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2. ([Graham et al 2020](#)). Se realizó una exposición al SARS-CoV-2 posterior a la vacunación en macacos rhesus para evaluar la protección y el potencial de enfermedad respiratoria mejorada (ERD) asociada a la vacuna. Una sola administración de AZD1222 redujo significativamente la carga viral en el líquido de lavado broncoalveolar y el tejido del tracto respiratorio de animales vacunados en comparación con los controles de vectores ([van Doremalen et al 2020](#)). Es importante destacar que no se observó evidencia de ERD después de la exposición al SARS-CoV-2 en macacos rhesus vacunados ([van Doremalen et al 2020](#)).

Las mutaciones se están produciendo de forma natural dentro del genoma del SARS-CoV-2. La mayoría de las vacunas en desarrollo se basan en la inducción de respuestas inmunes hacia la proteína Spike (S), la principal proteína de la superficie del virus. La prevalencia de una mutación D614G en S está aumentando entre los virus secuenciados en todo el mundo. Se cree que la mutación aumenta la infectividad del virus al reducir la eliminación de S1, lo que aumenta la infección ([Zhang et al 2020](#)). En el estudio 20-01700 se evaluó el efecto de la mutación D614G sobre la eficacia de la neutralización del virus tras la vacunación de hurones con AZD1222 ([Figura 1](#)). Se obtuvo de VIDRL un nuevo aislado australiano que contiene la mutación D614G (VIC31). Se utilizaron tres aislados para los ensayos de neutralización del virus: SA01: tiene una secuencia de aminoácidos idéntica en S a Wuhan-Hu-1. VIC01:S se diferencia de SA01 por una mutación Ser247Arg. VIC31:S se diferencia de SA01 por la mutación Asp614Gly.

En general, no hubo efectos significativos de la mutación D614G en el SARS-CoV-2 Spike proteína sobre la neutralización relativa de las variantes D614 y G614 con muestras de suero recolectadas de hurones que habían recibido administraciones de refuerzo de AZD1222. Por lo tanto, animales Los estudios de desafío presentados son relevantes para las cepas que circulan en la población humana.

Figura 1 Efecto de la mutación D614G sobre la neutralización mediada por anticuerpos inducida por vacunas.



Títulos neutralizantes medios (calculados a partir de valores log<sub>2</sub>) de tres aislados australianos de SARS-CoV-2 circulantes.

Títulos de neutralización de muestras de suero recolectadas después de la vacunación de refuerzo con AZD1222 en hurones, administrada por dos vías (intramuscular e intranasal). Las líneas horizontales en negra representan el título medio general de la combinación de ruta de vacunación/aislado y las barras de incertidumbre representan el error estándar de la media (SEM).

Las marcas cuadradas y triangulares representan títulos medios de los títulos por triplicado para cada combinación de muestra de suero/aislado.

#### ARN viral en el tracto gastrointestinal

En el estudio de farmacología del NHP ([van Doremalen et al 2020](#)), hubo un hallazgo inesperado de ARN viral en tejidos del tracto gastrointestinal (GI) 7 días después de la exposición en animales inmunizados, pero no en animales de control. La carga de ARN viral en los tejidos intestinales de los animales vacunados con refuerzo primario fue mayor que los niveles medidos en los animales de control y vacunados solo con refuerzo a los 7 días después de la exposición y se asoció con la detección de ARN<sub>v</sub>. Sin embargo, no se observó infección del tejido intestinal mediante inmunohistoquímica, ni pudimos detectar virus infecciosos en el tejido intestinal. Dado que los anticuerpos específicos de pico aumentaron significativamente después de la segunda inmunización (prueba de Wilcoxon de rango con signo de dos colas), una mayor carga de ARN<sub>v</sub> viral intestinal en animales con refuerzo primario puede correlacionarse con

mayor eliminación intestinal y retención de virus opsonizados después de la exposición. FcRn permite la entrada y recuperación de IgG desde la luz intestinal durante la salud y la enfermedad. Este transporte bidireccional permite la secreción de IgG hacia la luz, la posterior captación de bacterias y virus opsonizados (Castro y Clatworthy 2020). Como se informó anteriormente, el antígeno del SARS-CoV-2 se puede detectar en linfocitos y macrófagos de la lámina propia del tracto intestinal de animales de control (Munster et al 2020). Esto puede indicar una mayor proporción de células plasmáticas que secretan IgA2 en la lámina propia del intestino de los animales vacunados con refuerzo primario y la captura del virus SARS-CoV-2. Si bien el virus SARS-CoV-2 puede llegar a la luz gástrica, estaría sujeto al efecto adverso del ambiente ácido del estómago que afectaría significativamente a la viabilidad.

Sin embargo, el SARS-CoV-2 puede provocar síntomas gastrointestinales, como pérdida de apetito, vómitos, diarrea o dolor abdominal durante las primeras fases de la enfermedad (Villapol 2020). Se ha informado en algunos pacientes que, aunque el SARS-CoV-2 se ha eliminado en el tracto respiratorio, el virus continúa replicándose en el tracto gastrointestinal y podría eliminarse en las heces (Yang et al 2020). Actualmente, aún no se comprende completamente el mecanismo exacto de la interacción del SARS-CoV-2 con el tracto gastrointestinal. Sin embargo, el SARS-CoV-2 muestra una alta afinidad por los receptores ACE2, lo que hace que los sitios de alta expresión del receptor ACE2, como los pulmones y el tracto gastrointestinal es el principal objetivo de la infección (Dahiya et al 2020). Por lo tanto, es posible que los síntomas gastrointestinales del COVID-19 sean causados de alguna manera por el ataque directo del SARS-CoV-2 al tracto gastrointestinal (Zhong et al 2020). Si las cargas de ARN viral más altas en los tejidos intestinales de los animales vacunados con refuerzo primario se asocian con una replicación continua, entonces no se asoció con ningún signo de lesión o infección.

#### Histopatología pulmonar

En macacos rhesus, 3 de 6 animales de control desarrollaron algún grado de neumonía intersticial viral después de la exposición al SARS-CoV-2. Las lesiones estaban ampliamente separadas y se caracterizaban por un engrosamiento del tabique alveolar. Los alvéolos contenían una pequeña cantidad de macrófagos pulmonares y rara vez edema. Se observó hiperplasia de neumocitos tipo II. No se observaron lesiones histológicas en los pulmones de los vacunados.

En comparación, la mayoría de los hallazgos histopatológicos realizados en los pulmones de hurones después de la exposición al SARS-CoV-2 fueron, como mucho, modestos. En el grupo de control 3a que recibió una preparación con el vector ChAdOx1 que expresa la proteína verde fluorescente (GFP), un hurón mostró lesiones leves compatibles con bronquiolitis aguda y los otros animales fueron similares al grupo 1 preparado con AZD1222. Solo se observaron focos leves de células inflamatorias y no se observaron lesiones en el grupo 1. En el grupo 2 que recibió una preparación y un refuerzo con AZD1222, también se detectaron células inflamatorias en los pulmones. Es probable que estos cambios estén asociados con una respuesta inmune al desafío, como también se observaron en los controles. En el grupo 4 inmunizado con SARS CoV-2 inactivado, se observaron lesiones de leves a moderadas en los pulmones con células inflamatorias y manguitos perivasculares el día 7 después de la exposición, potencialmente indicativos de una mejora respiratoria.

enfermedad. En un segundo estudio con hurones, no se observaron cambios histológicos pulmonares significativos en ninguno de los animales examinados.

La enfermedad respiratoria mejorada (ERD) puede resultar de la inmunización con antígeno que no se procesa en el citoplasma, lo que resulta en una respuesta de anticuerpos no protectora y preparación de T auxiliares CD4+ en ausencia de linfocitos T citotóxicos antivirales. Este tipo de respuesta a la vacuna puede provocar una respuesta patógena de memoria Th2 con depósito de eosinófilos y complejos inmunes en los pulmones después de una infección respiratoria. Por ejemplo, los bebés y niños pequeños inmunizados con una vacuna de virus inactivado con formalina contra el virus respiratorio sincitial (VRS) experimentaron una forma mejorada de enfermedad por VRS caracterizada por fiebre alta, sibilancias y bronconeumonía cuando se infectaron con el virus de tipo salvaje en la comunidad ( Acosta [et al 2015](#)). No se espera que AZD1222 cause ERD porque los antígenos se expresan intracelularmente, generando respuestas de anticuerpos protectores y células T citotóxicas antivirales.

En el estudio de van Doremalen et al, se redujo significativamente la carga viral en el líquido de lavado broncoalveolar y en el tejido del tracto respiratorio inferior de macacos rhesus vacunados desafiados con SARS-CoV-2. Se observó SARS-CoV-2 sin neumonía en comparación con los animales de control. No se encontró evidencia de enfermedad inmunopotenciada después de la exposición viral en animales vacunados infectados con SARS-CoV-2 en términos de mayor gravedad de la infección viral. En la actualidad, no se conocen hallazgos clínicos, ensayos inmunológicos o biomarcadores que puedan diferenciar cualquier infección viral grave de una enfermedad potenciada por el sistema inmunológico, ya sea midiendo anticuerpos, células T o respuestas intrínsecas del huésped (Arvin et al 2020) . Se requieren estudios en humanos cuidadosamente controlados de tamaño suficiente para permitir la detección de una mayor frecuencia de casos graves en cohortes vacunadas en comparación con el grupo de control para determinar si las respuestas antivirales del huésped pueden volverse dañinas en los humanos.

En conclusión, el macaco rhesus es más predictivo que el hurón de los cambios histológicos pulmonares y la capacidad de la inmunización con AZD1222 para mitigarlos después del desafío con SAR-CoV-2. No se observó ningún aumento de la enfermedad respiratoria después de la exposición en animales inmunizados con AZD1222.

## 2.2 Farmacodinamia secundaria

No se han realizado estudios farmacodinámicos secundarios con AZD1222.

## 2.3 Farmacología de seguridad

En un estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria en ratones, a un grupo de 8 ratones macho CD-1 se les administró mediante inyección IM el elemento de control AZD1222 (tampón A438) el día 1 y AZD1222 (dosis de 2,59 x 1010 vp) el día 4 ( 617078).

No hubo cambios en la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal o los parámetros respiratorios considerados relacionados con AZD1222. El nivel sin efecto observado (NOEL) para la evaluación cardiovascular y respiratoria fue una dosis de AZD1222 de  $2,59 \times 10^{10}$  vp.

Las observaciones de Irwin Screen (parámetros autonómicos, neuromusculares, sensoriomotores y conductuales) y los efectos sobre la temperatura corporal y el tamaño de la pupila se realizaron en el estudio de toxicidad IM de dosis repetidas (513351) en ratones CD-1 machos y hembras los días 8 y 29 después de la administración de AZD1222 a  $3,7 \times 10^{10}$  vp los días 1 y 22. No hubo efectos sobre la temperatura corporal, el tamaño de la pupila ni las observaciones de la prueba Irwin consideradas relacionadas con AZD1222. El NOEL para la fase de la prueba Irwin fue  $3,7 \times 10^{10}$ .

## 2.4 Interacciones farmacodinámicas entre medicamentos

No se han realizado estudios de interacción farmacodinámica con AZD1222.

## 3 FARMACOCINÉTICA

### 3.1 Absorción

Generalmente no se necesitan evaluaciones de estudios de absorción para las vacunas. Las directrices de la OMS sobre evaluación no clínica de vacunas ([OMS 2005](#)) y adyuvantes de vacunas y vacunas con adyuvantes ([OMS 2013](#)), las evaluaciones tradicionales de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) generalmente no son necesarias para las vacunas. Los problemas de seguridad asociados con las vacunas generalmente no están relacionados con la farmacocinética, sino con la posible inducción de respuestas inmunes.

### 3.2 Distribución

Por lo general, no se necesitan estudios de distribución de las vacunas. Directrices de la OMS sobre evaluación no clínica de vacunas ([OMS 2005](#)) y adyuvantes de vacunas y vacunas con adyuvantes ([OMS 2013](#)), las evaluaciones ADME tradicionales generalmente no son necesarias para las vacunas. Los problemas de seguridad asociados con las vacunas generalmente no están relacionados con la farmacocinética, sino con la posible inducción de una respuesta inmune.

Los estudios de biodistribución son más informativos cuando se administra un virus con capacidad de replicación, ya que la cantidad de virus presente en el sujeto (animal experimental o voluntario humano) aumentará después de la inyección, y algunos virus tienen una propensión conocida a acumularse en órganos particulares. Por ejemplo, el virus vaccinia puede encontrarse en títulos elevados en los ovarios y el adenovirus se acumula en el hígado. Sin embargo, se sabe que los virus con replicación deficiente infectan células en el lugar de la inyección, y aunque algunas partículas virales infecciosas pueden drenar a los ganglios linfáticos locales y viajar a través de la sangre a otros sitios del cuerpo, las concentraciones de virus en estos sitios son tan bajas después de dilución en la sangre y otros tejidos que no se detectan de forma fiable. Un estudio de biodistribución demostraría si, inesperadamente, se estaba produciendo una replicación viral después de la inyección. Sin embargo, esto no es un

ensayo apropiado para detectar virus competentes en replicación, que se prueba en un ensayo in vitro que tiene una sensibilidad mucho mayor para detectar incluso pequeñas cantidades de virus competentes en replicación en la preparación de vacuna.

AZD1222 tiene una replicación incompetente en células humanas debido a un bloqueo en la expresión genética causado por la eliminación de los genes E1. Por lo tanto, después de la infección inicial de las células en las que ingresa el virus, no habrá más infección ni propagación del virus dentro del cuerpo. Anteriormente se realizaron estudios de biodistribución con vacunas ChAd similares (AdCh63 ME-TRAP y AdCh63 MSP-1) en ratones y no mostraron evidencia de replicación del virus o presencia de infección diseminada después de la inyección IM. Se realizó un estudio de biodistribución y eliminación utilizando el vector ChAdOx1 con un inserto del virus de la hepatitis B (VHB) después de la inyección IM los días 1 y 28 en ratones (0841MV38.001). La distribución a algunas muestras de todos los tejidos se observó el día 2 y el día 29. Los niveles más altos (copias/mg de muestra) se observaron en el sitio de administración (músculo esquelético), oscilando entre  $3 \times 10^8$  y  $9,97 \times 10^9$  copias/mg de muestra. . En la mayoría de las muestras de otros tejidos tomadas el día 56, los niveles estaban por debajo del nivel de cuantificación, lo que indica eliminación. Se observaron niveles bajos en 1 muestra (de 6) para cada uno de corazón e hígado, 1 de 3 para ovario y testículos, y 3 de 6 muestras de ganglios linfáticos en este momento.

Este estudio no contiene evaluación del SNC, nervios periféricos relevantes o médula ósea. y no incluye análisis en momentos más cortos en comparación con los estudios ya disponibles ni descripción de la validación del análisis del método. Este estudio de plataforma será reemplazado por un estudio de biodistribución con AZD1222 (514559). Este estudio incluye puntos de tiempo tempranos adicionales, una evaluación de un conjunto completo de tejidos, incluida la médula espinal y la médula ósea.

El borrador del informe deberá presentarse en febrero de 2021.

Se espera que la administración intramuscular de AZD1222 minimice el riesgo de exposición sistémica. Se espera que la biodistribución de AZD1222 después de la administración intramuscular sea similar a la de AdCh63, confinada al sitio de inyección y a los ganglios linfáticos de drenaje.

### 3.3 Metabolismo

No se han realizado estudios de metabolismo con AZD1222. La consecuencia esperada de El metabolismo de las vacunas derivadas de la biotecnología es la degradación a pequeños péptidos y aminoácidos individuales. Por lo tanto, las vías metabólicas son generalmente conocidas.

### 3.4 Excreción

No se han realizado estudios de excreción con AZD1222. No se espera excreción de virus con AZD1222 ya que es un vector de vacuna que no se replica. Se evaluó la eliminación de ChAdOx1 HBV en ratones después de la administración IM de los días 1 y 28. Se extrajo ADN de heces de ratón y muestras de orina recolectadas fueron todas negativas, lo que sugiere que no se había producido desprendimiento en estas matrices en los momentos en que se tomaron las muestras.

## 2.4. Resumen no clínico AZD1222

### 3.5 Interacciones farmacocinéticas entre medicamentos

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética con AZD1222.

### 3.6 Otros estudios farmacocinéticos

No se han realizado otros estudios farmacocinéticos con AZD1222.

## 4 TOXICOLOGÍA

### 4.1 TOXICIDAD DE DOSIS ÚNICA

No se han realizado estudios de toxicidad de dosis única con AZD1222.

### 4.2 TOXICIDAD POR DOSIS REPETIDA

El 9 de septiembre de 2020 se inició un estudio de toxicidad de GLP de dosis repetidas con AZD1222 en ratones; los resultados preliminares auditados (excluyendo la patología de recuperación) se analizan a continuación. El informe final deberá presentarse en enero de 2021 (513351).

Como la tecnología de plataforma ChAdOx1 utilizada para AZD1222 está bien caracterizada, los datos toxicológicos de la vacuna ChAdOx1 MERS-CoV que expresa la proteína Spike de longitud completa en ratones (Informe QS18DL) se utilizaron para respaldar los primeros ensayos clínicos en humanos (FIH) para AZD1222 (International Coalición de autoridades reguladoras de medicamentos – Taller regulatorio global sobre el desarrollo de la vacuna COVID-19, 18 de marzo de 2020 [ICMRA 2020]). Además, la toxicología

También se analizan estudios sobre vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (ChAd OX1 NP+M1 y AdCh63 MSP-1).

#### 4.2.1 Un estudio de toxicidad de AZD1222 intramuscular con dosificación intermitente de 6 semanas de duración en ratones con una recuperación de 4 semanas

En el momento de la selección de especies toxicológicas, el patrocinador solo disponía de datos de inmunogenicidad de ChAdOx1 para ratones y macacos rhesus. Posteriormente se pusieron a disposición datos de inmunogenicidad de cerdos y hurones. Teniendo en cuenta la necesidad de acelerar las pruebas de toxicidad dada la urgencia de la pandemia en curso, el mayor tiempo de preparación para los estudios de toxicidad de NHP y los requisitos más prolongados para los estudios de toxicidad reproductiva, se seleccionó la cepa de ratón CD-1 como especie toxicológica debido a su mayor tamaño en comparación con la Cepa de ratón Balb/c.

El objetivo de este estudio fue determinar la toxicidad potencial de AZD1222 (virus total dosis de partículas de  $3,7 \times 10^{10}$ ) cuando se administra mediante inyección intramuscular de forma intermitente (los días 1, 22 y 43) a ratones, con un período de recuperación de 28 días para evaluar la potencial reversibilidad de cualquier hallazgo (513351). Además, se evaluó la inmunogenicidad. Las necropsias programadas fueron realizado al final del período de tratamiento de 6 semanas (día 45) o al final del período de tratamiento de 28 días período de recuperación.

En este estudio se evaluaron los siguientes parámetros y criterios de valoración: signos clínicos, temperatura corporal, peso corporal, aumento de peso corporal, consumo de alimentos, puntuación dérmica, observaciones de la prueba Irwin, parámetros de patología clínica (hematología y química plasmática), inmunogenicidad, hallazgos macroscópicos de necropsia, pesos de órganos y exámenes histopatológicos.

En comparación con los controles y los datos previos al estudio, se observó una temperatura corporal ligeramente más alta en los machos tratados con AZD1222, especialmente en el día 22, 4 horas después de la dosis (rango 36,2-39,5 °C en comparación con 36,2-38,7 °C en los controles), pero fue comparable a controles a las 24 horas después de la dosis. No se registraron cambios en la temperatura corporal relacionados con AZD1222 en los machos, como parte de las observaciones de Irwin.

En los animales a los que se les administró AZD1222, hubo una leve disminución de los monocitos el día 45, lo que fue consistente con la farmacología esperada después de la inmunización. Además, la globulina fue levemente más alta y la albúmina y la relación albúmina/globulina fueron de mínima a levemente más bajas, lo que fue consistente con una respuesta de fase aguda. Después del período de recuperación, la globulina permaneció ligeramente más alta y la relación albúmina/globulina permaneció ligeramente más baja en las mujeres tratadas con AZD1222; los demás cambios se revirtieron.

Todas las muestras recolectadas de animales durante la fase de pretratamiento antes de la inmunización estaban por debajo del límite de cuantificación (BLQ) para el ensayo (BLQ; 0,250 AU/mL) y se consideraron seronegativas. Las muestras recolectadas indican que todos los animales desarrollaron una respuesta de anticuerpos a Glicoproteína S después de una administración única de AZD1222 el día 1 y la mayoría de los animales mostraron un marcado aumento en el nivel de respuesta de anticuerpos después de una segunda administración de AZD1222 el día 22. El día 74, se observó un aumento adicional en la respuesta de anticuerpos o el mantenimiento de la respuesta observado en todos los animales después de una tercera administración de AZD1222.

En el examen histopatológico de los principales animales del estudio, se observó inflamación de células mononucleares y/o mixtas en el tejido subcutáneo y el músculo esquelético subyacente en los sitios de control y de administración de AZD1222. Este hallazgo fue de mayor incidencia en animales a los que se les administró AZD1222. En algunos animales hubo una extensión de las células inflamatorias hacia la fascia y el tejido conectivo debajo del músculo esquelético en los lugares de administración, que se extendió hasta rodear el nervio ciático. Las células inflamatorias no se extendieron al endoneuro del nervio ciático y no se encontraron hallazgos en los axones subyacentes, que parecían histológicamente normales. No se observaron células inflamatorias en las raíces nerviosas contenidas dentro de las secciones de la médula espinal lumbar, lo que confirma que las células inflamatorias epineurales/perineurales observadas en las muestras del nervio ciático resultaron de una extensión de la inflamación desde el sitio de inyección adyacente.

En conclusión, la administración de AZD1222 a ratones CD-1 (dosis total de partículas virales de 3,7 x 1010) mediante inyección intramuscular en 3 ocasiones (una vez cada 3 semanas) durante un período de 43 días fue bien tolerado, con una temperatura corporal transitoriamente más alta en los machos, disminuciones en

monocitos en machos y hembras (consistente con la farmacología esperada de AZD1222) y se observó un aumento de la globulina y una disminución de la albúmina y de la relación albúmina/globulina, consistente con una respuesta de fase aguda.

En todos los animales a los que se les administró AZD1222, se generaron anticuerpos contra la glicoproteína S y se mantuvieron durante los períodos de dosificación y recuperación en todos los animales.

En animales AZD1222, se observaron pesos más altos del bazo, pero sin cambios macroscópicos o microscópicos correlacionados. Se observó inflamación no adversa de células mixtas y/o mononucleares en los tejidos subcutáneos y el músculo esquelético de los sitios de administración y el nervio ciático adyacente de los animales a los que se les administró AZD1222, lo cual fue consistente con los hallazgos anticipados después de la inyección intramuscular de vacunas.

