



REPORTE BREVE N° 06-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)

Última actualización: Julio de 2021

EQUIPO REDACTOR

- 
- 
- 
1. Eric Ricardo Peña Sánchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
 2. José Alfredo Zavala Loayza – Sub Gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
 3. Carlos Jesús Toro Huamanchumo – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
 4. Patricia Barrionuevo Moreno – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
 5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Reporte Breve N° 06-2021. Eficacia y seguridad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV (Sinopharm). Lima, Perú. 2021.

I. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV (desarrollada por Sinopharm) para la prevención de la COVID-19, así como de sus complicaciones. Para la elaboración de esta evaluación, se formuló la siguiente pregunta PICO:

Tabla N° 1. Pregunta PICO

Población	Personas de cualquier edad*
Intervención	Vacuna frente a COVID-19 (BBIBP-CorV)**
Comparador	Placebo
Desenlace	<p>Desenlaces de eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Hospitalización • Ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) • Necesidad de ventilación mecánica • Casos confirmados***, sintomáticos de COVID-19 (cualquier severidad†) • Casos confirmados***, asintomáticos de COVID-19 <p>Desenlaces de seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos

*Con o sin infección previa por SARS-CoV-2.

**Vacuna de la Corporación Grupo Farmacéutico Estatal Chino (conocida como Sinopharm).

***Con resultado de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2.

†Según definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization 2021f). *Casos leves*: pacientes sintomáticos que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia. *Casos moderados*: pacientes con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) pero sin signos de neumonía grave, incluida saturación de oxígeno (SpO₂) ≥ 90% en el aire ambiente. *Casos severos*: pacientes con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min; dificultad respiratoria severa; o SpO₂ <90% en aire ambiente. *Casos críticos*: definido por los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis, shock séptico u otras afecciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital, como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o terapia vasopresora.



B. ASPECTOS GENERALES



La COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 que ha provocado una pandemia desde inicios del 2020, la muerte de aproximadamente 3 millones de personas¹, el colapso de los sistemas de salud de muchos países, el desabastecimiento de equipos de protección personal y/o de oxígeno, la disminución del acceso a la salud para pacientes con otras patologías y un impacto desfavorable a nivel económico, entre otras cosas (Moynihan et al. 2021; Kolahchi et al. 2021; Verma et al. 2021). En respuesta a esta pandemia, se han unido los esfuerzos (a nivel global) de las empresas farmacéuticas, instituciones financieras filantrópicas², Gobiernos, entre otros, para el desarrollo acelerado de diferentes tipos de vacunas que permitan la prevención de la infección por el virus SARS-CoV-2, de la COVID-19 y/o de las complicaciones asociadas a esta enfermedad.



Las vacunas son una medida de prevención primaria, dado a que permite evitar la aparición de una enfermedad. Esto ocurre debido a que, tras la inoculación de una vacuna, se forman anticuerpos específicos contra un agente infeccioso (virus o bacteria). Estos anticuerpos forman parte del sistema inmune del cuerpo humano y permite que, ante una futura exposición de ese agente infeccioso específico, el cuerpo ya se encuentre preparado para defenderse y evitar el ingreso del mismo o el desarrollo de alguna enfermedad que este pueda generar (Keusch, Bart, y Miller 2008).

De acuerdo al activo seguimiento que realiza la Organización Mundial de la Salud (OMS) a todas las vacunas en estudio contra la COVID-19, actualmente existen 103 candidatas de vacuna contra la COVID-19 en fase clínica³. Entre los diferentes tipos de vacunas en desarrollo se encuentran las vacunas con subunidades de proteína, vacunas a base de un vector viral (que se replica o no), vacunas a base de un plásmido de DNA, vacunas del virus inactivado, vacunas a base de RNA, vacunas de partículas similares al virus, entre otros. La finalidad de los diferentes tipos de vacunas es la formación de anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2, para de esta manera prevenir la infección por el virus, prevenir la COVID-19 (indistintamente del grado de severidad), prevenir la COVID-19 severa, y/o prevenir complicaciones asociadas a la enfermedad ante una posible exposición al virus de la persona ya vacunada.

¹ <https://covid19.who.int/>. Acceso: 28/06/2021.

² Fundación de Bill y Melinda Gates (<https://www.gatesfoundation.org/>), Wellcome (<https://wellcome.org/>), Mastercard Impact Fund (<https://www.mastercardcenter.org/>), entre otros.

³ <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acceso: 22/06/2021.