#### 4.2.2 Estudios de toxicología de dosis repetidas con replicación defectuosa similar Vacunas ChAd (AdCh63 y ChAdOx1)

A continuación se proporciona un breve resumen de los hallazgos clave del estudio de toxicología de la vacuna ChAdOx1 MERS en ratones.

- Se observaron cambios en los lugares de inyección intramuscular (infiltrados de células inflamatorias) en la mayoría de las mujeres y en varios hombres.
- Los cambios histopatológicos en el bazo (aumento del desarrollo del centro germinal) se correlacionan con un aumento del peso del bazo en las mujeres. Centro germinal aumentado  
En la mayoría de los animales tratados se observó el desarrollo de los ganglios linfáticos lumbares derechos (nódulo linfático de drenaje), correlacionado macroscópicamente con el agrandamiento.  
Se observaron números de glóbulos blancos circulantes ligeramente mayores.
- Al final del tratamiento del estudio hubo un aumento de peso corporal ligeramente inferior al del control para los hombres y mujeres tratados. En el caso de los machos, esto se debió principalmente a ganancias de peso ligeramente inferiores a las del control durante los días 15 a 18; sin embargo, en el caso de las hembras, esto se debió principalmente a pequeñas pérdidas de peso durante este período. Los ratones recibieron la dosis los días 1 y 15, y se realizó la necropsia el día 28.
- Se observó un peso medio del hígado del grupo ligeramente más bajo para hombres y mujeres (control de 0,92X y 0,90X), una concentración de fósforo más alta para las mujeres (control de 1,2X) o una concentración de triglicéridos más baja para hombres y mujeres (0,56X y 0,64X). No hubo correlación con los cambios histopatológicos.

El espectro y la gravedad de estos cambios fueron consistentes con la administración de una sustancia antigénica como ChAdOx1 MERS, y se consideraron no adversos.

Resultados de los estudios de toxicología sobre vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (ChAd OX1 NP+M1 y AdCh63 MSP-1) fueron consistentes con ChAdOx1 MERS y fueron

Bien tolerado sin efectos adversos asociados. Los datos de toxicidad (y la toxicidad en los órganos diana) de las vacunas basadas en ChAdOx1 y ChAd63 siguen el mismo patrón, donde los hallazgos fueron consistentes con una respuesta prevista a la administración de la vacuna.

### 4.3 Toxicocinética

No se han realizado estudios toxicocinéticos con AZD1222. De acuerdo con las directrices de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (OMS 2005), normalmente no se necesitan estudios farmacocinéticos (p. ej., para determinar las concentraciones séricas o tisulares de los componentes de la vacuna).

### 4.4 Genotoxicidad (Mutagenicidad)

No se han realizado estudios de genotoxicidad con AZD1222. De acuerdo con las directrices de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (OMS 2005), normalmente no se requieren estudios de genotoxicidad para la formulación final de la vacuna y, por lo tanto, no se han realizado.

### 4.5 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con AZD1222. De acuerdo con las directrices de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (OMS 2005), no se requieren estudios de carcinogenicidad para los antígenos de las vacunas. AZD1222 es un vector de adenovirus no integrador y con replicación deficiente, por lo que no existe riesgo de carcinogenicidad. Hasta la fecha no ha habido informes clínicos de integración de vectores cromosómicos después de la transferencia de genes mediada por vectores de adenovirus.

### 4.6 Toxicidad para el desarrollo y la reproducción

Se completó una evaluación del impacto de AZD1222 en el desarrollo embrionario en un estudio de rango de dosis (490838). El principal estudio de desarrollo embrionario BPL está en curso y el borrador auditado deberá entregarse a finales de enero de 2021.

Administración intramuscular de AZD1222 a grupos de ratones hembra CD-1 el día 1 (13 días antes del emparejamiento para el apareamiento) y nuevamente el día 6 de gestación (GD) a  $2,59 \times 10^{10}$  por ocasión (fase de desarrollo embrionario), o el día 6 y GD 15 a  $2,59 \times 10^{10}$  por ocasión (fase de tirar basura) fue bien tolerado (490838). Las respuestas de anticuerpos anti-glucoproteína S aumentaron en las madres después de la administración de AZD1222 y se mantuvieron durante los períodos de gestación y lactancia. Se confirmó la seropositividad de fetos y cachorros y fue indicativa de transferencia de anticuerpos anti-glucoproteína S placentaria y de lactancia, respectivamente.

No se observaron efectos relacionados con AZD1222 en las madres en vida, incluido el lugar de la inyección, para la reproducción femenina, la supervivencia fetal o de las crías, y no se observaron hallazgos anormales de patología macroscópica en las crías o en las madres en ninguna de las fases. No hubo hallazgos viscerales o esqueléticos fetales relacionados con AZD1222.

### 4.7 Tolerancia local

La tolerancia local de AZD1222 se evaluó como parte del estudio de toxicidad de dosis repetidas en ratones (513351). No hubo eritema ni edema en los lugares de inyección después de la administración de

AZD1222 en cualquier ocasión de dosificación. La histopatología mostró que se observó un edema subcutáneo mínimo en los sitios de administración en animales machos y hembras tanto del grupo control. grupo y aquellos a los que se les administró AZD1222 y se consideró que estaba relacionado con la vía de administración. Se observó una inflamación mínima de células mononucleares o mixtas en el tejido subcutáneo y el músculo esquelético subyacente en los lugares de administración tanto en animales machos como en hembras. Este hallazgo fue de mayor incidencia en animales a los que se les administró AZD1222. En algunos animales se produjo una extensión de las células inflamatorias hacia la fascia y el tejido conectivo debajo del músculo esquelético en los lugares de administración. Esto dio como resultado que se observaran células inflamatorias alrededor del epineuro/perineuro de las muestras del nervio ciático. En la extremidad trasera, la inflamación alrededor del nervio ciático debido a la extensión local desde el lugar de la administración es un efecto bien reconocido ([Sellers et al 2020](#)). La tolerancia local también fue evaluado como parte de un estudio de toxicología GLP de dosis repetidas en ratones con la vacuna relacionada ChAdOx1 MERS (QS18DL). Se observaron cambios relacionados con el tratamiento con la vacuna ChAdOx1 MERS en los tejidos del lugar de la inyección intramuscular, el ganglio linfático lumbar derecho (ganglio linfático de drenaje) y el bazo de los ratones. El infiltrado de células inflamatorias observado en los tejidos de los lugares de inyección intramuscular (infiltrados de células inflamatorias linfocíticas/mononucleares) fue causado por la inyección intramuscular de la vacuna con un mayor desarrollo del centro germinal del ganglio linfático lumbar derecho causado por la estimulación inmune del ganglio linfático. drenaje de esta área y no se consideran adversos.

#### 4.8 Otros estudios de toxicidad

No se realizaron otros estudios de toxicidad con AZD1222.

## 5 RESUMEN INTEGRADO Y CONCLUSIONES

Se ha demostrado que AZD1222 es inmunogénico en modelos BALB/c, ratones CD-1, hurones, primates no humanos (NHP) y cerdos. Mientras que una dosis única de AZD1222 indujo respuestas de anticuerpos específicos de antígeno y de células T, una inmunización de refuerzo mejoró las respuestas de anticuerpos, particularmente en cerdos, con aumentos significativos en los títulos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 ([Graham et al 2020](#)). Se realizó una exposición al SARS-CoV-2 posterior a la vacunación en macacos rhesus para evaluar la protección y el potencial de ERD asociada a la vacuna. Una sola administración de AZD1222 redujo significativamente la carga viral en el líquido de lavado broncoalveolar y el tejido del tracto respiratorio de animales vacunados en comparación con los controles de vectores ([van Doremalen et al 2020](#)). Es importante destacar que no se observó evidencia de ERD después de la exposición al SARS-CoV-2 en macacos rhesus vacunados ([van Doremalen et al 2020](#)).

Anteriormente se realizaron estudios de biodistribución con vacunas ChAd similares (AdCh63 ME-TRAP y AdCh63 MSP-1) en ratones y no mostraron evidencia de replicación del virus o presencia de infección diseminada después de las inyecciones IM. Las directrices de la OMS sobre evaluación no clínica de vacunas establecen que normalmente no se necesitan estudios farmacocinéticos (p. ej., para determinar las concentraciones séricas o tisulares de los componentes de la vacuna) y que se deben realizar estudios específicos.

considerarse caso por caso (p. ej., cuando se utilizan nuevos adyuvantes o vías de administración alternativas).

Se llevó a cabo un estudio de biodistribución utilizando el vector ChAdOx1 con un inserto del virus de la hepatitis B (VHB) después de la inyección IM los días 1 y 28 en ratones. Este estudio muestra la distribución en algunas muestras de todos los tejidos los días 2 y 29. Los niveles más altos (copias/mg de muestra) se observaron en el sitio de administración (músculo esquelético), oscilando entre  $3 \times 10^8$  y  $9,97 \times 10^9$  copias/mg de muestra. . En la mayoría de las muestras de otros tejidos tomadas el día 56, los niveles estaban por debajo del nivel de cuantificación, lo que indica eliminación. AZD1222 se elabora utilizando una tecnología de plataforma utilizada para otras vacunas en investigación previamente estudiadas y está suficientemente caracterizada para utilizar datos toxicológicos con otras vacunas que utilizan la misma

plataforma (Desarrollo y licencia de vacunas para prevenir COVID-19, Guía de la FDA para la industria, junio de 2020 [FDA 2020](#)). Administración de un betacoronavirus relacionado (MERS-CoV)

La vacuna vectorizada ChAdOx1 que expresa la proteína S de longitud completa se asoció con cambios relacionados con el tratamiento en el ganglio linfático lumbar derecho, el bazo y el lugar de la inyección intramuscular. El espectro y la gravedad de los cambios fueron consistentes con la administración de una sustancia antigénica como ChAdOx1 MERS, que se consideró no adversa. Esto también fue cierto para vacunas ChAd similares con replicación defectuosa, ChAd OX1 NP+M1 y AdCh63 MSP-1.

En el estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria en ratones no hubo cambios en la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal o los parámetros respiratorios considerados relacionados con AZD1222. Las observaciones de Irwin Screen no mostraron efectos considerados relacionados con AZD1222.

En el estudio de toxicidad de dosis repetidas (una vez cada 3 semanas durante un período de 43 días) en ratones CD-1, AZD122 fue bien tolerado, con una temperatura corporal transitoriamente más alta en machos, disminuciones de monocitos en machos y hembras (consistente con la farmacología esperada). de AZD1222) y se observó un aumento de la globulina y una disminución de la albúmina y del cociente albúmina/globulina, compatibles con una respuesta de fase aguda. En todos los animales a los que se les administró AZD1222, se generaron anticuerpos contra la glicoproteína S y se mantuvieron durante los períodos de dosificación y recuperación en todos los animales. En animales AZD1222, se observaron pesos más altos del bazo, pero sin cambios macroscópicos o microscópicos correlacionados. Se observó inflamación no adversa de células mixtas y/o mononucleares en los tejidos subcutáneos y el músculo esquelético de los sitios de administración y el nervio ciático adyacente de los animales a los que se les administró AZD1222, lo cual fue consistente con los hallazgos anticipados después de la inyección intramuscular de vacunas.

En el estudio preliminar de DART en ratones, no se observaron efectos relacionados con AZD1222 en las madres en vida, incluido el lugar de la inyección, en la reproducción femenina, la supervivencia fetal o de las crías, y no se observaron hallazgos anormales de patología macroscópica en las crías ni en las madres en ninguna de las fases. No hubo hallazgos viscerales o esqueléticos fetales relacionados con AZD1222.

En conclusión, AZD1222 y vacunas ChAd similares son bien toleradas y no están asociadas con ningún efecto adverso en ratones. Además, vacunas ChAd similares no muestran evidencia de replicación o diseminación después de la inyección IM en ratones. AZD1222 es inmunogénico en modelos de ratones, hurones, NHP y cerdos que induce respuestas inmunes humorales y celulares. La vacunación con AZD1222 redujo significativamente la carga viral después de una exposición al SARS-CoV-2 en macacos rhesus sin evidencia de ERD.

## 6 REFERENCIAS

Acosta et al 2015

Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Breve historia y caracterización de la enfermedad por virus respiratorio sincitial mejorado. Clin Vaccine Immunol 2015;23(3):189-95 (CRA)

Arvin y otros 2020

Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C et al. Una perspectiva sobre la posible mejora dependiente de anticuerpos del SARS-CoV-2. Naturaleza. 2020;584(7821):353-63.

Castro y Clatworthy 2020

Castro-Dopico T, Clatworthy MR. Receptores IgG y Fcγ en inmunidad intestinal y inflamación. Inmunol frontal. 2019;10805.

Dahiya y otros 2020

Dahiya DS, Kichloo A, Albosta M, Pagad S, Wani F. Implicaciones gastrointestinales en COVID-19. J Investigag Med. 2020.

FDA 2020

Administración de Alimentos y Medicamentos. Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, Desarrollo y Licencia de Vacunas para Prevenir el COVID-19. <https://www.fda.gov/regulatoryinformation/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-preventcovid-19>

Graham y otros 2020

Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright, D, Ulaszewska M, et al. Evaluación de la inmunogenicidad de la vacunación de refuerzo con la vacuna candidata contra la COVID-19 con vector viral deficiente en replicación ChAdOx1 nCoV-19. BioRxiv 2020; Versión preimpresión 1:1-11

ICMRA 2020

Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos. Taller regulatorio global sobre el desarrollo de la vacuna COVID-19. Informe resumido.

[http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2020-03/First%20regulatory%20COVID-19%20workshop%20-%20meeting%20report\\_March%202020.pdf](http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2020-03/First%20regulatory%20COVID-19%20workshop%20-%20meeting%20report_March%202020.pdf)

Munster y otros 2020

Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, van Doremalen N, Pérez-Pérez L, Schulz J et al. Enfermedad respiratoria en macacos rhesus inoculados con SARS-CoV-2. *Naturaleza*. 2020;585(7824):268-72.

Vendedores y otros 2020

Vendedores RS, Nelson K, Bennet B, Wolf J, Tripathi N, Chamanza R et al. Puntos a considerar\* del Comité de Política Científica y Regulatoria: Enfoques para la realización e interpretación de estudios de seguridad de vacunas para patólogos clínicos y anatómicos. *Toxicol Pathol*. 2020;48(2):257-76.

van Doremalen et al 2020

van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR, et al. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 previene la neumonía por SARS-CoV-2 en macacos rhesus. *BioRxiv* 2020; Versión preimpresa 1:1-23

Villapol 2020

Villapol S. Síntomas gastrointestinales asociados con COVID-19: impacto en el microbioma intestinal. *Res. trad.* 2020;22657-69.

OMS 2005

OMS. (Organización Mundial de la Salud) Serie de Informes Técnicos de la OMS, No 927. Anexo 1. Directrices de la OMS sobre evaluación no clínica de vacunas. [https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical\\_evaluación/ANNE%201Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluación/ANNE%201Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1) Publicado en 2005. Consultado el 26 de mayo de 2020.

OMS 2013

OMS. (Organización Mundial de la Salud) Directrices sobre la evaluación no clínica de adyuvantes de vacunas y vacunas con adyuvantes. [https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS\\_Post\\_ECBS\\_edited\\_clean\\_Guidelines\\_NCE\\_Adjuvant\\_Final\\_17122013\\_WEB.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS_Post_ECBS_edited_clean_Guidelines_NCE_Adjuvant_Final_17122013_WEB.pdf?ua=1)

Yang y otros 2020

Yang L, Tu L. Implicaciones de las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19. *Lanceta Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):629-30.

Zhang y otros 2020

Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Rangarajan ES, Izard T et al. La mutación D614G en la proteína de pico del SARS-CoV-2 reduce la eliminación de S1 y aumenta la infectividad. *bioRxiv*. 2020.

2.4. Resumen no clínico  
AZD1222

AstraZeneca

Zhong y otros 2020

Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y et al. Lesión gastrointestinal y hepática asociada a COVID-19: características clínicas y mecanismos potenciales. Objetivo de transducción de señal Ther. 2020;5(1):256.

---

2.4. Descripción general no clínica

Sustancia farmacológica AZD1222

IDENTIFICACIÓN DEL ANGELO Documento ID-004493554

Fecha 26 de abril de 2021

---

---

2.4 Descripción general no clínica AZD1222

---

Este envío/documento contiene secretos comerciales e información comercial confidencial, cuya divulgación está prohibida sin previo aviso a AstraZeneca y la oportunidad de objetar.

## TABLA DE CONTENIDO

PAGINA DEL TITULO.....	1
TABLA DE CONTENIDO.....	2
1 RESUMEN DE LA ESTRATEGIA DE PRUEBAS NO CLÍNICAS .....	4
2 FARMACOLOGÍ A.....	9
2.1 Farmacodinamia primaria.....	9
2.2 Farmacodinamia secundaria.....	13
2.3 Farmacología de seguridad .....	13
2.4 Interacciones farmacodinámicas.....	13
3 FARMACOCINÉTICA.....	13
3.1 Absorción.....	13
3.2 Distribución.....	13
3.3 Metabolismo.....	14
3.4 Excreción .....	14
3.5 Interacciones farmacocinéticas entre medicamentos .....	14
3.6 Otros estudios farmacocinéticos .....	15
4 TOXICOLOGÍ A.....	15
4.1 TOXICIDAD DE DOSIS ÚNICA .....	15
4.2 TOXICIDAD POR DOSIS REPETIDAS.....	15
4.2.1 Un estudio de toxicidad intramuscular de AZD1222 con dosificación intermitente de 6 semanas en R ratones con una recuperación de 4 semanas .....	15
4.2.2 Estudios de toxicología de dosis repetidas con vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (AdCh63 y ChAdOx1) .....	17
4.3 Toxicocinética .....	18
4.4 Genotoxicidad (Mutagenicidad) .....	18
4.5 Carcinogenicidad.....	18
4.6 Toxicidad para el desarrollo y la reproducción .....	18
4.7 Tolerancia local.....	19
4.8 Otros estudios de toxicidad .....	19
5 RESUMEN INTEGRADO Y CONCLUSIONES .....	19
6 REFERENCIAS.....	21

## LISTA DE TABLAS

tabla 1	Lista de estudios no clínicos con AZD1222 .....	5
Tabla 2	Lista de estudios no clínicos con vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (AdCh63 y ChAdOx1) .....	8

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Efecto de la mutación D614G sobre la neutralización mediada por anticuerpos inducida por vacunas. ....10.....
----------	---

## 1 RESUMEN DE LA ESTRATEGIA DE PRUEBAS NO CLÍNICAS

AstraZeneca (el patrocinador) está desarrollando AZD1222 para la prevención de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19). AZD1222 es un adenovirus de chimpancé recombinante (ChAd) que expresa la glicoproteína de superficie de pico (S) del síndrome respiratorio severo-coronavirus-2 (SARS CoV-2). El desarrollo de AZD1222, anteriormente denominado ChAdOx1 nCoV-19, fue iniciado por la Universidad de Oxford y la posterior transferencia de las actividades de desarrollo al patrocinador.

AZD1222 es un vector ChAd recombinante con replicación defectuosa que expresa el SARS CoV-2 Glicoproteína de superficie S, impulsada por el promotor temprano inmediato principal del citomegalovirus humano que incluye el intrón A con una secuencia líder del activador del plasminógeno tisular humano (tPA) en el extremo N. La espiga (S) es una proteína transmembrana trimérica de tipo I ubicada en la superficie de la envoltura viral, que da lugar a protuberancias en forma de púas del virión SARS-CoV-2. Las subunidades de la proteína S son responsables de la unión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) al receptor celular a través del dominio de unión al receptor y de la fusión del virus y las membranas celulares, mediando así la entrada del SARS-CoV-2 en las células diana. La proteína S tiene un papel esencial en la entrada del virus y determina el tropismo tisular y celular, así como el rango de huéspedes. Las funciones del S en la unión al receptor y la fusión de membranas lo convierten en un objetivo deseable para el desarrollo de vacunas y antivirales. AZD1222 expresa una secuencia codificante con codones optimizados para la proteína S de la secuencia de acceso del genoma del SARS-CoV-2 MN908947.

La tecnología de la plataforma ChAdOx1, así como otras vacunas relacionadas con ChAd, se utilizaron para respaldar el primer estudio en humanos (FIH) y otros estudios clínicos iniciales AZD1222. Este enfoque de utilizar datos de la plataforma para respaldar un estudio clínico de la FIH es consistente con las opiniones expresadas por los reguladores globales en la Coalición Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos – Taller Regulador Global sobre el desarrollo de la vacuna COVID-19, 18 de marzo de 2020 (ICMRA 2020). Para respaldar el estudio FIH, se están realizando estudios de biodistribución con vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (AdCh63 ME TRAP y AdCh63 MSP-1) y estudios de toxicología con una vacuna vectorizada ChAdOx1 de betacoronavirus (MERS-CoV) relacionada que expresa la proteína S de longitud completa, así como se utilizaron otras vacunas relacionadas con ChAd (AdCh63 MSP-1, ChAd OX1 NP+M1) en ratones (Tabla 2).

Hasta la fecha, se han realizado estudios inmunológicos y de actividad biológica (incluida la vacunación de refuerzo) de AZD1222 en ratones, primates no humanos, hurones y cerdos (Tabla 1). También se llevó a cabo un estudio farmacológico de seguridad respiratoria y cardiovascular en ratones con AZD1222, junto con la evaluación de Irwin como parte del estudio de toxicidad de dosis repetidas.

Para respaldar la licencia, se realizaron estudios de biodistribución con AZD1222 IM (Tabla 1) o ChAdOx1 HBV IM (Tabla 2) y estudios de toxicología con AZD1222, que incluyeron una toxicidad de dosis repetidas de Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) y 2 GLP de desarrollo embrionario (EFD) estudios en ratones CD-1 (Tabla 1).