Existen múltiples desenlaces que pueden ser usados para medir la eficacia de la vacuna (EV). La OMS considera que la EV se mide con los resultados de casos hospitalizados por COVID-19, casos severos de COVID-19 y/o casos sintomáticos leves de COVID-19 (World Health Organization 2020). La Food and Drug Administration (FDA) considera aceptable, como desenlace primario: la incidencia de casos confirmados por laboratorio de COVID-19 de cualquier grado de severidad y la incidencia de casos confirmados por laboratorio de infección por el virus SARS-CoV-2. Como desenlace secundario, recomienda la incidencia de casos severos de COVID-19 (Food and Drug Administration 2020). La European Medicines Agency (EMA) considera como desenlace primario: los casos confirmados por laboratorio de COVID-19 de cualquier grado de severidad (con serología negativa para el virus SARS-CoV-2 al inicio del estudio); y como desenlaces secundarios, los casos confirmados por laboratorio de COVID-19 de cualquier grado de severidad (indistintamente de la serología al inicio del estudio), los casos confirmados por laboratorio de COVID-19 severo (severidad de acuerdo a la OMS) y los casos confirmados por laboratorio de infección por el virus SARS-CoV-2 (European Medicines Agency 2020). De acuerdo con estas recomendaciones, la mayoría ECA de fase 3, en el contexto de esta pandemia, evalúan el uso de la vacuna para prevenir la COVID-19 (de cualquier grado de severidad o solo casos severos), para prevenir la infección por el virus SARS-CorV-2 y/o para prevenir algunas de las complicaciones asociadas a esta enfermedad (hospitalizaciones, muerte, ingreso a UCI).

La evaluación de la EV para prevenir casos severos de la COVID-19 es recomendado tanto por la OMS, FDA y EMA ya sea como desenlace primario o secundario. Según la OMS, un caso severo se define por la presencia de: saturación de oxígeno (SpO₂) menor a 90 % respirando en el aire ambiental, frecuencia respiratoria mayor a 30 respiraciones por minuto, o signos de dificultad respiratoria severa (World Health Organization 2021f). A diferencia de la OMS, que presenta cuatro grados de severidad (leve, moderado, severo y crítico; descritos en el pie de página de la Tabla No. 1), el Ministerio Nacional de Salud (MINSa) del Perú clasifica la COVID-19 en: leve, moderado y severo⁴ (Ministerio de Salud 2020). El grado severo, según la definición del MINSa, es un paciente con signos clínicos críticos

⁴ Caso leve: persona con infección respiratoria aguda que tiene dos o más de los siguientes signos o síntomas: tos, malestar general, dolor de garganta, fiebre, congestión nasal (no requiere hospitalización). Caso moderado: persona con infección respiratoria aguda con uno de los siguientes: disnea o dificultad respiratoria, frecuencia respiratoria (FR) >22 respiraciones/min, SpO₂<95 %, alteración del nivel de conciencia, hipotensión arterial o shock, signos clínicos y/o radiológicos de neumonía, recuento linfocitario <1000 células/ μ L (requiere hospitalización). Caso severo: persona con infección respiratoria aguda con dos o más de los siguientes: FR>22 respiraciones/min o PaCO₂<32 mmHg, alteración del nivel de conciencia, presión arterial (PA) sistólica <100 mmHg o PA media <65 mmHg, PaO₂<60 mmHg o PaFi<300, signos clínicos de fatiga muscular (aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance tóraco-abdominal), lactato sérico >2 mosm/L (requiere hospitalización en UCI).



que requiere hospitalización en UCI; siendo una definición aproximada a la usada por la OMS para los casos críticos que requieren terapias de soporte vital). Finalmente, el grado moderado según la definición del MINSa presenta dificultad respiratoria, frecuencia respiratoria aumentada (>22 respiraciones por minuto; un punto de corte inferior al grado severo de la OMS), SpO₂ menor a 95 % (un punto de corte superior al grado severo de la OMS), entre otros criterios (no descritos por la OMS en ninguno de sus grados de severidad). De esta manera, el grado “moderado” usado en el Perú es muy similar (pero no igual) al grado “severo” usado por la OMS (dado que ambos requieren hospitalización); sin embargo, no usan los mismos criterios y la definición de alguno de los criterios en común es distinta (e.g. el punto de corte de frecuencia respiratorio o SpO₂).