Todos los estudios fundamentales de seguridad no clínicos se realizaron en países miembros de la OCDE y de acuerdo con las directrices de prueba y los principios de buenas prácticas de laboratorio (GLP) de la OCDE, y de acuerdo con las directrices pertinentes de la Conferencia Internacional sobre Armonización.

tabla 1 Lista de estudios no clínicos con AZD1222

Estudiar (Número de informe o publicación)	Especies	Dosis y vía de administración.	Patrocinador / Prueba Instalación	BPL S/N
Farmacología primaria				
Efecto de la mutación D614G en Proteína de pico del SARS-CoV-2 en AZD1222 (20-01700)	in vitro	N / A	Universidad Jenner de Oxford/CSIRO Salud y Bioseguridad, Australia	norte
Inmunogenicidad murina (van Doremalen et al 2020)	Balb/C y CD-1 ratones	Dosis única, IM 6 x 10 <sup>9</sup> vp AZD1222 o Control - ChAdOx1 GFP	Instituto Jenner Universidad de Oxford, Reino Unido / NIH, MT, EE. UU.	norte
Inmunogenicidad murina (Graham et al 2020)	Balb/C y CD-1 ratones	Día 0 y 28 o 28 únicamente <small>mensajería instantánea, 6,02 x 10<sup>9</sup> vp</small> AZD1222	Instituto Jenner – Universidad de Oxford / Instituto Pirbright, <small>Reino Unido</small>	norte
Eficacia e inmunogenicidad de primates no humanos (van Doremalen et al, 2020)	macacos rhesus	Día -56 y -28 o -28 solo antes del desafío, IM 2,5 x 10 <sup>10</sup> vp AZD1222 o Control - ChAdOx1 GFP	Instituto Jenner Universidad de Oxford, Reino Unido / NIH, EE. UU.	norte
Eficacia de ChAdOx1 nCoV-19 Contra el coronavirus Infección en Rhesus macacos (6284)	macacos rhesus	Dosis única, día -27 antes de la provocación, IM 2,5 x 10 <sup>10</sup> vp AZD1222, o Control – PBS	Instituto Jenner Universidad de Oxford / Salud pública Inglaterra, Portón <small>Abajo, Reino Unido</small>	norte
Evaluación de la eficacia de Vacuna SARS-CoV-2 Candidatos en el Hurón Modelo (20-01125)	Hurón	Día -56 y -28 o -28 solo antes del desafío, IM, IN 2,5 x 10 <sup>10</sup> vp AZD1222, o Control – PBS	Universidad Jenner de Oxford/CSIRO Salud y Bioseguridad, Australia	norte

tabla 1 Lista de estudios no clínicos con AZD1222

Estudiar (Número de informe o publicación)	Especies	Dosis y vía de administración.	Patrocinador / Prueba Instalación	BPL S/N
Eficacia de ChAdOx1 nCoV-19 Contra el coronavirus Infección en hurones (6285)	Hurón	Día -56 y -28 o -28 solo antes del desafío, IM 2,5 x 10 <sup>10</sup> vp AZD1222, o Control - ChAdOx1 GFP o Día -14, IM, SARS CoV-2 inactivado con formalina	Instituto Jenner Universidad de Oxford / Salud pública Inglaterra, Portón Abajo, Reino Unido	norte
Inmunogenicidad porcina (ar001111 / <a href="#">Graham et al 2020</a> )	Blanco- Cerdos cruzados Landrace-Hampshire	Día 0 y 28, IM 5,12 x 10 <sup>10</sup> vp AZD1222	Instituto Jenner Universidad de Oxford / Instituto Pirbright, <small>Reino Unido</small>	norte
ChAdOx1-nCoV19 ensayo de inmunopotencia (INT-ChadOx1 nCov19-POT004)	Balb/C y CD-1 ratones	5 x 10 <sup>9</sup> vp AZD1222	Instituto Jenner – Universidad de Oxford, <small>Reino Unido</small>	norte
Farmacología de seguridad				
cardiovasculares y Evaluación respiratoria Después de intramuscular Administración a ratones macho (617078)	ratones CD-1	<small>Día 4, mensajería instantánea</small> 2,59 x 10 <sup>10</sup> vp AZD1222 o IP, 1 mg/kg, salbutamol (0,9 % p/v de cloruro de sodio) y Día 1, IM, buffer A438,	AstraZeneca / Carlos Laboratorios fluviales <small>Ltd, Reino Unido</small>	Y
Distribución				
AZD1222 (ChAdOx1-nCovd-19): una dosis única Vacuna intramuscular Estudio de Biodistribución en el Ratón (514559)	ratones CD-1	Dosis única, IM 3,7 x 10 <sup>10</sup> vp AZD1222,	AstraZeneca / Carlos Laboratorios fluviales <small>Ltd, Reino Unido</small>	Y
Toxicología de dosis repetidas				
AZD1222 (ChAdOx1-nCovd-19): A 6 semanas Dosificación intermitente Vacuna intramuscular Estudio de toxicidad en ratones con recuperación de 4 semanas (513351)	ratones CD-1	Días 1, 22 y 43, IM 3,7 x 10 <sup>10</sup> vp. AZD1222	AstraZeneca / Carlos Laboratorios fluviales <small>Ltd, Reino Unido</small>	Y

tabla 1 Lista de estudios no clínicos con AZD1222

Estudiar (Número de informe o publicación)	Especies	Dosis y vía de administración.	Patrocinador / Prueba Instalación	BPL S/N
Toxicología del desarrollo y la reproducción				
ChAdOx1-nCovd19: A Intramuscular preliminar Vacuna inyectable Desarrollo y Estudio Reproductivo en Ratones hembra CD-1 (490838)	ratones CD-1	Día 1 (13 días antes del emparejamiento para el apareamiento) y GD 6 a animales en fase EFD y en GD 6 y GD 15 a animales en fase de camada, IM 2,59 x 1010 vp AZD1222 o Control – búfer A438	AstraZeneca / Carlos Laboratorios fluviales Ltd, Reino Unido	Y
AZD1222 (ChAdOx1 - nCovd19): una vía intramuscular Desarrollo de vacunas y Estudio Reproductivo en Ratones hembra CD-1 (490843)	ratones CD-1	Día 1 (13 días antes del emparejamiento para el apareamiento) y GD 6 para animales en fase EFD y en GD 6 y Charles GD 15 para animales en fase de cría, IM 3,71 x 1010 vp AZD1222 o Controlb	AstraZeneca/ Laboratorios fluviales Ltd, Reino Unido	Y

CSIRO = Organización de Investigación Científica e Industrial de la Commonwealth, Geelong, Australia; DFE = desarrollo embriofetal; DG = día de gestación; IM = intramuscular; IN = intranasal; NIH = Instituto Nacional de Salud

a Vehículo AZD1222 (histidina 10 mM, sacarosa 7,5 % [v/p], cloruro de sodio 35 mM, cloruro de magnesio 1 mM, polisorbato-80 0,1 % [v/p], EDTA 0,1 mM y etanol 0,5 % [v/p] , pH 6,6)

**Tabla 2** Lista de estudios no clínicos con ChAd con replicación defectuosa similar Vacunas (AdCh63 y ChAdOx1)

Estudiar (Numero de reporte)	Especies	Dosis y vía de administración.	BPL fuente	S/N
AdCh63 MSP-1 y MVA MSP-1 Estudio de distribución de tejidos por intra-Administración muscular a ratones (Reporte UNO0014/RMBIODIST-001)	Balb/C ratones	<small>Día 1, mensajería instantánea</small> 1,11 × 1010 vp AdCh63 MSP-1 1,04 × 108 ufp MVA MSP-1	Instituto Jenner - Universidad de Oxford / Vida de Huntingdon Ciencias,a <small>Reino Unido</small>	yb
Distribución de tejidos AdCh63ME-TRAP Estudio por administración intradérmica A los ratones (UNO0009/MAB-001)	Balb/C ratones	<small>Día 1, identificación</small> 3,3 × 109 vp.	Instituto Jenner - Universidad de Oxford / Vida de Huntingdon Ciencias,a <small>Reino Unido</small>	yb
ChAdOx-1 VHB y MVA-VHB Estudio de biodistribución en ratones BALB/c con evaluación de excreción (0841MV38.001)	Balb/C ratones	Días 1 y 28, IM 2,4 x 1010 vp ChAdOx-1-HBV 6,1 x 107 ufp MVA-VHB	Instituto Jenner - Universidad de Oxford/Calvert laboratorios, EE.UU	Y
Vacuna ChAdOx1 Chik o ChAdOx1 MERS: Estudio de toxicidad realizado por Administración intramuscular a Ratones (QS18DL)	Balb/C ratones	Día 1 y 15, IM 1 × 1010 vp	Instituto Jenner - Universidad de Oxford / Envigo CRS limitada <small>Reino Unido</small>	Y
ChAd OX1 NP+M1 y MVA NP+M1: Estudio de Toxicidad por Intramuscular Administración a ratones (XMM0003)	Balb/C ratones	<small>Día 1, mensajería instantánea</small> ChAd OX1 NP+M1 1 x 1010 vp. y <small>Día 15, mensajería instantánea</small> MVA NP+M1 1,5 x 107 ufp	Instituto Jenner - Universidad de Oxford / Vida de Huntingdon Ciencias,a <small>Reino Unido</small>	Y

Tabla 2 Lista de estudios no clínicos con ChAd con replicación defectuosa similar Vacunas (AdCh63 y ChAdOx1)

Estudiar (Numero de reporte)	Especies	Dosis y vía de administración.	BPL fuente	S/N
Toxicidad en ratones AdCh63 MSP-1 y MVA MSP-1 o una combinación de AdCh63 ME-TRAP y MVA ME-TRAMPA (UNO0013)	Balb/C ratones	<p><small>Día 1, mensajería instantánea</small> AdCh63 MSP-1 1,11 × 10<sup>10</sup> vp</p> <p><small>Día 15, mensajería instantánea</small> MVA MSP -1 10,4 × 10<sup>7</sup> ufp</p> <p>Día 1 y 15, IM AdCh63ME-TRAP/ MVA ME TRAMPA 0,78 × 10<sup>10</sup> vp / 6,85 × 10<sup>7</sup> ufp</p>	<p>Instituto Jenner - Universidad de Oxford / Vida de Huntingdon Ciencias,a</p> <p><small>Reino Unido</small></p>	Y

<sup>a</sup> Actualmente Covance CRS Ltd.

<sup>b</sup> Fase de la vida realizada según GLP; fase de biodistribución (RBIODIST-001 o MAB-001) no realizada según GLP

## 2 FARMACOLOGÍA

### 2.1 Farmacodinamia primaria

Se realizaron estudios de inmunogenicidad en modelos animales que respondían a AZD1222 para evaluar las propiedades inmunológicas de esta vacuna candidata contra la COVID-19 para respaldar los ensayos clínicos de la FIH.

Se ha demostrado que AZD1222 es inmunogénico en modelos BALB/c, ratones CD-1, hurones, primates no humanos (NHP) y cerdos. Estos estudios incluyeron la evaluación de respuestas inmunes humorales, celulares y funcionales.

Mientras que una dosis única de AZD1222 indujo respuestas de anticuerpos específicos de antígeno y de células T, una inmunización de refuerzo mejoró las respuestas de anticuerpos, particularmente en cerdos, con aumentos significativos en los títulos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2.

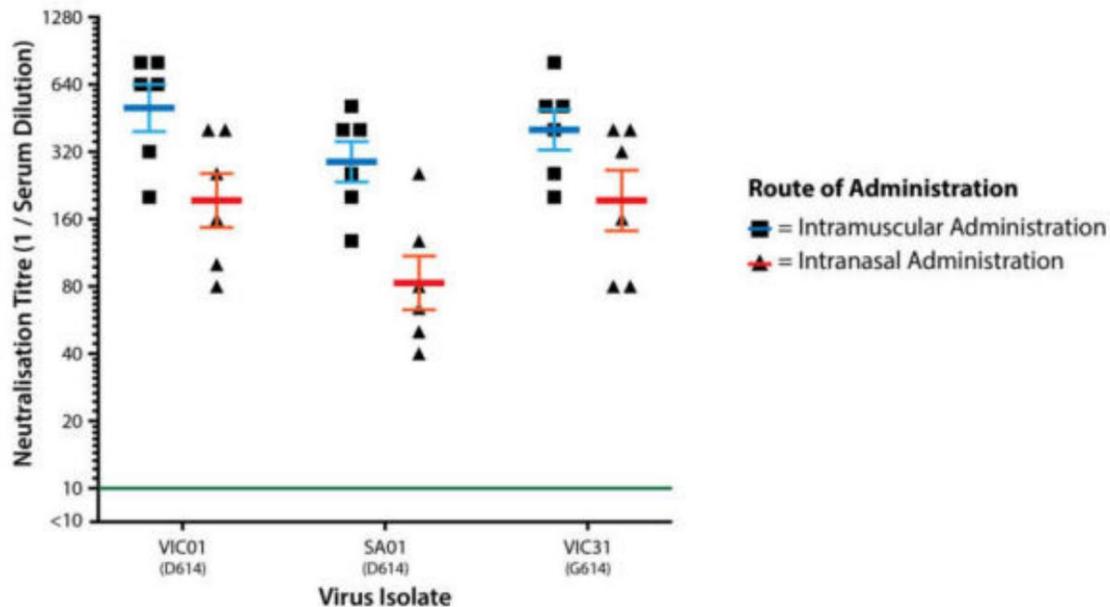
(Graham et al 2020). Se realizó una exposición al SARS-CoV-2 posterior a la vacunación en macacos rhesus para evaluar la protección y el potencial de enfermedad respiratoria mejorada (ERD) asociada a la vacuna. Una sola administración de AZD1222 redujo significativamente la carga viral en el líquido de lavado broncoalveolar y el tejido del tracto respiratorio de animales vacunados en comparación con los controles de vectores (van Doremalen et al 2020). Es importante destacar que no se observó evidencia de ERD después de la exposición al SARS-CoV-2 en macacos rhesus vacunados (van Doremalen et al 2020).

Las mutaciones se están produciendo de forma natural dentro del genoma del SARS-CoV-2. La mayoría de las vacunas en desarrollo se basan en la inducción de respuestas inmunes hacia la proteína Spike (S), la principal proteína de la superficie del virus. La prevalencia de una mutación D614G en S está aumentando entre los secuenciados

virus a nivel mundial. Se cree que la mutación aumenta la infectividad del virus al reducir la eliminación de S1, lo que aumenta la infección (Zhang et al 2020). En el estudio 20-01700 se evaluó el efecto de la mutación D614G sobre la eficacia de la neutralización del virus tras la vacunación de hurones con AZD1222 (Figura 1). Se obtuvo de VIDRL un nuevo aislado australiano que contiene la mutación D614G (VIC31). Se utilizaron tres aislados para los ensayos de neutralización del virus: SA01: tiene una secuencia de aminoácidos idéntica en S a Wuhan-Hu-1. VIC01:S se diferencia de SA01 por una mutación Ser247Arg. VIC31:S se diferencia de SA01 por la mutación Asp614Gly.

En general, no hubo efectos significativos de la mutación D614G en la proteína Spike del SARS-CoV-2 sobre la neutralización relativa de las variantes D614 y G614 con muestras de suero recolectadas de hurones que habían recibido administraciones de refuerzo de AZD1222. Por lo tanto, los estudios de exposición a animales presentados son relevantes para las cepas que circulan en la población humana.

Figura 1 Efecto de la mutación D614G sobre la neutralización mediada por anticuerpos inducida por vacunas.



Títulos neutralizantes medios (calculados a partir de valores log<sub>2</sub>) de tres aislados australianos de SARS-CoV-2 circulantes.

Títulos de neutralización de muestras de suero recolectadas después de la vacunación de refuerzo con AZD1222 en hurones, administrada por dos vías (intramuscular e intranasal). Las líneas horizontales en negrita representan el título medio general de la combinación de ruta de vacunación/aislado y las barras de incertidumbre representan el error estándar de la media (SEM).

Las marcas cuadradas y triangulares representan títulos medios de los títulos por triplicado para cada combinación de muestra de suero/aislado.

#### ARN viral en el tracto gastrointestinal

En el estudio de farmacología del NHP ([van Doremalen et al 2020](#)), hubo un hallazgo inesperado de ARN viral en tejidos del tracto gastrointestinal (GI) 7 días después de la exposición en animales inmunizados, pero no en animales de control. La carga de ARN viral en los tejidos intestinales de los animales vacunados con refuerzo primario fue mayor que los niveles medidos en los animales de control y vacunados solo con refuerzo a los 7 días después de la exposición y se asoció con la detección de ARN viral. Sin embargo, no se observó infección del tejido intestinal mediante inmunohistoquímica, ni pudimos detectar virus infecciosos en el tejido intestinal. Dado que los anticuerpos específicos de picos aumentaron significativamente después de la segunda inmunización (prueba de Wilcoxon de rango con signo de dos colas), una mayor carga de ARN viral intestinal en animales con refuerzo primario puede correlacionarse con una mayor eliminación intestinal y retención de virus opsonizados después de la exposición. FcRn permite la entrada y recuperación de IgG desde la luz intestinal durante la salud y la enfermedad. Este transporte bidireccional permite la secreción de IgG hacia la luz, la posterior captación de bacterias y virus opsonizados ([Castro y Clatworthy 2020](#)). Como se informó anteriormente, el antígeno del SARS-CoV-2 se puede detectar en linfocitos y macrófagos de la lámina propia del tracto intestinal de animales de control ([Munster et al 2020](#)). Esto puede indicar una mayor proporción de células plasmáticas que secretan IgA2 en la lámina propia del intestino de los animales vacunados con refuerzo primario y la captura del virus SARS-CoV-2. Si bien el virus SARS-CoV-2 puede llegar a la luz gástrica, estaría sujeto al efecto adverso del ambiente ácido del estómago que afectaría significativamente a la viabilidad.

Sin embargo, el SARS-CoV-2 puede provocar síntomas gastrointestinales, como pérdida de apetito, vómitos, diarrea o dolor abdominal durante las primeras fases de la enfermedad ([Villapol 2020](#)). Se ha informado en algunos pacientes que, aunque el SARS-CoV-2 se ha eliminado en el tracto respiratorio, el virus continúa replicándose en el tracto gastrointestinal y podría eliminarse en las heces ([Yang et al 2020](#)). Actualmente, aún no se comprende completamente el mecanismo exacto de la interacción del SARS-CoV-2 con el tracto gastrointestinal. Sin embargo, el SARS-CoV-2 muestra una alta afinidad por los receptores ACE2, lo que hace que los sitios de alta expresión del receptor ACE2, como los pulmones y el tracto gastrointestinal es el principal objetivo de la infección ([Dahiya et al 2020](#)). Por lo tanto, es posible que los síntomas gastrointestinales del COVID-19 sean causados de alguna manera por el ataque directo del SARS-CoV-2 al tracto gastrointestinal ([Zhong et al 2020](#)). Si las cargas de ARN viral más altas en los tejidos intestinales de los animales vacunados con refuerzo primario se asocian con una replicación continua, entonces no se asoció con ningún signo de lesión o infección.

#### Histopatología pulmonar

En macacos rhesus, 3 de 6 animales de control desarrollaron algún grado de neumonía intersticial viral después de la exposición al SARS-CoV-2. Las lesiones estaban ampliamente separadas y se caracterizaban por un engrosamiento del tabique alveolar. Los alvéolos contenían una pequeña cantidad de macrófagos pulmonares y rara vez edema. Se observó hiperplasia de neumocitos tipo II. No se observaron lesiones histológicas en los pulmones de los vacunados.

En comparación, la mayoría de los hallazgos histopatológicos realizados en los pulmones de hurones después de la exposición al SARS-CoV-2 fueron, como mucho, modestos. En el grupo de control 3a que recibió una preparación con el vector ChAdOx1 que expresa la proteína verde fluorescente (GFP), un hurón mostró lesiones leves compatibles con bronquiolitis aguda y los otros animales fueron similares al grupo 1 preparado con AZD1222. Solo se observaron focos leves de células inflamatorias y no se observaron lesiones en el grupo 1. En el grupo 2 que recibió una preparación y un refuerzo con AZD1222, también se detectaron células inflamatorias en los pulmones. Es probable que estos cambios estén asociados con una respuesta inmune al desafío, como también se observaron en los controles. En el grupo 4 inmunizado con SARS CoV-2 inactivado, se observaron lesiones leves a moderadas en los pulmones con células inflamatorias y manguitos perivasculares el día 7 después de la exposición, potencialmente indicativas de una enfermedad respiratoria mejorada. En un segundo estudio con hurones, no se observaron cambios histológicos pulmonares significativos en ninguno de los animales examinados.

La enfermedad respiratoria mejorada (ERD) puede resultar de la inmunización con antígeno que no se procesa en el citoplasma, lo que resulta en una respuesta de anticuerpos no protectora y preparación de T auxiliares CD4+ en ausencia de linfocitos T citotóxicos antivirales. Este tipo de respuesta a la vacuna puede provocar una respuesta patógena de memoria Th2 con depósito de eosinófilos y complejos inmunes en los pulmones después de una infección respiratoria. Por ejemplo, los bebés y niños pequeños inmunizados con una vacuna de virus inactivado con formalina contra el virus respiratorio sincitial (VRS) experimentaron una forma mejorada de enfermedad por VRS caracterizada por fiebre alta, sibilancias y bronconeumonía cuando se infectaron con el virus de tipo salvaje en la comunidad ( Acosta [et al 2015](#)). No se espera que AZD1222 cause ERD porque los antígenos se expresan intracelularmente, generando respuestas de anticuerpos protectores y células T citotóxicas antivirales.

En el estudio de van Doremalen et al, se observó una carga viral significativamente reducida en el líquido de lavado broncoalveolar y el tejido del tracto respiratorio inferior de macacos rhesus vacunados desafiados con SARS-CoV-2 sin neumonía en comparación con los animales de control. No se encontró evidencia de enfermedad inmunopotenciada después de la exposición viral en animales vacunados infectados con SARS-CoV-2 en términos de mayor gravedad de la infección viral. En la actualidad, no se conocen hallazgos clínicos, ensayos inmunológicos o biomarcadores que puedan diferenciar cualquier infección viral grave de una enfermedad potenciada por el sistema inmunológico, ya sea midiendo anticuerpos, células T o respuestas intrínsecas del huésped (Arvin et al 2020) . Se requieren estudios en humanos cuidadosamente controlados de tamaño suficiente para permitir la detección de una mayor frecuencia de casos graves en cohortes vacunadas en comparación con el grupo de control para determinar si las respuestas antivirales del huésped pueden volverse dañinas en los humanos.

En conclusión, el macaco rhesus es más predictivo que el hurón de los cambios histológicos pulmonares y la capacidad de la inmunización con AZD1222 para mitigarlos después del desafío con SAR-CoV-2. No se observó ningún aumento de la enfermedad respiratoria después de la exposición en animales inmunizados con AZD1222.

## 2.2 Farmacodinamia secundaria

No se han realizado estudios farmacodinámicos secundarios con AZD1222.

## 2.3 Farmacología de seguridad

En un estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria en ratones, a un grupo de 8 ratones macho CD-1 se les administró mediante inyección IM el elemento de control AZD1222 (tampón A438) el día 1 y AZD1222 (dosis de 2,59 x 1010 vp) el día 4 (617078).

No hubo cambios en la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal o los parámetros respiratorios considerados relacionados con AZD1222. El nivel sin efecto observado (NOEL) para la evaluación cardiovascular y respiratoria fue una dosis de AZD1222 de 2,59 x 1010 vp.