Para que una vacuna sea considerada eficaz, la OMS, la FDA y la EMA han recomendado a los fabricantes de vacunas que durante el diseño de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase 3 se considere una estimación puntual de la eficacia de la vacuna (EV) mayor a 50 % y un valor del límite inferior del intervalo de confianza (IC) al 95 % por encima de 30 % (World Health Organization 2020; Food and Drug Administration 2020; European Medicines Agency 2020).



Otra de las prioridades al evaluar las vacunas contra la COVID-19 es obtener información con respecto a su seguridad. Se recomienda que la seguridad de las vacunas sea medida en los ECA de fase 3 de acuerdo a la tasa de eventos o reacciones adversas locales o sistémicas usando definiciones estandarizadas (World Health Organization 2020). Adicionalmente, se recomienda un seguimiento de al menos 1 año a los participantes de los ECA de fase 3 y un sistema de farmacovigilancia posterior a la autorización de una vacuna (World Health Organization 2020).

En el Perú, la vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2 (Vero Cell) de presentación de 0.5mL fabricada por *Beijing Institute of Biological Products (BIBP) Co. Ltd.* o Sinopharm (también conocida como la vacuna inactivada BBIBP-CorV, HB02, o Covilo) fue la primera en recibir una autorización excepcional por salud pública el 26 de enero del 2021 a través de una resolución directoral para poder ser administrada en la población peruana⁵ de acuerdo a los planeamientos elaborados por el Ministerio de Salud del Perú (MINSa 2020a; 2020b). En tal sentido, el objetivo del presente reporte breve es evaluar la mejor evidencia disponible con respecto a la eficacia y seguridad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV.

⁵ <https://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=1066>. Acceso: 22/06/2021.

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)**C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: VACUNA INACTIVADA
BBIBP-CORV**

La BBIBP-CORV es una vacuna de tipo virus inactivado. En este tipo de vacuna, la partícula del virus es inactivada con procesos físicos o químicos, pero preservando la integridad de la misma (Dai y Gao 2021). Para la fabricación de la vacuna inactivada BBIBP-CorV, el virus completo SARS-CoV-2 es inoculado y cultivado en células Vero⁶, posteriormente pasa a una fase de purificación para luego ser inactivada con betapropiolactona y finalmente es mezclada con el adyuvante hidróxido de aluminio en una solución salina tamponada con fosfato o PBS (por sus siglas en inglés) para formar la vacuna en su presentación líquida. El PBS está compuesto de hidrogenofosfato de sodio, cloruro de sodio y dihidrogenofosfato de sodio. Finalmente, el fabricante refiere que la tecnología deber ser almacenada y transportada de manera refrigerada (2-8 °C), debe ser protegido de la luz y no se debe congelar (Xia et al. 2021; Al Kaabi et al. 2021; Wang et al. 2020; World Health Organization 2021b).



Actualmente, la vacuna inactivada BBIBP-CorV está indicada por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) para prevenir la enfermedad por COVID-19 en personas de 18 o más años, particularmente para personal médico y aquellos en contacto directo con el virus, tras ser administrada por inyección intramuscular en el músculo deltoides en dos dosis de 0.5 mililitros cada una. Cada dosis contiene 6.5U (4 µg) del antígeno SARS-CoV-2 inactivado en conjunto con el adyuvante hidróxido de aluminio y se administran con un intervalo de 2 a 4 semanas (DIGEMID 2021). De acuerdo a la ficha técnica de DIGEMID de la vacuna, los ensayos clínicos que evalúan la seguridad e inmunogenicidad en la población pediátrica (3 a 17 años) se encuentran aún en curso. La DIGEMID describe que entre las posibles reacciones adversas, es muy común el dolor en el lugar de la inyección; es común la fiebre temporal, fatiga, dolor de cabeza, diarrea, y la aparición en el lugar de inyección de enrojecimiento, hinchazón, picazón y/o endurecimiento; es infrecuente la aparición de un sarpullido cutáneo en el lugar de inyección, náuseas, vómitos, dolor muscular, artralgia, somnolencia, mareos, entre otros; y no se han reportado reacciones adversas serias (DIGEMID 2021). Finalmente, la vacuna inactivada BBIBP-CorV se encuentra contraindicada en los siguientes tres escenarios: 1) individuos con antecedente de ser alérgicos a cualquier componente (activo o excipiente) de la vacuna o que han presentado una reacción anafiláctica después de la primera dosis de esta vacuna, 2) individuos con enfermedades serias crónicas o historial de hipersensibilidad y 3) individuos que presentan fiebre o se encuentren en la fase aguda de una enfermedad (DIGEMID 2021; World Health Organization 2021c; 2021d; EsSalud 2021).



⁶ Linaje celular utilizado en cultivos celulares.

II. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la vacuna BBIBP-CorV en personas de cualquier edad con o sin el antecedente de una infección previa por SARS-CoV-2. Dicha búsqueda se realizó el 9 de junio en las bases de datos PubMed (<https://www.ncbi.nih.gov/pubmed/>), *Cochrane Library* (<https://www.cochranelibrary.com/>) y LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org/es/>), priorizándose la evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).



Adicionalmente se realizó una búsqueda manual en las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>), Organización Panamericana de Salud (<http://www.paho.org/es>), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (<http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>), U.S. Food and Drug Administration (FDA) (<http://www.fda.gov/>), European Medicines Agency (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/en>), Ministerio de Salud del Perú (<http://www.gob.pe/minsa/>), Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (<http://www.digemid.minsa.gob.pe/>), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), National Health Service (NHS), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC) con la finalidad de conseguir evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), guías de práctica clínica (GPC) y documentos institucionales a nivel internacional y regional que sean de interés para el presente dictamen preliminar.



Por último, debido a lo reciente de la enfermedad y a la necesidad de generación a tiempo real de nueva evidencia, se revisó en la base de datos de MedRxiv, Google Scholar, el rastreador de vacunas contra la COVID-19 financiada por *McGill University Interdisciplinary Initiative in Infection and Immunity* (<https://covid19.trackvaccines.org/>), la plataforma internacional de registro de ensayos clínicos (<https://ictptest.azurewebsites.net/>), el rastreador de vacunas contra la COVID-19 desarrollada por la OMS (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>), <http://www.clinicaltrials.gov/> y el registro nacional de Proyectos de Investigación en Salud o PRISA (<https://prisa.ins.gob.pe/>) para identificar ensayos clínicos en elaboración que no hayan sido publicados a la fecha de búsqueda.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron términos relacionados a la población de interés, la intervención y los tipos de estudio priorizados. Las estrategias de búsqueda empleadas se encuentran en detalle en las tablas 1, 2, 3 y 4 del material suplementario. Los artículos, producto de esta búsqueda, fueron luego elegidos tal y como se presenta en el flujograma de la Figura N° 3.

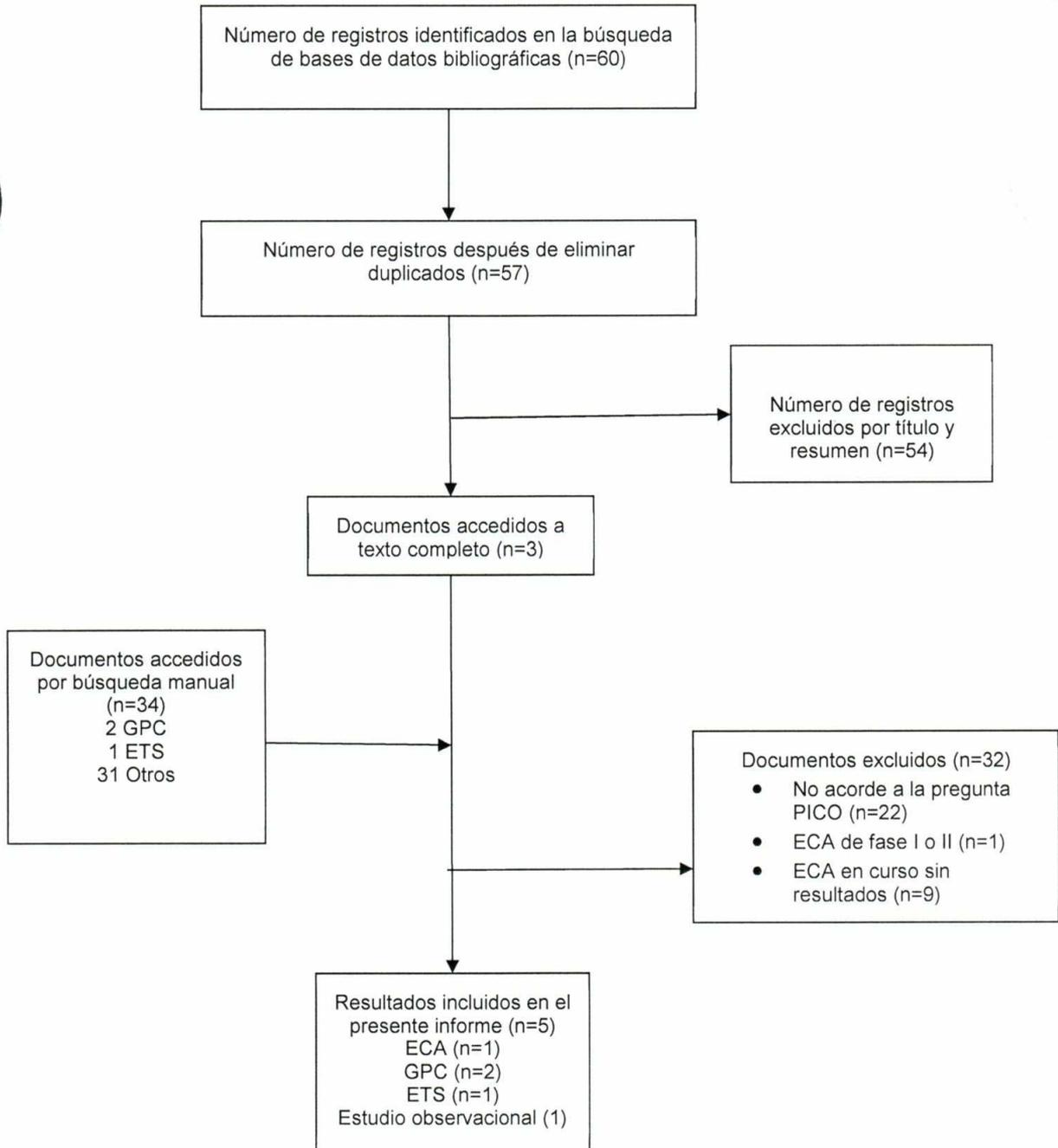
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La evidencia incluida en este documento de ETS se encuentra organizada de acuerdo a la pirámide de jerarquía de la evidencia de Haynes (Dicenso, Bayley, y Haynes 2009), de tal manera que la evidencia con mayor nivel metodológico es presentada en primer lugar. Por lo tanto, se incluyeron los estudios en el siguiente orden: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con y sin meta-análisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que hayan respondido la pregunta PICO de interés del presente documento. La búsqueda fue restringida a documentos en inglés y español.