Las observaciones de Irwin Screen (parámetros autonómicos, neuromusculares, sensoriomotores y conductuales) y los efectos sobre la temperatura corporal y el tamaño de la pupila se realizaron en el estudio de toxicidad IM de dosis repetidas (513351) en ratones CD-1 machos y hembras los días 8 y 29 después de la administración de AZD1222 a 3,7 x 1010 vp los días 1 y 22. No hubo efectos sobre la temperatura corporal ni sobre la pupila. tamaño o observaciones de la pantalla Irwin consideradas relacionadas con AZD1222. El NOEL para Irwin La fase de pantalla fue de 3,7 x 1010.

## 2.4 Interacciones farmacodinámicas entre medicamentos

No se han realizado estudios de interacción farmacodinámica con AZD1222.

# 3 FARMACOCINÉTICA

## 3.1 Absorción

Generalmente no se necesitan evaluaciones de estudios de absorción para las vacunas. Las directrices de la OMS sobre evaluación no clínica de vacunas ([OMS 2005](#)) y adyuvantes de vacunas y vacunas con adyuvantes ([OMS 2013](#)), las evaluaciones tradicionales de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) generalmente no son necesarias para las vacunas. Los problemas de seguridad asociados con las vacunas generalmente no están relacionados con la farmacocinética, sino con la posible inducción de respuestas inmunes.

## 3.2 Distribución

Por lo general, no se necesitan estudios de distribución de las vacunas. Las directrices de la OMS sobre evaluación no clínica de vacunas ([OMS 2005](#)) y adyuvantes de vacunas y vacunas con adyuvantes ([OMS 2013](#)) establecen que las evaluaciones ADME tradicionales generalmente no son necesarias para las vacunas. Los problemas de seguridad asociados con las vacunas generalmente no están relacionados con la farmacocinética, sino con la posible inducción de una respuesta inmune.

En un estudio de biodistribución de AZD1222 en ratones, no hubo biodistribución en muestras de sangre y heces con la excepción de una señal baja de 2 muestras de sangre y 1 de heces el día 2. Ambas muestras de sangre tenían señales por debajo del límite de cuantificación (<LLOQ) y el La muestra de heces arrojó una señal baja de  $1,30 \times 10^3$  copias/ $\mu\text{g}$  de ADN (LLOQ fue de 50 copias/reacción Q-PCR). En los tejidos, el ADN del vector AZD1222 mostró biodistribución en los sitios de administración intramuscular, nervio ciático, médula ósea, hígado, pulmón y bazo. Los niveles más altos de ADN del vector AZD1222 (103 a 107 copias/ $\mu\text{g}$  de ADN) se observaron en los sitios de administración intramuscular y el nervio ciático (muy cerca de los sitios de administración) el día 2. Los niveles más bajos de ADN del vector AZD1222 (<LLOQ a 104 copias / $\mu\text{g}$  de ADN) se observaron en médula ósea, hígado, bazo y pulmón, el día 2. Los niveles de AZD1222 y el número de tejidos con niveles detectables de ADN del vector AZD1222 disminuyeron del día 2 al 29, lo que indica eliminación.

Se realizó un estudio de biodistribución y eliminación utilizando el vector ChAdOx1 con un inserto del virus de la hepatitis B (VHB) después de la inyección IM los días 1 y 28 en ratones (0841MV38.001).

La distribución a algunas muestras de todos los tejidos se observó el día 2 y el día 29. Los niveles más altos (copias/mg de muestra) se observaron en el sitio de administración (músculo esquelético), oscilando entre  $3 \times 10^8$  y  $9,97 \times 10^9$  copias/mg de muestra . . En la mayoría de las muestras de otros tejidos tomadas el día 56, los niveles estaban por debajo del nivel de cuantificación, lo que indica eliminación. Se observaron niveles bajos en 1 muestra (de 6) para cada uno de corazón e hígado, 1 de 3 para ovario y testículos, y 3 de 6 muestras de ganglios linfáticos en este momento.

Anteriormente se realizaron estudios de biodistribución con vacunas ChAd similares (AdCh63 ME-TRAP y AdCh63 MSP-1) en ratones y no mostraron evidencia de replicación del virus o presencia de virus infeccioso diseminado después de las inyecciones IM.

### 3.3 Metabolismo

No se han realizado estudios de metabolismo con AZD1222. La consecuencia esperada de El metabolismo de las vacunas derivadas de la biotecnología es la degradación a pequeños péptidos y aminoácidos individuales. Por lo tanto, las vías metabólicas son generalmente conocidas.

### 3.4 Excreción

No se han realizado estudios de excreción con AZD1222. No se espera excreción de virus con AZD1222 ya que es un vector de vacuna que no se replica. Eliminación de ChAdOx1 VHB en ratones Después de la administración IM de los días 1 y 28, se han evaluado. Se extrajo ADN de heces de ratón y muestras de orina recolectadas fueron todas negativas, lo que sugiere que no se había producido desprendimiento en estas matrices en los momentos en que se tomaron las muestras.

### 3.5 Interacciones farmacocinéticas entre medicamentos

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética con AZD1222.

### 3.6 Otros estudios farmacocinéticos

No se han realizado otros estudios farmacocinéticos con AZD1222.

## 4 TOXICOLOGÍA

### 4.1 TOXICIDAD DE DOSIS ÚNICA

No se han realizado estudios de toxicidad de dosis única con AZD1222.

### 4.2 TOXICIDAD POR DOSIS REPETIDA

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad de GLP con dosis repetidas de 6 semanas de duración con AZD1222 en ratones.

Como la tecnología de plataforma ChAdOx1 utilizada para AZD1222 está bien caracterizada, los datos toxicológicos de la vacuna ChAdOx1 MERS-CoV que expresa la proteína Spike de longitud completa en ratones (Informe QS18DL) se utilizaron para respaldar los primeros ensayos clínicos en humanos (FIH) para AZD1222 (International Coalición de autoridades reguladoras de medicamentos – Taller regulatorio global sobre el desarrollo de la vacuna COVID-19, 18 de marzo de 2020 [ICMRA 2020]). Además, la toxicología

También se analizan estudios sobre vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (ChAd OX1 NP+M1 y AdCh63 MSP-1).

En el momento de la selección de especies toxicológicas, el patrocinador solo disponía de datos de inmunogenicidad de ChAdOx1 para ratones y macacos rhesus. Posteriormente se pusieron a disposición datos de inmunogenicidad de cerdos y hurones. Dado que tanto el ratón como el NHP provocan respuestas inmunes apropiadas al AZD1222 y considerando la necesidad de acelerar las pruebas de toxicidad, se seleccionó el ratón como especie toxicológica dada la urgencia de la pandemia en curso, el mayor tiempo de preparación para los estudios de toxicidad del NHP y el estudio de toxicidad reproductiva más prolongado. requisitos. Por consideraciones de dosificación, se seleccionó la cepa de ratón CD-1 debido a su mayor tamaño en comparación con la cepa de ratón Balb/c.

#### 4.2.1 Un estudio de toxicidad de AZD1222 intramuscular con dosificación intermitente de 6 semanas de duración en ratones con una recuperación de 4 semanas

El objetivo de este estudio fue determinar la toxicidad potencial de AZD1222 (virus total dosis de partículas de  $3,7 \times 10^{10}$ ) cuando se administra mediante inyección intramuscular de forma intermitente (los días 1, 22 y 43) a ratones, con un período de recuperación de 28 días para evaluar la potencial reversibilidad de cualquier hallazgo (513351). Además, se evaluó la inmunogenicidad. Las necropsias programadas fueron realizado al final del período de tratamiento de 6 semanas (día 45) o al final del período de tratamiento de 28 días período de recuperación.

En este estudio se evaluaron los siguientes parámetros y puntos finales: signos clínicos, temperatura corporal, peso corporal, aumento de peso corporal, consumo de alimentos, puntuación dérmica, Irwin

observaciones de pantalla, parámetros de patología clínica (hematología y química plasmática), inmunogenicidad, hallazgos de necropsia macroscópica, pesos de órganos y exámenes histopatológicos.

En comparación con los controles y los datos previos al estudio, se observó una temperatura corporal ligeramente más alta en los machos tratados con AZD1222, especialmente en el día 22, 4 horas después de la dosis (rango 36,2-39,5 °C en comparación con 36,2-38,7 °C en los controles), pero fue comparable a controles a las 24 horas después de la dosis. No se registraron cambios en la temperatura corporal relacionados con AZD1222 en los machos, como parte de las observaciones de Irwin.

En los animales a los que se les administró AZD1222, hubo una leve disminución de los monocitos el día 45, lo que fue consistente con la farmacología esperada después de la inmunización. Además, la globulina fue levemente más alta y la albúmina y la relación albúmina/globulina fueron de mínima a levemente más bajas, lo que fue consistente con una respuesta de fase aguda. Después del período de recuperación, la globulina permaneció ligeramente más alta y la relación albúmina/globulina permaneció ligeramente más baja en las mujeres tratadas con AZD1222; los demás cambios se revirtieron.

Todas las muestras recolectadas de animales durante la fase de pretratamiento antes de la inmunización estaban por debajo del límite de cuantificación (BLQ) para el ensayo (BLQ; 0,250 AU/mL) y se consideraron seronegativas. Las muestras recolectadas indican que todos los animales desarrollaron una respuesta de anticuerpos a Glicoproteína S después de una administración única de AZD1222 el día 1 y la mayoría de los animales mostraron un marcado aumento en el nivel de respuesta de anticuerpos después de una segunda administración de AZD1222 el día 22. El día 74, se observó un aumento adicional en la respuesta de anticuerpos o el mantenimiento de la respuesta observado en todos los animales después de una tercera administración de AZD1222.

En el examen histopatológico de los principales animales del estudio, se observó inflamación de células mononucleares y/o mixtas en el tejido subcutáneo y el músculo esquelético subyacente en los sitios de control y de administración de AZD1222. Este hallazgo fue de mayor incidencia en animales a los que se les administró AZD1222. En algunos animales hubo una extensión de las células inflamatorias hacia la fascia y el tejido conectivo debajo del músculo esquelético en los lugares de administración, que se extendió hasta rodear el nervio ciático. Las células inflamatorias no se extendieron al endoneuro del nervio ciático y no se encontraron hallazgos en los axones subyacentes, que parecían histológicamente normales. No se observaron células inflamatorias en las raíces nerviosas contenidas dentro de las secciones de la médula espinal lumbar, lo que confirma que las células inflamatorias epineurales/perineuriales observadas en las muestras del nervio ciático resultaron de una extensión de la inflamación desde el sitio de inyección adyacente. No hubo hallazgos en los sitios de administración ni en los nervios ciáticos al final del período de recuperación, lo que indica una recuperación completa de la inflamación relacionada con AZD1222.

En conclusión, la administración de AZD1222 a ratones CD-1 (dosis total de partículas virales de 3,7 x 1010) mediante inyección intramuscular en 3 ocasiones (una vez cada 3 semanas) durante un período de 43 días fue bien tolerado, con una temperatura corporal transitoriamente más alta en los machos, disminuciones en

monocitos en machos y hembras (consistente con la farmacología esperada de AZD1222) y se observó un aumento de la globulina y una disminución de la albúmina y de la relación albúmina/globulina, consistente con una respuesta de fase aguda.

En todos los animales a los que se les administró AZD1222, se generaron anticuerpos contra la glicoproteína S y se mantuvieron durante los períodos de dosificación y recuperación en todos los animales.

En animales AZD1222, se observaron pesos más altos del bazo, pero sin cambios macroscópicos o microscópicos correlacionados. Se observó inflamación no adversa de células mixtas y/o mononucleares en los tejidos subcutáneos y el músculo esquelético de los sitios de administración y el nervio ciático adyacente de los animales a los que se les administró AZD1222, lo cual fue consistente con los hallazgos anticipados después de la inyección intramuscular de vacunas.

#### 4.2.2 Estudios de toxicología de dosis repetidas con replicación defectuosa similar Vacunas ChAd (AdCh63 y ChAdOx1)

A continuación se proporciona un breve resumen de los hallazgos clave del estudio de toxicología de la vacuna ChAdOx1 MERS en ratones.

- Se observaron cambios en los lugares de inyección intramuscular (infiltrados de células inflamatorias) en la mayoría de las mujeres y en varios hombres.
- Los cambios histopatológicos en el bazo (aumento del desarrollo del centro germinal) se correlacionan con un aumento del peso del bazo en las mujeres. Centro germinal aumentado  
En la mayoría de los animales tratados se observó el desarrollo de los ganglios linfáticos lumbares derechos (nódulo linfático de drenaje), correlacionado macroscópicamente con el agrandamiento.  
Se observaron números de glóbulos blancos circulantes ligeramente mayores.
- Al final del tratamiento del estudio hubo un aumento de peso corporal ligeramente inferior al del control para los hombres y mujeres tratados. En el caso de los machos, esto se debió principalmente a ganancias de peso ligeramente inferiores a las del control durante los días 15 a 18; sin embargo, en el caso de las hembras, esto se debió principalmente a pequeñas pérdidas de peso durante este período. Los ratones recibieron la dosis los días 1 y 15, y se realizó la necropsia el día 28.
- Se observó un peso medio del hígado del grupo ligeramente más bajo para hombres y mujeres (control de 0,92X y 0,90X), una concentración de fósforo más alta para las mujeres (control de 1,2X) o una concentración de triglicéridos más baja para hombres y mujeres (0,56X y 0,64X). No hubo correlación con los cambios histopatológicos.

El espectro y la gravedad de estos cambios fueron consistentes con la administración de una sustancia antigénica como ChAdOx1 MERS, y se consideraron no adversos.

Resultados de los estudios de toxicología sobre vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (ChAd OX1 NP+M1 y AdCh63 MSP-1) fueron consistentes con ChAdOx1 MERS y fueron

Bien tolerado sin efectos adversos asociados. Los datos de toxicidad (y la toxicidad en los órganos diana) de las vacunas basadas en ChAdOx1 y ChAd63 siguen el mismo patrón, donde

Los hallazgos fueron consistentes con una respuesta prevista a la administración de la vacuna.

### 4.3 Toxicocinética

No se han realizado estudios toxicocinéticos con AZD1222. De acuerdo con las directrices de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (OMS 2005), normalmente no se necesitan estudios farmacocinéticos (p. ej., para determinar las concentraciones séricas o tisulares de los componentes de la vacuna).

### 4.4 Genotoxicidad (Mutagenicidad)

No se han realizado estudios de genotoxicidad con AZD1222. De acuerdo con las directrices de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (OMS 2005), normalmente no se requieren estudios de genotoxicidad para la formulación final de la vacuna y, por lo tanto, no se han realizado.

### 4.5 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con AZD1222. De acuerdo con las directrices de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (OMS 2005), no se requieren estudios de carcinogenicidad para los antígenos de las vacunas. AZD1222 es un vector de adenovirus no integrador y con replicación deficiente, por lo que no existe riesgo de carcinogenicidad. Hasta la fecha no ha habido informes clínicos de integración de vectores cromosómicos después de la transferencia de genes mediada por vectores de adenovirus.

### 4.6 Toxicidad para el desarrollo y la reproducción

Se completó una evaluación del impacto de AZD1222 en el desarrollo embrionofetal en un estudio de rango de dosis (490838). Administración intramuscular de AZD1222 a grupos de ratones hembra CD-1 el día 1 (13 días antes del emparejamiento para el apareamiento) y nuevamente el día de gestación (GD) 6 a 2,59 x 10<sup>10</sup> vp por ocasión (fase de desarrollo embrionofetal), o en GD 6 y GD 15 a 2,59 x 10<sup>10</sup> por ocasión (fase de camada) fue bien tolerado (490838). Las respuestas de anticuerpos anti-glucoproteína S aumentaron en las madres después de la administración de AZD1222 y se mantuvieron durante los períodos de gestación y lactancia. Se confirmó la seropositividad de fetos y cachorros y fue indicativa de transferencia de anticuerpos anti-glucoproteína S placentaria y de lactancia, respectivamente. No se observaron efectos relacionados con AZD1222 en las madres en vida, incluido el lugar de la inyección, para la reproducción femenina, la supervivencia fetal o de las crías, y no se observaron hallazgos anormales de patología macroscópica en las crías o en las madres en ninguna de las fases. No hubo fetos relacionados con AZD1222. hallazgos viscerales o esqueléticos.

En el estudio principal de desarrollo embrionofetal de GLP, la administración IM de AZD1222 a grupos de ratones hembra CD-1 el día 1 (13 días antes del apareamiento para el apareamiento) y nuevamente en GD 6 a 3,71 x 10<sup>10</sup> vp por ocasión (fase de desarrollo embrionofetal), o en GD 6 y GD 15 a 3,71 x 10<sup>10</sup> vp por ocasión (fase de tirar basura) fue bien tolerado (490843). Las respuestas de anticuerpos anti-glucoproteína S aumentaron en las madres después de la administración de AZD1222 y se mantuvieron durante los períodos de gestación y lactancia. Seropositividad de fetos y cachorros.

se confirmó y fue indicativo de transferencia de anticuerpos anti-glicoproteína S placentaria y de lactancia, respectivamente. No se observaron efectos relacionados con los elementos de prueba en las madres en vida, incluido el lugar de la inyección, en la reproducción femenina, la supervivencia del feto o de las crías, el desarrollo físico de las crías y no se observaron hallazgos anormales de patología macroscópica en las crías antes o después del destete ni en las madres en ninguno de los dos casos. fase. No hubo hallazgos fetales externos, viscerales o esqueléticos relacionados con los elementos de la prueba.

#### 4.7 Tolerancia local

La tolerancia local de AZD1222 se evaluó como parte del estudio de toxicidad de dosis repetidas en ratones (513351). No hubo eritema ni edema en los lugares de inyección después de la administración de AZD1222 en ninguna ocasión de dosificación. La histopatología mostró que se observó un edema subcutáneo mínimo en los sitios de administración en animales machos y hembras tanto del grupo control.

grupo y aquellos a los que se les administró AZD1222 y se consideró que estaba relacionado con la vía de administración. Se observó una inflamación mínima de células mononucleares o mixtas en el

tejido subcutáneo y músculo esquelético subyacente en los lugares de administración tanto en animales machos como hembras. Este hallazgo fue de mayor incidencia en animales a los que se les administró AZD1222. En algunos animales se produjo una extensión de las células inflamatorias hacia la fascia y el tejido conectivo debajo del músculo esquelético en los lugares de administración. Esto dio como resultado que se observaran células inflamatorias alrededor del epineuro/perineuro de las muestras del nervio ciático. En la extremidad trasera, la inflamación alrededor del nervio ciático debido a la extensión local desde el lugar de la administración es un efecto bien reconocido ([Sellers et al 2020](#)). La tolerancia local también fue

evaluado como parte de un estudio de toxicología GLP de dosis repetidas en ratones con la vacuna relacionada ChAdOx1 MERS (QS18DL). Se observaron cambios relacionados con el tratamiento con la vacuna ChAdOx1 MERS en los tejidos del lugar de la inyección intramuscular, el ganglio linfático lumbar derecho (ganglio linfático de drenaje) y el bazo de los ratones. El infiltrado de células inflamatorias observado en los tejidos de los lugares de inyección intramuscular (infiltrados de células inflamatorias linfocíticas/mononucleares) fue causado por la inyección intramuscular de la vacuna con un mayor desarrollo del centro germinal del ganglio linfático lumbar derecho causado por la estimulación inmune del ganglio linfático.

drenaje de esta área y no se consideran adversos.

#### 4.8 Otros estudios de toxicidad

No se realizaron otros estudios de toxicidad con AZD1222.

### 5 RESUMEN INTEGRADO Y CONCLUSIONES

Se ha demostrado que AZD1222 es inmunogénico en modelos BALB/c, ratones CD-1, hurones, NHP y cerdos. Mientras que una dosis única de AZD1222 indujo respuestas de anticuerpos específicos de antígeno y de células T, una inmunización de refuerzo mejoró las respuestas de anticuerpos, particularmente en cerdos, con aumentos significativos en los títulos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 ([Graham et al 2020](#)). Se realizó una exposición al SARS-CoV-2 posterior a la vacunación en macacos rhesus para evaluar la protección y el potencial de ERD asociada a la vacuna. Una sola administración de AZD1222 redujo significativamente la carga viral en el líquido de lavado broncoalveolar y en el tejido del tracto respiratorio de

animales vacunados en comparación con controles de vectores (van Doremalen et al 2020). Es importante destacar que no se observó evidencia de ERD después de la exposición al SARS-CoV-2 en macacos rhesus vacunados (van Doremalen et al 2020).

En el estudio de farmacología de seguridad cardiovascular y respiratoria en ratones no hubo cambios en la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la temperatura corporal o los parámetros respiratorios considerados relacionados con AZD1222. Las observaciones de Irwin Screen no mostraron efectos considerados relacionados con AZD1222.

En un estudio de biodistribución de AZD1222 en ratones, no hubo biodistribución en muestras de sangre y heces con la excepción de una señal baja de 2 muestras de sangre y 1 de heces el día 2. Ambas muestras de sangre tenían señales por debajo del límite de cuantificación (<LLOQ) y el La muestra de heces arrojó una señal baja de  $1,30 \times 10^3$  copias/ $\mu\text{g}$  de ADN (LLOQ fue de 50 copias/reacción Q-PCR). En los tejidos, AZD1222 mostró biodistribución en los sitios de administración intramuscular (IM), nervio ciático, médula ósea, hígado, pulmón y bazo. Los niveles más altos de AZD1222 (103 a  $10^7$  copias/ $\mu\text{g}$  de ADN) se observaron en los sitios de administración IM y el nervio ciático (muy cerca de los sitios de administración) el día 2. Se observaron niveles más bajos de AZD1222 (<límite inferior de cuantificación [LLOQ] a 104 copias/ $\mu\text{g}$  de ADN) en médula ósea, hígado, bazo y pulmón, el día 2. Los niveles de AZD1222 y el número de tejidos con niveles detectables de AZD1222 disminuyeron del día 2 al 29, lo que indica eliminación. Anteriormente se realizaron estudios de biodistribución con vacunas ChAd similares (AdCh63 ME-TRAP y AdCh63 MSP-1) en ratones y no mostraron evidencia de replicación del virus o presencia de infección diseminada después de las inyecciones IM. Las directrices de la OMS sobre evaluación no clínica de vacunas establecen que normalmente no se necesitan estudios farmacocinéticos (p. ej., para determinar las concentraciones séricas o tisulares de los componentes de la vacuna) y que se deben considerar estudios específicos caso por caso (p. ej., cuando se utilizan nuevos adyuvantes o vías alternativas de administración).

Un estudio de biodistribución utilizando el vector ChAdOx1 con un inserto del virus de la hepatitis B (VHB) Después de la inyección IM los días 1 y 28 en ratones. Este estudio muestra la distribución en algunas muestras de todos los tejidos los días 2 y 29. Los niveles más altos (copias/mg de muestra) se observaron en el sitio de administración (músculo esquelético), oscilando entre  $3 \times 10^8$  y  $9,97 \times 10^9$  copias/mg de muestra. . En la mayoría de las muestras de otros tejidos tomadas el día 56, los niveles estaban por debajo del nivel de cuantificación, lo que indica eliminación. AZD1222 se elabora utilizando una tecnología de plataforma utilizada para otras vacunas en investigación previamente estudiadas y está suficientemente caracterizada para utilizar datos toxicológicos con otras vacunas que utilizan la misma plataforma (Desarrollo y licencia de vacunas para prevenir COVID-19, Guía de la FDA para la industria, junio de 2020 FDA 2020). Administración de un betacoronavirus relacionado (MERS-CoV) La vacuna vectorizada ChAdOx1 que expresa la proteína S de longitud completa se asoció con cambios relacionados con el tratamiento en el ganglio linfático lumbar derecho, el bazo y el lugar de la inyección intramuscular. El espectro y la gravedad de los cambios fueron consistentes con la administración de un antigénico.

sustancia como ChAdOx1 MERS que se consideró no adversa. Esto también fue

Esto es cierto para vacunas ChAd similares con replicación defectuosa, ChAd OX1 NP+M1 y AdCh63 MSP-1.

En el estudio de toxicidad de dosis repetidas (una vez cada 3 semanas durante un período de 43 días) en ratones CD-1, AZD122 fue bien tolerado, con una temperatura corporal transitoriamente más alta en machos, disminuciones de monocitos en machos y hembras (consistente con la farmacología esperada). de AZD1222) y se observó un aumento de la globulina y una disminución de la albúmina y del cociente albúmina/globulina, compatibles con una respuesta de fase aguda. En todos los animales a los que se les administró AZD1222, se generaron anticuerpos contra la glicoproteína S y se mantuvieron durante los períodos de dosificación y recuperación en todos los animales. En animales AZD1222, se observaron pesos más altos del bazo, pero sin cambios macroscópicos o microscópicos correlacionados. Se observó inflamación no adversa de células mixtas y/o mononucleares en los tejidos subcutáneos y el músculo esquelético de los sitios de administración y el nervio ciático adyacente de los animales a los que se les administró AZD1222, lo cual fue consistente con los hallazgos anticipados después de la inyección intramuscular de vacunas.

En los estudios preliminares y principales de GLP DART en ratones, no se observaron efectos relacionados con AZD1222 en las madres en vida, incluido el lugar de la inyección, en la reproducción femenina, la supervivencia fetal o de las crías, y no se observaron hallazgos patológicos macroscópicos anormales en las crías ni en las madres. cualquiera de las dos fases. No hubo hallazgos viscerales o esqueléticos fetales relacionados con AZD1222.

En conclusión, AZD1222 y vacunas ChAd similares son bien toleradas y no están asociadas con ningún efecto adverso en ratones. Además, vacunas ChAd similares no muestran evidencia de replicación o diseminación después de la inyección IM en ratones. AZD1222 es inmunogénico en modelos de ratones, hurones, NHP y cerdos que induce respuestas inmunes humorales y celulares. La vacunación con AZD1222 redujo significativamente la carga viral después de una exposición al SARS-CoV-2 en macacos rhesus sin evidencia de ERD.

## 6 REFERENCIAS

Acosta et al 2015

Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Breve historia y caracterización de la enfermedad por virus respiratorio sincitial mejorado. Clin Vaccine Immunol 2015;23(3):189-95

Arvin y otros 2020

Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C et al. Una perspectiva sobre la posible mejora dependiente de anticuerpos del SARS-CoV-2. Naturaleza. 2020;584(7821):353-63.

Castro y Clatworthy 2020

Castro-Dopico T, Clatworthy MR. Receptores IgG y Fcγ en inmunidad intestinal y inflamación. Inmunol frontal. 2019;10805.

2.4. Resumen no clínico  
AZD1222

AstraZeneca

Dahiya y otros 2020

Dahiya DS, Kichloo A, Albosta M, Pagad S, Wani F. Implicaciones gastrointestinales en COVID-19. *J Investigag Med.* 2020.

FDA 2020

Administración de Alimentos y Medicamentos. Centro de Evaluación e Investigación de Productos Biológicos, Desarrollo y Licencia de Vacunas para Prevenir el COVID-19.

<https://www.fda.gov/regulatoryinformation/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-preventcovid-19>

Graham y otros 2020

Graham SP, McLean RK, Spencer AJ, Belij-Rammerstorfer S, Wright, D, Ulaszewska M y

Alabama. Evaluación de la inmunogenicidad de la vacunación de refuerzo con la vacuna candidata contra la COVID-19 con vector viral deficiente en replicación ChAdOx1 nCoV-19. *BioRxiv* 2020; Versión preimpresa 1:1-11

ICMRA 2020

Coalición Internacional de Autoridades Regulatoras de Medicamentos. Taller regulatorio global sobre el desarrollo de la vacuna COVID-19. Informe resumido.

[http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2020-03/First%20regulatory%20COVID-19%20workshop%20-%20meeting%20report\\_March%202020.pdf](http://www.icmra.info/drupal/sites/default/files/2020-03/First%20regulatory%20COVID-19%20workshop%20-%20meeting%20report_March%202020.pdf)

Munster y otros 2020

Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, van Doremalen N, Pérez-Pérez L, Schulz J et al.

Enfermedad respiratoria en macacos rhesus inoculados con SARS-CoV-2. *Naturaleza.*

2020;585(7824):268-72.

Vendedores y otros 2020

Vendedores RS, Nelson K, Bennet B, Wolf J, Tripathi N, Chamanza R et al. Científico y

Puntos a considerar\* del Comité de Política Regulatoria: Enfoques para la realización e interpretación de estudios de seguridad de vacunas para patólogos clínicos y anatómicos. *Toxicol Pathol.* 2020;48(2):257-76.

van Doremalen et al 2020

van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, Belij-Rammerstorfer S, Purushotham JN, Port JR et al. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 previene la neumonía por SARS-CoV-2 en macacos rhesus.

*Naturaleza.* 2020;586(7830):578-82.

Villapol 2020

Villapol S. Síntomas gastrointestinales asociados con COVID-19: impacto en el microbioma intestinal.

*Res. trad.* 2020;22657-69.

2.4. Resumen no clínico  
AZD1222

AstraZeneca

OMS 2005

OMS. (Organización Mundial de la Salud) Serie de Informes Técnicos de la OMS, No 927. Anexo 1. Directrices de la OMS sobre evaluación no clínica de vacunas. [https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical\\_evaluación/ANNE X%201Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluación/ANNE%201Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1) Publicado en 2005. Consultado el 26 de mayo de 2020.

OMS 2013

OMS. (Organización Mundial de la Salud) Directrices sobre la evaluación no clínica de adyuvantes de vacunas y vacunas con adyuvantes. [https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS\\_Post\\_ECBS\\_edited\\_clean\\_Guidelines\\_NCE\\_Adjuvant\\_Final\\_17122013\\_WEB.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/ADJUVANTS_Post_ECBS_edited_clean_Guidelines_NCE_Adjuvant_Final_17122013_WEB.pdf?ua=1)

Yang y otros 2020

Yang L, Tu L. Implicaciones de las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19. Lanceta Gastroenterol Hepatol. 2020;5(7):629-30.

Zhang y otros 2020

Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Rangarajan ES, Izzard T et al. La mutación D614G en la proteína de pico del SARS-CoV-2 reduce la eliminación de S1 y aumenta la infectividad. bioRxiv. 2020.

Zhong y otros 2020

Zhong P, Xu J, Yang D, Shen Y, Wang L, Feng Y et al. Lesión gastrointestinal y hepática asociada a COVID-19: características clínicas y mecanismos potenciales. Objetivo de transducción de señal Ther. 2020;5(1):256.

---

**Clínica Overview**

Drug Name AZD1222

Fecha Febrero 2021

---

**'CONFIDENTIAL'**

---

**COVID-19 AstraZeneca (AZD1222)**

**Descripción técnica de AZD1222 AZD1222 que incluye  
Hipersensibilidad**

---

Author:

  
Método de seguridad global para AZD1222

Este documento contiene secretos comerciales e información comercial confidencial y su divulgación está estrictamente prohibida sin previo aviso a AstraZeneca y sin la oportunidad de objetar.

## TABLA DE CONTENIDOS

PÁGINA DE TÍTULO.....	1
TABLA DE CONTENIDOS.....	2
1. JUSTIFICACIÓN DEL DESARROLLO DEL PRODUCTO.....	3
1.1 Introducción.....	3
2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS BIOFARMACÉUTICOS.....	3
3. VISIÓN GENERAL DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA.....	3
4. RESUMEN DE EFICACIA.....	3
5. RESUMEN DE SEGURIDAD.....	3
5.1 Resumen de datos y discusión.....	3
5.1.1.11 Anafilaxia.....	4
5.1.1.22 Angioedema:.....	10
5.1.2 Búsqueda de literatura.....	10
5.1.2.1 Resumen de los hallazgos de la literatura.....	10
5.1.3 RESUMEN Y CONCLUSIÓN.....	10
5.2 Exposición.....	11
5.3 Estimación de frecuencia.....	12
6. CONCLUSIONES BENEFICIOS Y RIESGOS.....	12
7. REFERENCIAS.....	13

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Distribución de eventos adversos (EA) informados.....	4
Tabla 2	Características de los casos de reacción anafiláctica tras la recepción de AZD1222 según lo informado, cumpliendo los criterios de anafilaxia de Sampson.....	6
Tabla 3	Exposición acumulada de la VACUNA COVID-19 ASTRAZENECA (por dosis administradas), por región/país/colaboración.....	11
Tabla 4	Características de los casos de reacción anafiláctica tras la recepción de AZD1222, que no contiene información suficiente para cumplir con el Sampson Criterios de anafilaxia.....	15

## LISTA DE APÉNDICES

Apéndice 11	Criterios de sampson.....	14
Apéndice 22	Informes de casos de anafilaxia que no cumplieron con los criterios de Sampson para Anafilaxia.....	15

## 1 PRODUCCIÓN DEL PRODUCTO

### 1.1 Introducción

La vacuna COVID-19 de AstraZeneca es una vacuna monovalente compuesta por un único vector bivalente recombinante de adenovirus de chimpancé con replicación deficiente (ChAdOx1) que codifica la proteína glicoproteína S del SARS-CoV-2.

El potencial terapéutico de AZD1222 se confiere a través de la expresión de la glicoproteína S y, está diseñado para estimular/preparar una respuesta inmune protectora en el receptor contra el virus SARS-CoV-2.

La vacuna COVID-19 AstraZeneca está indicada para la inmunización activa para prevenir COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 en personas mayores de 18 años. La vacuna se administra en dos dosis IM de 0.5 ml de  $5 \times 10^8$  vp (nominal), en un intervalo de 4 a 12 semanas.

El propósito de este documento es resumir la información clave en la que se basó la decisión de modificar la Hoja de datos básicos y documentar la renuncia de la Hoja de datos básicos y, and to respaldar los cambios en la información de prescripción local.

## 2 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS FARMACÉUTICOS

Esta sección no es relevante para este documento.

## 3 OVERVIEW OF PHARMACOLOGY

Esta sección no es relevante para este documento.

## 4 RESUMEN DE EFICACIA

Esta sección no es relevante para este documento.

## 5 RESUMEN DE SEGURIDAD

### 5.1 Resumen de datos y discusión

La hipersensibilidad grave e incluida la anafilaxia, se considera un riesgo potencial (RP) en el Plan de gestión de riesgos (RMR) AZD1222. Según los datos posteriores a la comercialización, se ha identificado la hipersensibilidad (incluida la anafilaxia) como un tema de revisión mediante los procesos de farmacovigilancia internos de AstraZeneca.

El 11 de febrero de 2021 se realizó una búsqueda en la base de datos de seguridad para obtener datos acumulados de eventos adversos (hasta el 5 de febrero de 2021) de fuentes disponibles (informes de clínicos, espontáneos, solicitados y literatura) utilizando los PT bajo SMQ Reacción anafiláctica narrow estrecha, SMQ Angioedema estrecho y PT hipersensibilidad en asociación con el uso de AZD1222.

Una búsqueda en la base de datos global de Seguridad del Paciente identificó 75 informes de casos de 85 eventos in  
 en pacientes que tomaban AZD1228 [REDACTED]

De los casos procedentes de fuentes poscomercialización, 11 se notificaron como no graves y 64 como graves (36 casos fueron confirmados médicamente). No hubo informes fatales. Todos los informes were  
 provinieron del Reino Unido con una edad promedio de 46 años [REDACTED] años). De los 75 informes, 71 eran re  
 mujeres y 4 eran hombres vacunados. Los eventos adversos informados en los 75 casos se presentanted  
 categorizadds por término preferido (PT) en la Tabla 1a continuación.

**Tabla 1 Distribución de Eventos Adversos (EA) informados**

Término preferido EA m	Código de ART	PT Conteo serio
Reacción anafiláctica	14	14
Angioedema	7	7
Colapso circulatorio	1	1
Hinchazón de los ojos	5	3
Hipersensibilidad	11	11
Hinchazón de labios	7	6
Hinchazón de la boca	2	2
Hinchazón periorbitaria	2	2
Hinchazón faríngea	4	3
Choque	2	2
Cara hinchada	6	3
Lengua hinchada	6	5
Urticaria	18	14
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>73</b>

Para todos los casos que se analizan a continuación, la revisión médica se realizó utilizando los criterios de Sampson ([Sampson et al 2006](#), consulte el Apéndice 1 para obtener detalles de los criterios de Sampson).

Además de los criterios de Sampson, también se revisaron aspectos importantes de cada caso including  
 incluida la relación temporal, antecedentes de alergias/anafilaxis, respuesta al EpiPen o esteroides.

#### 5.1.1.1 Anafilaxis

Catorce de 75 casos se notificaron con el PT de reacción anafiláctica. Seis de estos 14 casos out of  
 cumplieron los criterios de Sampson para anafilaxis y se presentad en la Tabla 2 a continuación. 2  
 de estos 7 informes de casos fueron reportados por mujeres con un rango de edad de 6 [REDACTED] años. Todos los All  
 casos reportados incluyeron manifestaciones cutáneas o mucocutáneas con problemas respiratorios o

condiciones cardiovasculares. El tiempo de aparición fue dentro de los 15 días de la vacunación 5  
en 5 vacunados y en 2 vacunados las reacciones aparecieron el día siguiente



**Tabla 2** Características de los Casos de Anafilaxia a los tres fármacos de AZD1222 según el Informe Reportero, cumpliendo los Criterios de Sampson de la anafilaxia

Caso #/País/ry/ Reportero (PS/P/ no/PS)/CP/ Evento PT	Vacunado demographics (years/ Demografía (años/ género)	Anterioris history de alergia	Reacción comienzo	Signos y d síntomas	Tratamiento recibido (Si/No) Tratamiento con/ sin (E/D/ Paciente libre)	Recibió d Epi- Epinefrina (Si/No)	Evento Resultado	Sampson Criterios (Si/No)	Comentario y de la empresa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabla 2** Características de los Casos de Anafilaxia a los tres fármacos AZD1222 según el Informe Reportado, cumpliendo los Criterios de Sampson de anafilaxis

Caso #/País (y)/ Reportero (PS/P/ no PS)/CP/ Evento PT	Vacunado demographics (years/ Demografía (años/ género)	Anterioris history de alergia	Reacción comensal	Signos y d síntomas	Tratamiento recibido (Si/No) Tratamiento con glucocorticoides (E/D/ Paciente libre)	Recibió d Epi- Epinefrina (Si/No)	Evento Resultado	Sampson Criterios (Si/No)	Comentario y de la empresa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabla 2** Características de los Casos de Anafilaxia a los tres fármacos AZD1222 según el Informe Reportero cumplido en los Criterios de Sampson de anafilaxia

Caso #/País/try/ Reportero (PS/P/ no PS)/CP/ Evento PT	Vacunado demographics (years/ Demografía (años/ género)	Anterioris historiy de alergia	Reacción comienzó	Signos y d síntomas	Tratamiento recibido (Si/No) Tratamiento con figura (E/D/ Paciente libre)	Recibió d Epi- Epi/efina (Si/No)	Evento Resultado	Sampson Criterios (si/no)	Comentario y de la empresa
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Reino Unido: Reino Unido, HCP: Profesional de atención sanitaria

Los 7 casos restantes no contenían información suficiente para cumplir los criterios de anafilaxia de Sampson. Sin embargo, considerando la relación temporal entre la inyección de AZD1222 y los eventos adversos, no se puede excluir la posibilidad de una relación causal. Los 7 casos se presentan en el Apéndice 2.

- En 3 casos, los vacunados tenían antecedentes de asma y alergia, tenían erupción localizada con compromiso respiratorio solamente

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

Considerando los 61 casos restantes que informaron PT según la SMQ Reacción anafiláctica estrecha, SMQ estrecho Angioedema e hipersensibilidad al PT se proporciona más información a continuación:

- En 3 casos con los PT reportados de Shock (2) y Colapso circulatorio (1) no hubo o se informaron otros signos y síntomas relacionados con la anafilaxia.
- En 2 casos, condiciones médicas alternativas o enfermedades bajo tratamiento/incidencia de fondo podrían explicar el evento.

0 [REDACTED]

- Dos casos incluyeron múltiples razones que podrían explicar los eventos adversos informados:

0 [REDACTED]

0 [REDACTED]

- En 48 casos, el tiempo de aparición sugirió una reacción de hipersensibilidad; sin embargo, la información incluida en los informes, es decir, las circunstancias que llevaron a los eventos y las condiciones concurrentes, no fue suficiente para confirmar la anafilaxia según los criterios de Sampson.

- En 3 casos, el tiempo hasta el inicio (TTO) de evento es inconsistente con una respuesta inmediata a la reacción de hipersensibilidad secundaria a la vacuna ya que el TTO fue >48 horas. Estos 3 casos identificaron cuatro eventos adversos: hinchazón de la boca; hinchazón de los labios; hinchazón periorbitaria e hinchazón de la cara.

- En los otros 8 casos se desconoce el tiempo de aparición de las reacciones.

### 5.1.1.2 Angioedema

De los 75 casos incluidos en la SMO estrecha se observó reacción anafiláctica, angioedema estrecho de la SMO e hipersensibilidad al PTC ya sea angioedema o una forma de hinchazón local: angioedema (7); hinchazón de los labios (7); hinchazón de la cara (6); Lengua hinchada (6); Eye hinchazón de los ojos (5); Hinchazón de la faringe (4); Hinchazón de la boca (2); Hinchazón periorbitaria (2). En 27 de los 83 casos, el tiempo de aparición de estos eventos fue dentro de los 2 días, mientras que en 6 casos, el tiempo de aparición no estaba disponible o después de 4 días de recibir la vacuna.

En 4 de los 7 casos de angioedema el tiempo de aparición fue inferior a 24 horas después de recibir la vacuna. Los 71 casos de angioedema estuvieron presentes en mujeres con edades comprendidas entre 21 y 73 años. Todos los casos fueron graves, en 6 casos el criterio de gravedad fue evento médico importante 1 y en 1 caso el criterio de gravedad fue riesgo vital.



### 5.1.2 Búsqueda de literatura

Se realizó una búsqueda en bases de datos médicas hasta el 25 de febrero de 2021 para obtener información sobre artículos bibliográficos sobre reacciones anafilácticas/anafilatoideas notificadas en vacunados que recibieron vacunas COVID-19.

#### 5.1.2.1 Resumen de los hallazgos de la literatura

Se han notificado casos de anafilaxia después de la administración de vacunas de ARNm contra la COVID-19. Las tasas de notificación estimadas iniciales de anafilaxia en los EE.UU. fueron de 1,1 por caso por millón de dosis administradas de la vacuna Pfizer-BioNTech (14-23 de diciembre de 2020) y 2,6 casos por millón de dosis administradas de la vacuna Moderna (21 de diciembre de 2020-10 de enero de 2021). Desde que se generaron estas primeras estimaciones, se han administrado millones de dosis más de ambas vacunas y el monitoreo de seguridad ha detectado casos adicionales de anafilaxia. No se informaron muertes por anafilaxia (Shimadukuro et al 2021).

### 5.1.3 RESUMEN Y CONCLUSIÓN

Se informaron 44 casos de anafilaxia (17 casos cumplieron con los criterios de anafilaxia de la OMS) a partir de fuentes de comercialización de 3.708.674 dosis de AZD1222 administradas.

De los siete casos que cumplieron con los criterios ampliamente aceptados de Sampson, 1 evento se informó en hombres y 6 en mujeres. Estos 7 vacunados tenían entre 28 y 69 años. De los 7 casos, se informó que 6 recibían tratamiento para las reacciones anafilácticas y 5 recibieron 5 epinefrina. Se desconoce el estado del tratamiento del caso restante. En el momento de redactar el informe, 3 vacunados se habían recuperado, 3 se estaban recuperando y en el vacunado se informó que los síntomas continuaban.

En 33 de los 75 casos se informó angioedema o edema/hinchazón localizada. El tiempo de aparición en 69 de 75 casos sugirió una posible relación temporal entre AZD1222 y los eventos reportados. En 3 casos, el tiempo hasta la aparición del evento fue de más de 48 horas (sin embargo, dentro de 1 semana), y en 13 casos se desconoce el tiempo hasta la aparición. Todos los eventos se informaron después de la primera dosis de la vacuna AZD1222.

La anafilaxia y el angioedema se informan en la literatura médica/científica en asociación con otras vacunas COVID-19 con una posible asociación causal.

Basándose en una evaluación de los datos disponibles, AstraZeneca ha llegado a la conclusión de que existe una posibilidad razonable de una asociación causal entre AZD1222 y una hipersensibilidad *drug* grave, incluida la anafilaxia/reacción anafiláctica. Por lo tanto, las secciones 4.4 y 4.8 de la Hoja de datos básicos se modificaron para incluir información sobre anafilaxia/reacción anafiláctica y angioedema como reacción adversa al medicamento asociada con AZD1222.

## 5.2 Exposición

La exposición global poscomercialización (por dosis distribuidas por AZ y el Serum Institute of India (SII)) a la VACUNA COVID-19 ASTRAZENECA se estimó en 441496.140 dosis al 31 de enero de 2021.

Las dosis de vacuna administradas son un subconjunto de dosis distribuidas. Al 31 de enero de 2021, AstraZeneca recibió datos de exposición basados en las dosis administradas a los vacunados en el Reino Unido (UK). Esta información se resume en la Tabla 3 a continuación y representa la exposición acumulada (por dosis administradas) hasta el 31 de enero de 2021. Los datos de administración del SII no están disponibles.

**Tabla 3** Exposición acumulada de la VACUNA COVID-19 ASTRAZENECA (por dosis administradas) por región/país/colaboración

Región/País/try	Exposición (por dosis administradas)
Reino Unido	3,708,571

### 5.3 Estimación de frecuencia

La frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos se describe utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); común ( $>1/100$  a  $<1/10$ ); poco frecuentes ( $>1/1.000$  a  $<1/100$ ); raros ( $>1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); muy raro ( $\leq 1/10.000$ ); y desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La señal de anafilaxia se observó en el entorno poscomercialización. En este contexto, es difícil calcular una frecuencia precisa de anafilaxia ya que los datos de exposición son una aproximación y los casos espontáneos notificados son voluntarios y, a menudo, tienen información limitada o no tienen factores de predisposición o confusión para la anafilaxia. Teniendo en cuenta la aproximación de la exposición del paciente y los criterios de notificación voluntaria para los informes espontáneos, la frecuencia real de hipersensibilidad grave notificada, incluidos eventos de anafilaxia, en el entorno de poscomercialización se considera "desconocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

## 6 CONCLUSIONES BENEFICIOS Y RIESGOS

Con base en la evaluación cuantitativa y cualitativa de los datos de seguridad clínica y poscomercialización actualmente disponibles, la información sobre anafilaxia, reacción anafiláctica y angioedema se agregará al CDSI. La empresa continuará realizando actividades de farmacovigilancia de rutina además de los estudios clínicos en curso como se describe en el Plan básico de gestión de riesgos AZD1222 (Versión 1.0g con fecha de 15 de febrero de 2021) para caracterizar mejor este riesgo.

El beneficio de la vacunación con AZD1222 se ha sopesado con los datos de seguridad disponibles de los estudios clínicos, así como con el uso poscomercialización. Una evaluación integrada de los beneficios y riesgos clave observados hasta la fecha no alteró el equilibrio beneficio-riesgo positivo general para el uso de AZD1222.

## 7 REFERENCIAS

### **Sampson et al. 2006**

Sampson IHA, Muñoz-Furlong A, Campbell IRL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A et al. Segundo simposio sobre la definición y el tratamiento de la anafilaxia informe resumido-- Segundo simposio del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas / Red de Alergia Alimentaria y Anafilaxia. *J Allergy Clin Immunol*. Febrero del 2006; 117(2):391-7. doi:10.1016/j.jaci.2005.12.31803.PMID: 16461139.

### **Shimabukuro et al 2021**

Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Informe de anafilaxia después de recibir vacunas de ARNm contra la COVID-19 en los EEUU del 14 de diciembre de 2020 al 18 de enero de 2021. *JAMA*. Publicado en línea el 12 de febrero del 2021. doi:10.1001/jama.2021.1967

## Apéndice 1 Criterios de Sampson

### CRITERIOS CLÍNICOS DEL NIÑO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ANAFILAXIS (Sampson [et al 2006](#))

La anafilaxia es muy probable cuando se cumple cualquiera de los 3 criterios siguientes:

1. Inicio agudo de una enfermedad (de minutos a varias horas) con afectación de la piel, el tejido mucoso o ambos (p.ej., urticaria generalizada, prurito o hinchamiento; labios, lengua y úvula hinchados; tongue-uvula).

#### Y AD MENOS UNO DE LOS SIGUIENTES *WING*

- a. Compromiso respiratorio (p.ej., disnea, silbidos broncos, espasmo estridor, reducción del flujo espiratorio máximo (PEF), hipoxemia), hypoxemia)
  - b. Disminución de la presión arterial (PA) o síntomas asociados de disfunción de órganos terminales (p.ej., hipotensión [colapso], síncope, incontinencia) *ice*)
2. Dos o más de los siguientes síntomas que ocurren rápidamente después de la exposición de ese paciente a un posible alérgeno (de minutos a varias horas):
    - a. Afectación del tejido piel/mucosa (p.ej., urticaria generalizada y picazón, labios, lengua y úvula hinchados)
    - b. Compromiso respiratorio (p.ej., disnea, silbidos broncos, espasmo, estridor, PEF reducido, *duced PEF*, hipoxemia)
    - c. Disminución de la PA o síntomas asociados (p.ej., hipotensión [colapso], síncope, incontinencia)
    - d. Síntomas gastrointestinales persistentes (p.ej., dolor abdominal tipo cólico, vómitos)
  3. Reducción de la PA después de la exposición a un alérgeno conocido para ese paciente (de minutos a varias horas):
    - a. Bebés y niños: presión arterial sistólica baja ((específica por edad) o disminución superior al 30% en PA sistólica)\*
    - b. Adultos: presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg o disminución superior al 30% con respecto al *val*at inicial de esa persona

\* La presión arterial sistólica baja en niños se define como menos de 70 mm Hg entre 1 mes y 1 año, menos de (70 mm Hg + [2 x edad]) de 1 a 10 años, y menos de 90 mm Hg de 11 a 17 años

**Apéndice 2. Información de los casos de anafilaxia que no cumplen los criterios de Sampson para anafilaxia**

**Tabla 4. Características de los casos de reacción anafiláctica a la recepción de AZD1222, que no contiene información suficiente para cumplir los criterios de anafilaxia de Sampson**

Case #/ País/ry/ Reportero (PS/P/ no PS)/CP/ Evento PT	Edad y sexo demográfico (años/ género)	Anterior historia alérgica	Reacción inicio en minutos/ horas	Signos y síntomas	Tratamiento recibido (Si/No) Tratamiento con el paciente (E/D/ no participante)	Recibió Epinefrina (Si/No)	Evento Resultado	Comentarios
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabla 4** Características de los casos de reacción anafiláctica a la recepción de AZD1222, que no contiene información suficiente para cumplir los criterios de anafilaxia de Sampson

Case 4/Pais/ry/ Reportero (PS/P/ no PS)/CP/ Evento PT	Edad y sexo demográfico (años/ género)	Anterior historia alérgica	Reacción inicio en minutos/ horas	Signos y síntomas	Tratamiento recibido (Si/No) Tratamiento con EDC (E/No)	Recibió Epinefrina (Si/No)	Evento Resultado	Comentario
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.5 Descripción clínica  
AZD1222

AstraZeneca  
25 febrero 2021

---

2.5 Descripción clínica

Sustancia farmacológica AZD1222

Fecha 25 de febrero de 2021

---

---

## 2.5 Descripción clínica

Solicitud de autorización de comercialización AZD1222

Análisis primario (Fecha de datos el 07 de diciembre de 2020)

---

Este envío / documento contiene secretos comerciales e información comercial confidencial, cuya divulgación está prohibida sin previo aviso a AstraZeneca y la oportunidad de objetar.

**TABLA DE CONTENIDOS**

PÁGINA DE TÍTULO.....	1
TABLA DE CONTENIDOS.....	2
LISTA DE ABBREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS.....	7
RESUMEN EJECUTIVO.....	10
1 JUSTIFICACIÓN DEL DESARROLLO DEL PRODUCTO.....	12
1.1 Clase farmacológica.....	12
1.2 Indicación y dosificación.....	12
1.3 Antecedentes científicos y necesidades médicas insatisfechas.....	12
1.3.1 Justificación del desarrollo de AZD1222.....	13
1.4 Programa de desarrollo clínico.....	15
1.4.1 Descripción general del programa.....	15
1.4.2 Desviaciones del diseño del estudio planificado inicial, para estudios incluidos en el Análisis agrupados.....	20
1.5 Cumplimiento de las directrices regulatorias y buenas prácticas clínicas.....	20
1.5.1 Consultas con autoridades reguladoras relevantes para esta solicitud.....	20
1.5.2 Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas.....	22
2 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS BIOFARMACÉUTICOS.....	23
3 VISION GENERAL OF PHARMACOLOGY.....	27
3.1 Vectores adenovirales del chimpancé.....	27
3.1.1 Inmunidad anti-vectores.....	28
3.2 Mecanismo de acción.....	28
3.3 Selección de dosis y régimen.....	29
3.4 Inmunidad mediada por células.....	31
4 RESUMEN DE EFICACIA.....	33
4.1 Introducción.....	33
4.1.1 Métodos estadísticos.....	34
4.2 Resultados de eficacia.....	36
4.2.1 Población participante estudiada.....	37
4.2.1.1 Disposición del participante.....	37
4.2.1.2 Exposición a AZD1222.....	41
4.2.1.3 Características demográficas y de referencia.....	43
4.2.2 Eficacia contra el COVID-19.....	43
4.2.2.1 Criterio de valoración principal: eficacia contra la COVID-19 después de la segunda dosis.....	43
4.2.2.2 Eficacia contra la COVID-19 tras la primera dosis.....	48
4.2.3 Eficacia contra el ingreso hospitalario por COVID-19 y el COVID-19 grave Enfermedad 50.....	50
4.2.4 Eficacia contra la infección por SARS-CoV-2.....	53
4.2.5 Eficacia contra la COVID-19 en adultos con enfermedades comórbidas al inicio del estudio.....	56
4.2.6 Eficacia contra el COVID-19 en Adultos Mayores (≥ 65 años).....	56

4.2.7	Eficacia por país	60
4.2.8	Inmunogenicidad humoral	63
4.2.8.1	Tasa de seroconversión	64
4.2.8.2	Quantificación de títulos Anti-S y nAb	64
4.2.8.3	Respuesta inmune humoral por subcategorías	65
4.2.9	Análisis exploratorios de dosis y régimen	66
4.2.9.1	Efecto del intervalo de dosis sobre la eficacia	66
4.2.9.2	Protección después de la primera dosis	71
4.3	Conclusiones de eficacia	73
5	RESUMEN DE SEGURIDAD	74
5.1	Experiencia de seguridad con las vacunas de vector viral ChAdOx1	74
5.2	Recopilación y análisis de datos de seguridad	75
5.3	Base de datos de seguridad clínica de exposición y phyl	76
5.4	Demografía Perfil de seguridad de AZD1222	78
5.4.1	Eventos adversos	78
5.4.1.1	comunes Eventos adversos	78
5.4.1.2	solicitados Eventos adversos no	81
5.4.2	solicitados Eventos adversos	83
5.4.3	graves Eventos adversos de interés	84
5.4.4	especial Evaluaciones de	87
5.4.5	laboratorio Seguridad	87
5.4.5.1	Adultos con Condiciones	87
5.4.5.2	comórbidas Adultos	88
5.4.5.3	Por país	89
5.4.5.4	Estado serológico	90
5.4.6	Efecto del paracetamol	91
5.4.7	Uso durante el embarazo y la lactancia	92
5.5	Informes de seguridad poscomercialización	93
5.6	Conclusiones de seguridad y perfil de seguridad de AZD1222	94
6	CONCLUSIONES BENEFICIOS Y RIESGOS	95
6.1	Beneficios de AZD1222	95
6.2	Riesgos de AZD1222	96
6.3	Evaluación de riesgos de beneficios	97
7	REFERENCIAS	99
8	LISTA DE APÉNDICES	105
8.1	Apéndice A: Administración de dosis bajas de AZD1222 en el estudio COV002 y el estudio COV005	105

**LISTA DE TABLAS**

Tabla 1	Estudios incluidos en el análisis agrupado presentado en la revista clínica Overview general .....	17
Tabla 2	Estudios adicionales en el programa clínico gramme <sup>a</sup> .....	18
Tabla 3	Resumen de consultas con autoridades reguladoras authorities .....	20
Tabla 4	Resumen de desarrollo de productos farmacéuticos .....	25
Tabla 5	Definiciones de casos para la evaluación de la eficacia .....	34
Tabla 6	Disposición de los participantes en conjuntos de análisis agrupados .....	38
Tabla 7	Exposición a la intervención del estudio en el momento del corte de datos .....	42
Tabla 8	Criterio de valoración principal: eficacia de la vacuna para la incidencia de la primera SARS-CoV-2 COVID-19 sintomático confirmado virológicamente Ocurriendo $\geq$ 15 días después de la segunda dosis .....	45
Tabla 9	Eficacia de la vacuna contra los ingresos hospitalarios por COVID-19 .....	52
Tabla 10	Eficacia de la vacuna contra la enfermedad grave de COVID-19 .....	53
Tabla 11	Eficacia de la vacuna para la incidencia de SARS-CoV-2 asintomático Infección que ocurre $\geq$ 15 días después de la segunda dosis (solo para el estudio COV002) .....	55
Tabla 12	¿Eficacia de la vacuna para la incidencia de casos de COVID-19 $\geq$ 15 días después de la segunda dosis en adultos con una condición comórbida al inicio del estudio Baseline .....	56
Tabla 13	¿Eficacia de la vacuna para la incidencia del primer SARS-CoV-2 de COVID-19 confirmado virológicamente que ocurre $\geq$ 15 días después de la segunda dosis en el subgrupo de edad $\geq$ 65 años (SDSD seronegativo para el conjunto de análisis de eficacia, SDSD seronegativo para el conjunto de análisis de eficacia intervalo de dosis de 4 a 12 semanas) .....	57
Tabla 14	¿Eficacia de la vacuna para la incidencia de casos de COVID-19 que ocurren $\geq$ 22 días después de la primera dosis en adultos $\geq$ 65 años de edad (Dosis 1 SDSD seronegativa para el conjunto de análisis de eficacia) .....	59
Tabla 15	¿Eficacia de la vacuna para la incidencia de casos de COVID-19 que ocurren en cualquier momento después de la primera dosis en adultos $\geq$ 65 años de edad (cualquier dosis para el conjunto de análisis de eficacia) .....	59
Tabla 16	¿Eficacia de la vacuna para la incidencia de casos de COVID-19 $\geq$ 15 días después de la segunda dosis en adultos por país (conjunto de análisis de eficacia SDSD + LDSD seronegativo) .....	62
Tabla 17	Quantificación de los niveles de anticuerpos pico del SARS-CoV-2 mediante dosificación Intervalo (conjunto de análisis de inmunogenicidad SDSD, seronegativo al inicio) (67	67

<b>Tabla 18</b>	Quantificación de los niveles de nAbs (mediante ensayo de pseudoneutralización) mediante Intervalo de dosificación (conjunto de análisis de inmunogenicidad SDDS, seronegativo en Base).....	68
<b>Tabla 19</b>	Eficacia de la vacuna para la incidencia del primer SARS-CoV-2 COVID-19 virológicamente confirmado que ocurre $\geq 15$ días después de la segunda dosis en el Análisis agrupado establecido por intervalo de tiempo entre dosis (COV001 + COV002 + COV003 + COV005), DC02 (07 de diciembre de 2020) .....	69
<b>Tabla 20</b>	Eficacia de la vacuna para la incidencia del primer SARS-CoV-2 COVID-19 sintomático confirmado virológicamente que ocurre $\geq 22$ días después de la primera dosis y antes de la segunda dosis.....	71
<b>Tabla 21</b>	Resumen general de los eventos adversos solicitados recopilados en un plazo de 7 días Después de la vacunación, análisis agrupado (Dosis 1 SD para el conjunto de análisis de seguridad).....	80
<b>Tabla 22</b>	Eventos adversos no solicitados dentro de los 28 días posteriores a la dosis ( $\geq 2\%$ en cualquiera de los dos casos) Grupo de tratamiento) por PT: Análisis agrupado (Dosis 1 SD para seguridad conjunto de análisis) .....	82
<b>Tabla 23</b>	Eventos adversos que se considera que tienen posibilidad de asociación causal con AZD1222; análisis agrupado (dosis 1 SD para el conjunto de análisis de seguridad).....	82
<b>Tabla 24</b>	Incidencia de eventos adversos solicitados en los 2 días posteriores a la vacunación en Participantes con y sin paracetamol profiláctico (COV001).....	91
<b>Tabla 25</b>	Eventos adversos posteriores a la comercialización.....	93

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Expresión de citoquinas Th1 en PBMC estimuladas por SARS-CoV-2 S1 .....	32
<b>Figura 2</b>	Disposición de los participantes para los conjuntos de análisis de eficacia (AZD1222 Análisis agrupado).....	40
<b>Figura 3</b>	Gráfico de la incidencia acumulada para el tiempo hasta el primer SARS-CoV-2 virológicamente COVID-19 sintomático confirmado que ocurre $\geq 15$ días después del segundo Dosis (SDDS + LDSD seronegativo para el conjunto de análisis de eficacia) .....	46
<b>Figura 4</b>	Análisis de subgrupos de eficacia de la vacuna para la incidencia de la primera SARS-CoV-2 COVID-19 sintomático confirmado virológicamente Ocurriendo $> 15$ días después de la segunda dosis - Parcela forestal (SDDS + LDSD Seronegativo para el conjunto de análisis de eficacia) .....	47
<b>Figura 5</b>	Gráfico de la incidencia acumulada para el tiempo hasta el primer SARS-CoV-2 virológicamente COVID-19 confirmado que ocurrió $\geq 22$ días después de la primera dosis del estudio Intervención (Dosis 1 SD seronegativa para el conjunto de análisis de eficacia) .....	48

<b>Figura 6</b>	Gráfico de incidencia acumulada para el tiempo hasta el primer SARS-CoV-2 virológicamente COVID-19 sintomático confirmado después de la primera dosis (cualquiera) Dosis para el conjunto de análisis de eficacia (cualquier estado serológico).....	49
<b>Figura 7</b>	Gráfico de incidencia acumulada para el tiempo hasta el primer SARS-CoV-2 virológicamente Publicación de ingreso hospitalario sintomático confirmado por COVID-19 Primera dosis (cualquier dosis para el conjunto de análisis de eficacia).....	50
<b>Figura 8</b>	Gráfica de incidencia acumulada para el tiempo hasta la primera COVID-19 confirmada virológicamente de SARS-CoV-2 que ocurre $\geq 15$ días después de la segunda dosis en adultos $\geq 65$ años (SDSD seronegativo para el conjunto de análisis de eficacia.).....	58
<b>Figura 9</b>	Gráfica de incidencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta el primer SARS-CoV-2 COVID-19 confirmado virológicamente después de la primera dosis de la intervención del estudio en adultos $\geq 65$ años de edad (cualquier dosis para el conjunto de análisis de eficacia.).....	60
<b>Figura 10</b>	Análisis exploratorio de la eficacia mediana de la vacuna para el intervalo de dosis (Conjunto de análisis de eficacia SDSD seronegativo).....	70
<b>Figura 11</b>	Gráfico de incidencia acumulada para el tiempo hasta el primer SARS-CoV-2 virológicamente COVID-19 confirmado después de la primera dosis + 22 días y antes de la Segunda dosis de la intervención del estudio (Dosis 1 SD seronegativa para el conjunto de análisis de eficacia).....	72
<b>Figura 12</b>	Disposición de los participantes (AZD1222P análisis agrupado).....	77
<b>Figura 13</b>	Disposición de los participantes, conjuntos de análisis de seguridad (AZD1222, agrupados Análisis).....	77

**LISTA DE ABBREVIATURAS, DEFINICIONES DE TÉRMINOS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS**

En esta descripción clínica se utilizan las siguientes abreviaturas y términos especiales:

Abreviatura o término especial	Explicación
AdHu5	adenovirus humano 5
AE	evento adverso
AESII	evento adverso de especial interés
AZD1222	Vacuna COVID-19 AstraZeneca ((Vacuna COVID-19 (ChAdOx1-S-S [recombinante]))
BMi	índice de masa corporal
CCR7	Receptor 7 de quimiocina CC
CD	grupo de diferenciación
ChAd63	adenovirus de chimpancé 63
ChAdOx1	adenovirus ox1 de chimpancé (también conocido como ADV25)
ChAdOx1 nCoV-19	nombre de AZD1222 cuando fue desarrollado inicialmente por la Universidad de Oxford
ChAdOx1 IMERSS	adenovirus ox1 de chimpancé con antígeno de pico IMERStigen
ChAdOx2	adenovirus ox2 de chimpancé x2
CI	intervalo de confianza
COVID-19	enfermedad por coronavirus 2019
COVISHIELD	nombre de AZD1222 fabricado por Serum Institute of India Private Ltd. (también conocido como SII-ChAdOx1 nCoV-19).
CSP	Protocolo de estudio clínico
DCO	conteo de datos
PD	Producto farmacéutico
EDTA	edetato disódico
ELISA	ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
ELISpot	inmuno punto ligado a enzimas
GMFR	aumento del pliegue, medida geométrica
RMG	respuesta de medios geométricos
GMT	título medio geométrico
AdV4-4	Adenovirus humano 4, 4
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
ICHI	consejo internacional de armonización

Abreviatura o término especial	Explicación
ICS	inhibición de citoquinas intracelulares
IFN $\gamma$	interferón gamma
IgA	inmunoglobulina A
IgG	inmunoglobulina G
IgM	inmunoglobulina M
IL <sub>2</sub>	interleudina
IM	intramuscular (ly)
LD	dosis baja
M1	Proteína 11 de la matriz de influenza A
Hombres AOWY	Vacuna conjugada contra meningococos de los grupos a, d, cw-135 e y
MERS	Síndrome respiratorio de Oriente Medio
MERS-CoV	coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio
ME-TRAMPA	múltiples epítomos y proteína de adhesión relacionada con la trombostadina
MNA	ensayo de microneutralización
moAbs	anticuerpos neutralizantes
PNH	primate no humano
NP	influenza: una nucleoproteína
PBMC	célula mononuclear de sangre periférica
PCR	reacción en cadena de polimerización
PRNT <sub>50</sub>	prueba de neutralización de reducción de placa
qPCR	reacción en cadena de polimerasa cuantitativa
RBD	dominio de unión al receptor
RMP	Plan de gestión de riesgos
ARN	ácido ribonucleico
RT-PCR	PCR con transcripción inversa
S	espiga
SAE	evento adverso grave
SARS-CoV-2	síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2
SD	dosis estándar
SFC	spot forming cell célula formadora de manchas
Th	ayudante T
TNF $\alpha$	factor de necrosis tumoral alfa

Abreviatura o término especial	Explicación
UK	Reino Unido
VAEDD	enfermedad mejorada asociada a la vacuna
vp	partículas virales
v/v	volumen por volumen
OMS	Organización Mundial de la Salud
w/v	peso por volumen

## CONVENCIONES

### Referencias cruzadas a otros documentos

Las tablas fuente y las figuras acompañan a esta solicitud; todos están ubicados en el Módulo 533.5.3. Las referencias cruzadas a los datos fuente incluirán el contenido y la categoría de análisis seguros del número de Tabla o Figura. Por ejemplo, la referencia cruzada a una tabla con los resultados del análisis principal de seguridad se citará como "consulte la Tabla principal de seguridad [XXX]" o "Table 1.X.X.X."

Las referencias cruzadas a tablas y figuras complementarias generadas post hoc para respaldar la interpretación de los datos se citarán como "consulte la tabla complementaria [EM.TX.XX]" .

Las referencias cruzadas a otras secciones y módulos del Documento Técnico Común citan la Document cite the nombre del módulo (indicado en el encabezado del documento) y el número de sección relevante (del cuerpo principal del documento). Por ejemplo, la referencia a los datos en la Sección 4 de la Revisión no clínica (consulte la Sección 4 de la Revisión no clínica.) se escribe de la siguiente manera: "consulte la Sección 2.4.4 de la Revisión no clínica". De manera similar, las tablas y figuras se cruzan citando el número de tabla o figura y su ubicación, por ejemplo "consulte la Tabla 5, Sección 2.4.4 de la Descripción general no clínica of the Non-clinical Overview."

### Fechas límite de datos

La fecha de DCO para los análisis agrupados primarios incluidos en esta presentación fue el 17 de diciembre de 2020 (y se denominará "DCO2"). La fecha límite de datos para el análisis agrupado provisional incluido en la presentación de análisis provisional MAAs original (4 de noviembre de 2020) se denominará "DCO1" and will be referred to as "DCO1."

**RESUMEN EJESUMMARY**

ChAdOx1-nCoV-19 AZD 1222 es un adenovirus del chimpancé recombinante con replicación defectuosa que expresa la glicoproteína de superficie S del SARS-CoV-2 impulsada por el promotor temprano inmediato virus principal del citomegalovirus humano que incluye el intrón A con una secuencia líder de VPA humano en el extremo N. AZD 1222 es una de las vacunas COVID-19 disponibles basada en diferentes plataformas: actualmente autorizadas, condicionalmente o autorizadas para uso de emergencia en varios mercados después de mostrar un beneficio clínico significativo en esta enfermedad. La vacuna AZD 1222 fue aprobada por primera vez para autorización de suministro de emergencia por la MHRA basándose en los resultados provisionales de eficacia en un régimen de dos dosis estándar administradas con un intervalo de 18 a 12 semanas para adultos mayores de 18 años. Además, la vacuna AZD 1222 obtuvo una autorización de comercialización condicional por parte de la EMA para la prevención de COVID-19 en personas a partir de 18 años.

Esta descripción clínica presenta y analiza los resultados clave del análisis primario, como se describen en el análisis MAA SARJ con un DCO del 7 de diciembre de 2020 (en adelante "DCO2"). El análisis primario combinado proporcionado en esta presentación actualizada incluye datos de 4 estudios controlados, aleatorizados y ciegos en curso realizados en 3 países: COV001 (Fase I/II; Reino Unido), COV002 (Fase III/III; Reino Unido), COV003 (Fase III); and Brasil) y COV005 (Fase III; Sudáfrica).

Los datos primarios actualizados y que analizaron un mayor número de participantes, demuestran claramente que AZD 1222 brinda protección contra COVID-19 grave y hospitalizaciones por COVID-19. Los datos fueron consistentes con los datos presentados durante el análisis provisional combinado en la presentación original. No se produjeron hospitalizaciones en el grupo AZD 1222 (0/8597) en comparación con (9/8507) en el grupo de control (9/8531) 15 días después de la segunda dosis (SDSD + LDDSD) en participantes (SDSD negativos) inicio. De manera similar, se demostró una protección completa contra el ingreso hospitalario por COVID-19 a 22 días después de la primera dosis de AZD 1222 SD (0 frente a 14 casos en el grupo Control, de los cuales dos fueron graves, uno con desenlace fatal), one with a fatal outcome). Estos datos siguen mostrando la tendencia observada en el DCO1, momento en el que hubo 2 casos graves y 9 ingresos hospitalarios por COVID-19 y todos en el grupo control.

Al analizar los datos actualizados por país, surgió evidencia sólida de la eficacia de AZD 1222 en los emergent estudios del Reino Unido y Brasil. En Sudáfrica, un número limitado de casos impidió sacar conclusiones sobre la eficacia de la vacuna efficacy.

Los datos de seguridad actualizados de AZD 1222, presentados para regímenes de dosificación múltiples, as por país, así como en poblaciones adultas de alto riesgo de adultos mayores y adultos con diabetes, comorbilidades, demostraron coherencia con el perfil de seguridad mostrado previamente en el análisis intermedio.

En general, los datos resultantes del análisis primario combinado demuestran que la eficacia y seguridad de la vacuna AZD 1222 son consistentes con los presentados en la solicitud original de MAA application,

destacando así la solidez de los datos y el importante valor clínico de AZD1222 para abordar la necesidad médica insatisfecha más urgente en una amplia gama de poblaciones.

## 1 PRODUCCIÓN Y DESARROLLO DEL PRODUCTO

### 1.1 Clasificación farmacológica

La vacuna COVID-19 AstraZeneca (también conocida como vacuna AstraZeneca COVID-19, denominada AZD1222 en este documento) es un adenovirus de chimpancé (ChAd) recombinante con replicación y crecimiento deficientes que codifica la glicoproteína de superficie S del SARS-CoV-2. El potencial terapéutico de AZD1222 se confiere a través de la expresión de la glicoproteína S y está diseñado para estimular/preparar una respuesta inmune protectora en el receptor contra el virus SARS-CoV-2. El desarrollo de AZD1222, anteriormente denominado ChAdOx2nCoV-19, fue iniciado por la Universidad de Oxford con la posterior transferencia de las actividades de desarrollo a AstraZeneca (en adelante, "el Solicitante") o AstraZeneca (hereafter referred to as "the Applicant").

### 1.2 Indicación y dosificación

La vacuna COVID-19 AstraZeneca está indicada para la inmunización activa para prevenir COVID-19 causado por el SARS-CoV-2, en personas mayores de 18 años. La vacuna se administra IM en dos dosis de 0,5 ml de  $5 \times 10^{10}$  vp (nominal), en un intervalo de 4 a 12 semanas.

### 1.3 Antecedentes científicos y necesidades médicas insatisfechas

En diciembre de 2019, se descubrió un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida en red in Wuhan, China, y posteriormente se confirmó que los pacientes estaban infectados con el nuevo coronavirus (CoV), ahora conocido como SARS-CoV-2 (Zhou et al 2020). En enero de 2020, había cada vez más pruebas de transmisión de persona a persona a medida que el número de casos comenzó a aumentar rápidamente en China. La OMS declaró pandemia el nuevo coronavirus el 11 de marzo de 2020. Of Hasta el 14 de diciembre de 2020, ha habido más de 74 millones de casos confirmados y 116 millones de muertes confirmadas en todo el mundo (OMS 2020a). Los primeros datos epidemiológicos muestran que aproximadamente el 12% de los sujetos positivos al SARS-CoV-2 requieren hospitalización y de ellos, casi el 24% puede necesitar tratamiento en la unidad de cuidados intensivos (Guan et al 2020; Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

La COVID-19 más grave suele presentarse como neumonía viral y una enfermedad sistémica que afecta a múltiples sistemas orgánicos. La edad avanzada, el género masculino y las comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares, respiratorias, diabetes tipo 2, son factores de riesgo para la infección, progresión de la enfermedad, las complicaciones asociadas y la muerte (Arentz et al 2020; Grasselli et al 2020; Guan et al 2020; Williamson et al 2020). Aunque los mecanismos detrás del aumento del riesgo aún no se comprenden completamente, la presencia de comorbilidades cardiometabólicas u otras comorbilidades con inflamación, subyacente y disfunción endotelial, combinadas con la función básica de los órganos ya comprometida, aumentarían la susceptibilidad a un mayor estrés oxidativo, inflamación y trastornos metabólicos por COVID-19 (Ayres 2020; Guzik et al 2020; Madjid et al 2020).

La evolución de la pandemia varía según los países, y se ve afectada en parte por diferentes estrategias de contención que van desde confinamientos extremos hasta una relativa inacción. Como resultado, ha habido (y sigue habiendo) oleadas regionales de la enfermedad. A nivel mundial, los gobiernos han reconocido que una vacuna eficaz contra la COVID-19 es la única manera de garantizar una estrategia de salida segura y sostenida de los repetidos confinamientos. La pandemia de COVID-19 ha causado importantes perturbaciones en los sistemas de salud, con importantes impactos socioeconómicos, y se necesita urgentemente una inmunización generalizada.

AZD1222 es una de las vacunas COVID-19 disponibles, basada en diferentes plataformas, que han sido autorizadas para uso de emergencia y han recibido aprobación condicional después de mostrar una eficacia de vacuna relevante y un beneficio clínico significativo en esta población de pacientes (Boden *et al.* 2021; al Polack *et al.* 2020; Voysey *et al.* 2020). La MHRA aprobó la autorización de suministro de emergencia de la vacuna AZD1222 basándose en los resultados provisionales de eficacia en un régimen de dos dosis estandarizadas administradas con un intervalo de 4 a 12 semanas para adultos mayores de 18 años (18 years of age). Además, los siguientes mercados (entre otros) han otorgado autorización para AZD1222: la EMA otorgó la autorización de comercialización condicional para la prevención de COVID-19 en personas a partir de 18 años, y la OMS otorgó la Lista de Uso de Emergencia para el uso de la vacuna en personas de 18 años o más, incluidas las de 65 años o más (18 years of age and older, including those aged 65 years and above).

Para cambiar el curso de la pandemia es fundamental un amplio acceso a una variedad de vacunas que ofrezcan protección contra el SARS-CoV-2. Por lo tanto, la disponibilidad de vacunas con requisitos de envío y almacenamiento bajo congelación, así como un precio más bajo, brindará mejores opciones para que los países garanticen un acceso adecuado y fácil a las vacunas a una población más amplia, independientemente de la situación económica y las necesidades regionales.

### 1.3.1 Justificación del desarrollo de AZD1222

Se están realizando esfuerzos a nivel mundial para desarrollar vacunas eficaces contra el SARS-CoV-2. Varios candidatos se encuentran actualmente en desarrollo (Liu *et al.* 2020). Autorización temporal para el uso de la vacuna de ARNm COVID-19 BNT 162b2 de Pfizer/BioNTech (que, al igual que AZD1222, codifica la glicoproteína S), se concedió por primera vez en el Reino Unido; otros países han seguido su ejemplo. Dada la extensión y el rápido ritmo continuo de la infección, la gravedad de los impactos médicos y socioeconómicos de esta pandemia y los desafíos de suministro asociados con un programa global de vacunación, se necesitan múltiples vacunas. La vacuna COVID-19 AstraZeneca (AZD1222) se ha desarrollado para abordar esta necesidad de salud pública to address this public health need.

Las subunidades de la proteína S fueron seleccionadas como antígenos candidatos para el desarrollo de vacunas. Son responsables de la unión de la enzima convertidora de angiotensina 2 al receptor de la membrana a través del dominio de unión al receptor y de la fusión del virus y las membranas celulares, mediante la entrada del SARS-CoV-2 en las células diana (Li *et al.* 2016). La proteína S tiene un papel esencial en la entrada del virus y determina el tropismo tisular y celular, así como el rango de huéspedes. La glicoproteína S desempeña un papel en la unión al receptor y en la fusión de membranas, lo que representa un objetivo principal para la vacuna.

El desarrollo antiviral de la proteína del pico es una proteína transmembrana trimérica de tipo II ubicada en la superficie de la envoltura viral, que da lugar a protuberancias en forma de picos de la virión SARS-CoV-2.

La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína recombinante expresada por AZD1222 se incorporó al vector adenoviral ChAdOx1 y ningún otro componente del SARS-CoV-2 forma parte de AZD1222. El CoV-2 transcrito de la glicoproteína S y el producto genético no son tóxicos ni patógenos y no confiere ninguna ventaja al vector en términos de supervivencia tras la combinación (ver Módulo 16, Sección 2). El vector es impulsado por el promotor temprano inmediato principal del citomegalovirus humano que incluye el intrón A con una secuencia señal principal del activador del plásmido genotípico en el extremo N. AZD1222 expresa una secuencia codificante con nodos optimizados para la síntesis de la proteína S de la secuencia de acceso del genoma del SARS-CoV-2 MN908947. V-2 genome sequence accession MN908947.

Los adenovirus de chimpancé tienen una gama de huéspedes muy limitada; no pueden infectar células, animales, o vegetales, no se sabe que sean patógenos para ninguna otra especie animal y no se integran en el genoma (Lee et al., 2017; Morris et al., 2017). Estas propiedades no se modifican en AZD1222, que también tiene una replicación deficiente. El caso de expresión de antígeno no altera la ruta de transmisión ni el rango de huéspedes del vector viral ChAdOx1. Si un chimpancé queda expuesto accidentalmente, es poco probable que una dosis muy baja de un virus con replicación deficiente cause síntomas y la vacuna y el producto genético expresado serían descompuestos y procesados naturalmente por el sistema inmunológico (ver Módulo 16, 2.1em Sección 1021 (ii)). 6.2, Section 1021(ii)).

La selección de la plataforma ChAdOx1 brinda la oportunidad de producir rápidamente una vacuna candidata contra la COVID-19 para estudios clínicos; basándose en la información sobre la respuesta inmunitaria, la respuesta a la dosis y la seguridad obtenida de la experiencia con otras construcciones de vacunas candidatas de desarrollo. Además, la plataforma se presta para la producción rápida de grandes cantidades de vacuna a un costo relativamente bajo, y el producto puede formularse para su almacenamiento entre 2°C y 8°C, 16°C, que simplifica los requisitos de la cadena de frío.

### Datos no clínicos

Se ha demostrado que AZD1222 es inmunogénico en modelos de ratones, hurones, NHPs, and perros BALB/c y CD-1, y mostró evidencia de protección sin MAED, en un estudio de exposición al SARS-CoV-2 postvacunación en rhesus macacos (ver Módulo 2.4, Sección 2).

Hasta la fecha se han completado dos estudios de toxicología con AZD1222 sin resultados adversos; un estudio preliminar de toxicidad reproductiva y de desarrollo en ratones (ver Estudio 490838) y un estudio de seguridad cardiovascular y respiratoria en ratones (ver Estudio 617078). Se ha realizado un estudio de P toxicidad de GLP con dosis repetidas de AZD1222 en ratones; los resultados no mostraron hallazgos adversos (ver Estudio 543351 sin patología de recuperación). Se está llevando a cabo un estudio principal de toxicidad reproductiva y de desarrollo en ratones con AZD1222 (ver Estudio 490843). Además, no clínico

Los hallazgos toxicológicos con la vacuna ChAdOx1-MERS-CoV que expresa la proteína S de la S longitud completa en ratones se consideran de relevancia directa para el perfil de seguridad no clínico de AZD1222. También se consideran importantes los resultados de los estudios toxicológicos de vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (ChAd OX1 NP+M1 y AdCh63 MSP-e1). En el estudio ChAdOx1-MERS-CoV (ver Estudio QS18DL), el espectro y la gravedad de los cambios no fueron consistentes con la administración de una sustancia antigénica como ChAdOx1-MERS y MERS, considerándose no adversos. Los resultados de los estudios de toxicología en ratones con vacunas ChAd similares con replicación defectuosa (ChAd OX1 NP+M1 y AdCh63 MSP-1) mostraron los hallazgos similares y fueron bien tolerados sin efectos adversos (ver Estudios XMM003 y UNO0013) UNO0013).

En un estudio de biodistribución de AdCh63 MSP-1 en ratones utilizando expansión por cultivo para la detección de virus vivos en muestras, seguido de RT-PCR, la diseminación se limitó al sitio de inyección y al drenaje de los ganglios linfáticos, sin evidencia de replicación de virus (ver Estudio RMB (ODISTH001)). Recientemente, un estudio de biodistribución en drosófila (ver Estudio 0841MV38.001) de ChAdOx1 HBV (M1) en ratones indicó, basándose en datos provisionales utilizando un método más sensible, qPCR, niveles bajos de detección de ChAdOx1. Se encontraron números bajos de copias en una variedad de órganos (hígado, cerebro, corazón, timo, hígado, pulmón, ganglios linfáticos, testículos, ovario) en niveles entre 1.000 y 100.000 veces menos que en el lugar de la inyección (músculo esquelético). No ha habido observación de hallazgos adversos en estudios de toxicidad de dosis repetidas o de toxicidad reproductiva asociados con esta observación.

Debido a que AZD1222 no tiene capacidad de replicación en células humanas (consulte la Sección B), y debido a que hay datos disponibles sobre la biodistribución y la eliminación clínica de otras vacunas con vectores de adenovirus de chimpancé con capacidad de replicación incompetente, no se han realizado estudios de biodistribución o eliminación clínica de AZD1222 y ninguno están planeados.

Se evaluó la eliminación en la orina y en la orina en participantes de 2 estudios clínicos de la vacuna ChAd AdCh63 ME-TRAR. Después de la administración intradérmica de la vacuna ChAd detectable en la orina, y si bien ChAd pudo detectarse en hisopos de piel en el lugar de la inyección, la cantidad de material viral recuperado fue muy baja en comparación con la dosis administrada (0,0000549% de la pérdida de dosis de vacuna ( $2 \times 10^{11}$  vp) hasta cero (virus detectable) (consulte el Módulo 1.6.2 (see Sección 11C2(i))). En el estudio con ratones de ChAdOx1 HBV mencionado anteriormente, la eliminación se evaluó en las heces y la orina; los datos preliminares sugieren que no hay eliminación incurrir en esas matrices.

## 1.4 Programa de desarrollo clínico

### 1.4.1 Descripción general del programa

El programa de desarrollo clínico que investiga la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de AZD1222 y para la prevención de COVID-19 en adultos consta de 9 estudios en curso 9 ongoing studies,

incluidos 5 estudios patrocinados por la Universidad de Oxford, 3 estudios patrocinados por el and 1 solidiante y 1 estudio patrocinado por el Serum Institute of India/Indian Council of Medical Research.

La vacuna AZD1222 ha sido aprobada para autorización de suministro de emergencia por la MHRA basándose en los resultados provisionales de eficacia en un régimen de dos dosis estándar administradas con un intervalo de 4 a 12 weeks semanas para adultos mayores de 18 años. Además, la vacuna AZD1222 obtuvo una autorización de granted a comercialización condicional por parte de la EMA para la prevención de COVID-19 en personas a partir de 18 años people from 18 years of age.

Los datos presentados en esta presentación se combinan de los primeros 4 estudios para inscribir participantes en este programa clínico: COV001 (Fase I/II), COV002 (Fase I/II/III), COV003 (Fase I/II/III) y COV005 (Fase III). Todos estos estudios fueron patrocinados por la Universidad de Oxford y tienen criterios de valoración y métodos de vigilancia similares que respaldan la combinación de datos. En la Tabla 1 se proporciona una descripción general de los estudios de la overview Universidad de Oxford que forman la base de la eficacia clínica, la seguridad y la evidencia de inmunogenicidad resumida en este documento. Para obtener más detalles, consulte el Módulo 5.2 y los protocolos de estudio en el Módulo 5.3.5.1 (versión COV001 CSP, 12.0; COV002 CSP versión 15.0; COV003 CSP versión 8.0 y COV005 CSP versión 4.1). CSP version 15.0, COV003 CSP version 8.0, and COV005 CSP version 4.1).

En la Tabla 2 se proporciona una descripción general de los estudios adicionales de este programa.

**Tabla 1 Estudios incluidos en el análisis de grupo de presentación de la descripción clínica**

Nombre del estudio Región	COV001 (NCT04324606) UK	COV002 (NCT04400838) UK	COV003 (ISRCTN89951424) Brasil	COV005 NCT04444674 Sudáfrica
Patrocinador	Universidad de Oxford	Universidad de Oxford	Universidad de Oxford	Universidad de Oxford
Fecha de inicio / Estado	Abril de 2020 / En curso	Mayo de 2020 / En curso	Junio 2020 / En curso	Junio 2020 / En curso
Fase	I/III	II/III	III	I/III
Diseño	Participante ciego, aleatorizado, controlado	Participante ciego, aleatorizado, controlado	Participante ciego, aleatorizado, controlado	Doble ciego, aleatorizado, controlado
Número previsto (real) de participantes	~1090 (real: 1077)	~12390 (real: 10812) <sup>12</sup>	~10300 (real: 10414) <sup>14</sup>	~2070 (2125 real) <sup>15</sup>
Características de los participantes incluidos en los análisis agrupados	18-55 años; sano	≥ 18 años; sano	≥ 18 años; sano	> 18-65 años; sano
Número de dosis (Vía IM) <sup>a</sup>	1 or 2 (basado en el grupo de estudio)	1 or 2 (basado en el grupo de estudio)	2	2
AZD1222 dosis de dosis <sup>b</sup>	SD: 5 x 10 <sup>10</sup> vp vp LD: 2,5 x 10 <sup>10</sup> vp	SD: 5 x 10 <sup>10</sup> vp vp LD: 2,2 x 10 <sup>10</sup> vp	SD: 5 x 10 <sup>8</sup> vpp	SD: 5 x 10 <sup>10</sup> vpp LD: 2,2 x 10 <sup>10</sup> vpp <sup>b</sup>
Control	Hombres ACOVY	Hombres ACOVY	Men ACOVY (primera dosis) Placebo salino (segunda dosis)	Placebo salino
Detección de casos	Pasivo	Pasivo y activo (hisopado semanal SARS-CoV-2 PCR)	Pasivo	Pasivo y activo (hisopos-visit nasales y/o saliva en cada visita <sup>c</sup> ). colección, SARS CoV-2 PCR)
Duración prevista del seguimiento	364 días después de la última dosis	364 días después de la última dosis	364 días después de la última dosis	364 días después de la primera dosis

Un ensayo de referencia de AstraZeneca, consulte la Sección 14.2 para obtener detalles.

<sup>b</sup> adicionales. Dosis administrada estimada, consulte la Sección 2 para obtener información.

información adicional. VIH = virus de inmunodeficiencia humana; IM = intramuscular; vp = partículas virales; semana = semanas; año = años; MenACOVY = vacuna conjugada contra meningococos de los grupos a, c, i, w, e, 135 e y.

**Tabla 2** Estudios adicionales en el programa clínico <sup>a</sup>

Número de estudio Región	COV004 (PACTR20200568189) 5696) Kenia	D8110C00001 (NCT04516746 Número EudraCT: 2020-001226-32) Estados Unidos, Chile, Perú	D8111C00001 Rusia	D8111C00002 (NCT04568031) Japón	ICNIR/S11- COVISHIELD India
Patrocinador	Universidad de Oxford	AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	ICMR/SIPL
Fecha de inicio/estado	Octubre 2020 / En curso	Agosto 2020 / En curso	En espera <sup>b</sup>	Agosto 2020 / En curso	Agosto 2020 / En curso
Fase	Ib/II	III	III	III	II/III
Diseño	participante, ciego al participante, aleatorizado, controlado	doble ciego, aleatorizado, controlado	Etiqueta abierta	doble ciego, aleatorizado, controlado	ciego al observador, aleatorizado, controlado
Número planificado de Participantes	~400	~30000	~100	~256	~1600
Características de los participantes	≥ 18 años; sano	≥ 18 años; sano y con enfermedad al- crónica médicamente estable	≥ 18 años; sano	≥ 18 años; sano	≥ 18 años; sano
Número de dosis (Vía IM) (c)	1	2	1	2	2
AZD1222Z niveles de dosis C	SD: $5 \times 10^{10}$ vp	DE: $5 \times 10^{10}$ vp	DE: $5 \times 10^{10}$ vp	SD: $5 \times 10^{10}$ vpp	SD: $5.5 \times 10^{10}$ vp; OR COVISHIELD: $1.5 \times 10^{10}$ vp
Control	Vacuna contra la rabia	Placebo salino	Ninguno	Placebo salino	Placebo (vehículo de vacuna)
Intervalo de dosis planificado al	-	4 semanas	-	4 semanas	4 semanas
Detección de casos	Pasivo	Pasivo y activo (contactos semanales)	Not aplicable	Pasivo	Pasivo

Región	COV004 (PACTR20200568189) 5696) Kenia	D8110C 00001 (NCT04516746 Número EudraCT: 2020-001226-32) Estados Unidos, Chile, Perú	D8111C00001 Rusia	D8111C00002 (NCT04568031) Japón	ICMR/SII- COVISHIELD India
Duración prevista de seguimiento	—365 días después de la dosis	—730 días después de la primera dosis	—180 días después de la dosis	—365 días después de la primera dosis y 180 días después de la última dosis	—180 días después de la dosis

a Ninguno de estos estudios aporta datos a esta solicitud; por lo tanto, no figurarán en el Módulo 5.2 del CTD. Vacunaciones no.

b Iniciadas y datos de seguridad en revisión por el Ministerio de Salud de Rusia. Ensayo de

c referencia de AstraZeneca; consulte la Sección 1.4.2 para obtener detalles adicionales

ICMR = Consejo Indio de Investigaciones Médicas; IM = Inframuscular; vp = partículas virales; semana = semanas; año = años; Vacuna conjugada meningocócica MenACWY de los grupos  
a, c, w-135 y 9; SII = Serum Institute of India Private Limited/elimine esta nota a pie de página predeterminada según sea necesario.

#### 1.4.2 Desviaciones del diseño del estudio y la fiabilidad y el cumplimiento de los requisitos de los estudios incluidos en los análisis agrupados

Debido a una diferencia en la determinación de la concentración entre dos métodos analíticos, un subconjunto de participantes en COV002 que iban a recibir  $5 \times 10^{10}$  vp (designado como 5D) por el protocolo en realidad recibió  $2,2 \times 10^{10}$  vp (designado como 1D); los participantes que recibieron 1D se incluyeron en los análisis agrupados de eficacia e inmunogenicidad (Voysey et al (2020)). A un pequeño número de participantes en el estudio COV005 también se les administró una LD debido a la alta variabilidad en la organización de fabricación por contrato utilizada para cuantificar las partículas virales en DR. Los datos de los participantes en el estudio COV005 solo se incluyeron en el análisis conjunto de seguridad. Estas discrepancias ocurrieron temprano en el curso del programa clínico. Desde entonces las metodologías de análisis se han validado aún más para alcanzar un nivel de plena confianza en la concentración de determinación. En la Sección 2 se proporcionan detalles adicionales sobre la administración de 5 LD en COV002 y COV005.

La intención inicial de este programa era implementar un calendario de vacunación de una sola dosis. Cuando se hizo evidente, tras la revisión de los datos de inmunogenicidad de COV001, que una segunda dosis proporcionaba una mayor inmunogenicidad, se tomó la decisión de reevaluar más exhaustivamente un programa de 2 dosis. Como resultado y en el contexto de limitaciones logísticas relacionadas con las rápidas condiciones en las que se iniciaron en paralelo este programa clínico y la fabricación a gran escala, se produjeron retrasos en la disponibilidad de material de ensayos clínicos para vacunas de segunda dosis en los 4 estudios, lo que afectó principalmente a los Estudios del Reino Unido y COV001 y COV002. Debido a estos retrasos, el intervalo entre las dosis 1 y 2 (originalmente previsto que fuera de 4 a 12 semanas) en realidad osciló entre 3 y 26 semanas (datos en el archivo). Los resultados del análisis exploratorio preliminar del efecto del intervalo de dosis sobre la eficacia se analizan en la Sección 4.

### 1.5 Cumplimiento de las Reglas regulatorias y buenas prácticas de Practice

#### 1.5.1 Consultas con autoridades reguladoras relevantes para esta solicitud Application

La Tabla 3 presenta un resumen de consultas previas con MHRA y EMA.

**Tabla 3 Resumen de consultas con autoridades reguladoras**

Tema(s)	Asesoramiento de la agencia
Reuniones previas a la presentación: 31 de julio de 2020 (EMA); 4 de agosto de 2020 (MHRA)	
Estrategia para analizar datos agrupados de los estudios COV001, COV002, COV003 y COV005 patrocinados por la Universidad de Oxford y el estudio COV005. Plan de análisis estadístico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Open to proposed strategy</li> <li>Abierto a la estrategia propuesta</li> <li>Se recomienda al solicitante buscar asesoramiento científico para informar mejor el enfoque.</li> </ul>
Asesoramiento científico: 5 de septiembre de 2020 (MHRA; vacuna/2369/AZD1222 COVID-19); 11 de septiembre de 2020 (EMA; EMEA/H/SA/4655/1/2020/II)	

Temas(s)	Asesoramiento de la Agencia
Plan de análisis estadístico revisado plan	<p><b>EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomienda al solicitante abordar las diferencias en el diseño del estudio que tienen implicaciones potenciales para el proceso de agrupación. El límite inferior recomendado del IC en torno a la eficacia de la vacuna debe ser <math>&gt;20\%</math> o incluso <math>&gt;30\%</math></li> <li>Recommended point estimate of VE be well above 50%</li> </ul> <p><b>MHRA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estrategia de agrupación respaldada, planes para una decisión regulatoria y requisitos estadísticos para la eficacia de la vacuna</li> </ul>
Reuniones de la agencia con MHRA y EMA los días 6 y 7 de octubre de 2020	
Plan de análisis estadístico revisado plan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incorporación reconocida por el Solicitante del límite inferior de eficacia de la vacuna <math>&gt;20\%</math>; expresó preferencia por el 30%</li> <li>Reconoció que la justificación del solicitante para los niveles alfa es clara y consistente con el control del error tipo 1</li> <li>Estuvo de acuerdo con la justificación para el enfoque del gasto alfa</li> <li>Reconoció la posible necesidad de ajustar la estrategia de prueba si los casos no se acumulan de manera oportuna</li> <li>Aconsejó al solicitante que presentara SAP refinado para obtener información científica adicional</li> </ul>
Asesoramiento científico: 28 de octubre de 2020 (EMA; EMEA/H/S/A/4655/1/FU/1/2020/II)	
Plan de análisis estadístico revisado plan	<ul style="list-style-type: none"> <li>El enfoque de gasto alfa para la estrategia de pruebas es aceptable si se finaliza antes de que se realice cualquier análisis provisional</li> <li>Enfoque aceptado para incluir regímenes S0SD y LSD en conjuntos de datos agrupados para análisis provisionales y primarios del criterio de valoración principal de eficacia y para respaldar un régimen de 2 dosis, siempre que se proporcionen datos de inmunogenicidad similares en todos los regímenes de dosis por edades y regiones</li> <li>Se aconsejó al solicitante realizar análisis en un momento en el que se podrían maximizar los requisitos regulatorios</li> <li>Se recomienda al solicitante reducir el número de análisis planificados</li> <li>Acordó que el enfoque revisado podría constituir la base para un marco regulatorio de decisión</li> </ul>
Reuniones: 12 de noviembre de 2020 (MHRA); 18 de noviembre de 2020 (EMA)	
Plan de análisis estadístico final	<ul style="list-style-type: none"> <li>La MHRA y la EMA acuerdan que el SAP final refleja el asesoramiento previo</li> <li>SAP final es consistente con las expectativas de la Agencia sobre los datos</li> </ul>

Temas(s)	Asesoramiento de la Agencia
<p>Plan de envío continuo para proporcionar resultados estadísticos en 4 paquetes de envíos</p>	<p>Aconsejo al solicitante que incluyera un análisis del estado serológico al inicio del análisis de subpoblación .</p> <p>MHRA y EMA informaron al solicitante que no se necesitan resúmenes clínicos (Secciones 2.7.3 y 2.7.4) para la revisión inicial .</p> <p>MHRA informó al solicitante que se necesitaba una evaluación de riesgos y beneficios en lugar de descripción general y resúmenes</p> <p>La EMA informó que se requiere revisión clínica (Sección 2.5) required prior a una aprobación</p> <p>Plan de presentación continua actualizado para incorporar los comentarios de la Agencia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Paquete definido 1: resultados de alto nivel ;</li> <li>◦ Paquete definido 2: población completa ;</li> <li>◦ Paquete clínico 3: subgrupos (por edad y país, comorbilidad y estado serológico inicial ); y baseline); and</li> <li>◦ Paquete definido 4: Inmunogenicidad, descripción clínica, view, RMP, QRD</li> </ul>
<b>Otros temas</b>	
Adultos Mayores (EMA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El análisis primario agrupado debe incluir participantes mayores de 65 años (se prefiere el 25% de la inscripción total).</li> <li>• Si no se alcanza el objetivo del 25%, es posible que se requiera información adicional in sobre la eficacia en adultos mayores más adelante.</li> <li>• Solicitante para informar participantes &gt; 65 años en el análisis analysis, agrupado, con una tabulación descriptiva de casos en los grupos control AZD1222 y control</li> </ul>
Seguridad	<p>MHRA y EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La fecha de seguridad de un mes después de la segunda dosis estará disponible para un número sustancial de participantes para que pueda ser revisado durante el periodo de evaluación .</li> </ul> <p>EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El solicitante deberá proporcionar tabulaciones de seguridad <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ por dosis e intervalo de dosis,</li> <li>◦ subgrupo de edad,</li> <li>◦ recepción de paracetamol dentro del periodo en el que se capturaron los EA: solicited</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Pediatría:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diseños de estudios incluidos en el in PIP PIP</li> <li>• Propuesta de aplazamiento de estos estudios con fecha de finalización de arch marzo de 2023</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dictamen PIP recibido el 5 de enero de 2021.</li> </ul>

## 1.5.2 Cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas

Todos los estudios del programa de estudios clínicos cuentan con procedimientos establecidos para cumplir con las BPC, según la documentación portal CH y las regulaciones y pautas de las autoridades sanitarias aplicables.

## 2 OVERVIEW OF THE BIOPHARMACEUTICALS

No se realizaron estudios biofarmacéuticos con diferentes formulaciones ya que AZD1222 solo está destinado para uso IM.

Los métodos bioanalíticos utilizados para evaluar el estado serológico al inicio del estudio y la icity (inmunogenicidad (es decir, respuestas inmunitarias humoral y celular) en el programa de desarrollo clínico fueron precisos y exactos, y las características de validación bioanalíticas del ensayo fueron aceptables para todas las aplicaciones. Si bien en este documento se hace referencia a los métodos utilizados en el desarrollo clínico temprano, los métodos discutidos en las Secciones 3.4 y 4.2.8 están calificados y/o validados.

El AZD1222 DP comercial está formulado para garantizar la estabilidad y principal comodidad para la administración de la dosis AZD1222 DP es una forma farmacéutica líquida estéril sin conservantes, presentada en un vial multidosis de 1 x 1011 vcp/ml destinada a la administración IM. Cada dosis se prepara extrayendo 0,5 ml de un vial de AZD1222 en una jeringa estéril.

Los viales sin abrir deben conservarse entre 2°C y 8°C. Después de abrirlos, los viales deben desecharse dentro de las 6 horas (si se almacenan a temperatura ambiente (es decir, 30°C) o dentro de las 48 horas (si se almacenan entre 2°C y 8°C).

El proceso de fabricación evolucionó durante el programa de desarrollo (Tabla 4). El material de ensayo clínico AZD1222 se obtuvo de 1) OBF de la Universidad de Oxford (Proceso 1) y 2) para el estudio COV001; 2) Adviento (Proceso 2) para los estudios COV002, COV003 y COV005; y 3) Cobria/Symbiosis (Biologics) (Proceso 3) para los estudios COV001, COV002, COV003 y COV005. El DP comercial previsto se prepara mediante el Proceso 4. El desarrollo de DP se basó en la comparabilidad analítica.

Para los estudios COV001, COV002, COV003 y COV005, el DP se suministró como solución estéril en un vial de dosis única o múltiple. Para obtener detalles sobre los materiales y formulaciones (incluida la forma de dosificación, la concentración y el volumen declarado en la etiqueta) utilizados en cada estudio clínico, para el material comercial previsto, consulte el Módulo 3.2, Sección P.2.2.

Un análisis de control de calidad del DP utilizado en el estudio COV002 reveló discrepancias entre dos métodos utilizados por el fabricante contratador y la Universidad de Oxford (OBF) para cuantificar partículas virales, a saber, qPCR y espectrofotometría, lo que resultó en una diferencia de aproximadamente 12,3 veces en el vp determinados. En consulta con la MHRA, se acordó dosificar según el contenido de partículas virales determinado por el método espectrofotométrico en el estudio COV002 para mantener la coherencia con el estudio COV001 y garantizar que los participantes no recibieran una dosis superior a la planificada por consideraciones de seguridad. Esto dio como resultado la selección de una dosis de  $5 \times 10^{10}$  vcp mediante espectrofotometría ( $2,2 \times 10^{11}$  DQR) mediante qPCR) del lote K-0007. Sin embargo, se observó una baja reactividad entre los participantes vacunados y investigaciones adicionales identificaron una interferencia inesperada de un excipiente, el polisorbato 80 (PS80) con el ensayo de espectrofotometría. El polisorbato 80 amplifica la absorbancia que, si no se corrige, puede

conducir a una sobreestimación de la concentración de partículas virales. Esta sobreestimación llevó a una sobradilución de la concentración de DR en el vial original, lo que resultó en la administración de aproximadamente la mitad (45%) de la dosis prevista administrada a un subconjunto de participantes en el estudio COV002.

En el estudio COV005, a 44 participantes también se les administró una dosis más baja de AZD1222Z del ítem DR:K0011. Esto fue el resultado de una sobreestimación del contenido de vp en el DR medido por qPCR por parte del fabricante contratado, como resultado de la variabilidad conocida en el ensayo *ability in the assay*. La nueva medición del contenido de vp en el DR utilizando métodos de qPCR comercialmente optimizados y al PCR de gotas digitales por parte del solicitante arrojó valores inferiores a los estimados por el fabricante contratado. La coherencia entre los resultados obtenidos mediante estos dos métodos diferentes, *two* utilizados por el solicitante proporcionó una medida más precisa y fiable del contenido de vp en el DR. Se concluyó que el contenido de qPCR vp para K0011 determinado por el fabricante contratado era artificialmente alto. Debido a esta sobreestimación inicial del contenido de vp, a los primeros participantes se les administró un volumen menor de inyección para alcanzar la dosis estándar. A la luz de los valores obtenidos durante la nueva medición, el volumen de dosis se ajustó para lograr una dosis estándar comparable a la de los otros estudios después de consultar con las autoridades reguladoras de Sudáfrica *after consultation with the South African Regulatory authorities*.

Los análisis comparativos revelaron que no hubo diferencias significativas entre el SD usando Advertit DR cuando se ajustó el volumen y el Cobran (Symbiosis) DR medido por vp, partículas infecciosas por dosis y la relación vp/partículas infecciosas (RIt) entre el SD entregado utilizando DR fabricado en diferentes sitios y SD utilizado en los estudios COV001, COV002, COV003 y COV005 utilizando los ajustes de volumen necesarios. Ahora se ha desarrollado un conjunto de ensayos para determinar la intensidad de la dosis (que confirmó la dosificación LD y SD), y todos los lotes futuros se lanzarán con una dosis especificada de SD de  $6.5 \times 10^{10}$  vp. future batches are all released with a specification dose of  $3.5$  to  $6.5 \times 10^{10}$  vp. Para obtener detalles adicionales, consulte la Administración de dosis bajas de AZD1222Z en el estudio COV002 y el documento del estudio COV005 (consulte el Apéndice A, Sección 8.1).

Tabla 4 Resumen de las características de los productos farmacéuticos

Categoría	Proceso 1 ((clínico))	Proceso 2 ((clínico))	Proceso 3 ((clínico))	Proceso 4 ((comercial (previsto))		
Estudiar	COV001	COV002, COV003, COV005	COV001, COV002, COV003, COV005	---	---	---
Forma de dosificación	Líquido congelado	Líquido congelado	Líquido	Líquido		
	Dosis única	Dosis múltiples (2)	Múltiples dosis (10)	Múltiples dosis (10)		Dosis múltiples (8)
AZD1222 Concentración de AZD1222	$1.3 \times 10^{11}$ vp/mL	$1.7 \times 10^{11}$ vp/mL	$1 \times 10^{11}$ vp/mL	$1 \times 10^{11}$ vp/mL		
Formulación	Histidina 10 mM, NaCl 35 mM, Cl <sub>2</sub> , MgCl <sub>2</sub> 1 mM, edetato disódico 0,1 mM, lactato, sacarosa al 7,5% (p/v), etanol al 0,5% (v/v), RS-80 al 0,1% (p/v), pH 6,6		Histidina 10 mM, NaCl 35 mM, Cl <sub>2</sub> , 1 MgCl <sub>2</sub> 1 mM, EDTA 0,1 mM, 7,5% sacarosa al 7,5% (p/v) y etanol al 0,5% (v/v) y RS-80 al 0,1% (p/v), pH 6,6	Histidina/histidina-HCl 10 mM, NaCl 35 mM, MgCl <sub>2</sub> 1 mM, MgCl <sub>2</sub> , edetato disódico 0,1 mM, sacarosa al 7,5% (p/v), etanol al 0,5% (v/v), RS-80 al 0,1% (p/v), pH 6,6		
Reclamo de etiqueta volumen	0,35 o 0,485 ml mL <sup>a</sup>	1 ml	5 ml	5 ml	5 ml	4 ml
Fraseo	Borosilicato 2R transparente e incoloro (Adelfos)	3 ml de borosilicato claro e incoloro (Nuova Omipj- Stevanato)	Borosilicato 10R transparente e incoloro (Schott)	Borosilicato 10R transparente e incoloro (Schott, Soffieria Bertolini, Nipro, Gerresheimer)	6 ml de borosilicato claro e incoloro (Turingero)	5 ml de borosilicato claro e incoloro (Gen-esheimer)
Tapón	13mm FM157157 (Datwyler)	13mm S2-F451 (Oeste)	20mm 4023/50 FluroTec (Oeste)	20mm 4023/50/50 FluroTec (Oeste) 20mm FM2591259 OmniFlex (Datwyler) 20mm D2179-7S FluroTec (Daikyo)	13mm 4432/50/50 Flurotec (Oeste)	13mm 4432/50/50 Flurotec (Oeste)

**Tabla 4** Resumen de las pruebas de los productos farmacéuticos

Categoría	Proceso 1 ((clínico))	Proceso 2 ((clínico)) <sup>a)</sup>	Proceso 3 ((clínico))	Proceso 4 ((comercial previsto)) <sup>b)</sup>		
Sello	13 mm aluminio	aluminio de 18 mm	aluminio de 20 mm	aluminio de 20 mm	13 mm aluminio	aluminio de 18 mm

PS-80 = polisorbato 80; vp = partículas virales

- <sup>a</sup> Diluido en la clínica para alcanzar el objetivo 1 x mL.  
<sup>b</sup> 10<sup>7</sup> 1 vp/mL Mediante titulación.  
<sup>c</sup> de pH usando HCl. Se fabricaron dos lotes con dos volúmenes diferentes según la etiqueta.

### 3 OVERVIEW OF PHARMACOLOGY

Los datos de inmunogenicidad del análisis combinado provisional (DCO1) de 14 de noviembre de 2020 se enviaron previamente. En esta sección se presentan y resumen los datos de inmunogenicidad análisis actualizados del análisis agrupado primario (DCO2) del 17 de diciembre de 2020 (para obtener datos y datos de análisis completos, consulte SDP, Módulo 5.3.5.3). Todos los resultados de datos de este análisis primario combinado se proporcionan en el Módulo 5.3.5.3.1. En el Módulo 5.3.5.3 de esta presentación se proporcionan datos adicionales para análisis exploratorios de inmunogenicidad. Como los estudios de inmunogenicidad de fase I y II están actualmente en curso, los informes de los estudios clínicos no están disponibles y en su momento se han realizado análisis por estudio.

Es de destacar que, debido a un error de programación, 1522 registros de referencia y 1472 registros lineales posteriores a la dosis 2B del día 28 y 1474 registros posteriores a la dosis 2 del día 28 para S y RBD se excluyeron del análisis provisional (4 de noviembre de 2020). Esto resultó en la exclusión de 800 participantes del conjunto de análisis de inmunogenicidad (todos los cuales estaban en los estudios COV002 y COV003 (tenga en cuenta que muchos participantes con datos excluidos ya estaban incluidos en el conjunto de análisis de inmunogenicidad debido a que tenían datos posteriores al inicio de al menos un otro ensayo)). Los datos previamente excluidos, incluidos los datos nuevos como resultado de un corte de datos posterior, se incluyen en el conjunto de análisis de DCO2.

En general, todos los mensajes clave del análisis primario (DCO2) fueron consistentes con los datos presentados durante el análisis intermedio (DCO1).

#### 3.1 Vectores adenovirales de chimpancé

Los adenovirus de chimpancé se han desarrollado como vectores virales debido a la preocupación de que la inmunidad preexistente a los serotipos adenovirales humanos podría limitar el uso generalizado futuro de estos virus como plataformas de vacunas. Los adenovirus de chimpancé y los adenovirus humanos no se distinguen filogenéticamente y pertenecen a las mismas 8 especies (A, B1, B2 y C6 G). ChAd63, ChAdOx1 y ChAdOx2 son, como muchos adenovirus de chimpancé aislados hasta date, ahora, miembros de la especie E, que contiene sólo un virus humano (HAdV-4).

No se sabe que los adenovirus de chimpancé causen enfermedades patológicas en humanos, y la prevalencia de anticuerpos contra adenovirus de origen de chimpancé es inferior al 5% en humanos que residen en los EE. UU. (Tatsis et al 2007). En África ecuatorial (el hábitat natural de los chimpancés), la prevalencia es mayor, pero aún inferior a AdHu5. En un estudio realizado en Kenia, el 23% de los niños (de 1 a 6 años) tenían títulos altos de anticuerpos neutralizantes contra AdHu5, mientras que sólo el 4% tenían títulos altos de anticuerpos neutralizantes contra ChAd63. La inmunidad a ambos vectores aumenta con la edad (Dudareva et al 2009).

La inmunogenicidad del vector de ChAdOx1 recombinante con E1E3 eliminado, utilizado para ensamblar AZD1222, es comparable al de otros vectores de adenovirus de chimpancé derivados de la especie E.