Los estudios fueron seleccionados en dos fases. La primera fase consistió en la selección de documentos en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web gratuito Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, el estudio fue incluido. La segunda fase consistió en la selección de documentos una vez revisado el texto completo. La secuencia para la selección de los documentos finalmente incluidos en la presente evaluación puede observarse en la Figura N° 1 en la sección de Resultados del presente documento.

III. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica, ETS: evaluación de tecnología sanitaria, ECA: ensayo clínico aleatorizado

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)**A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA**

En la presente sinopsis se describe la evidencia identificada según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínicaPublicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- World Health Organization – “Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm. Interim guidance 7 May 2021” (World Health Organization 2021d).
- EsSalud – Lineamientos Clínicos sobre Vacunación contra la COVID-19 en el Seguro Social Perú. Reporte de Evidencia N° 01. 19 de abril 2021. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (EsSalud 2021).

Evaluación de tecnologías sanitariasPublicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- World Health Organization – “Recommendation for an Emergency Use Listing of COVID-19 Vaccine BIBP submitted by Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. Version 4 June 2021” (World Health Organization 2021e).

Revisiones sistemáticas

No se encontraron revisiones sistemáticas.

Ensayos clínicosPublicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Al Kaabi et al., 2021 – Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial (Al Kaabi et al. 2021).

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- Xia et al., 2021 – Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial (Xia et al. 2021).



La publicación presenta los resultados del ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 1 y 2 sobre el uso de la vacuna BBIBP-CorV en la población china. El estudio fue desarrollado con el objetivo de evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV en humanos sanos a diferentes dosis (2 µg, 4 µg, 8 µg, o placebo) y diferentes esquemas de vacunación de las dos dosis (0 y 14 días, 0 y 21 días, 0 y 28 días) en dos grupos de edad (grupo 1 de 18 a 59 años y grupo 2 de 60 o más años). A pesar de evaluar la vacuna de interés para el presente documento y dar resultados de seguridad, la publicación fue excluida porque ya se cuenta con un ECA de fase 3 (Al Kaabi et al., 2021) que ha sido incluido en el presente documento y será descrita a detalle.

Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Silva-Valencia et al., 2021 – Efectividad de la Vacuna BBIBP-CorV para prevenir infección y muerte en personal de salud, Perú 2021 (Silva-Valencia et al. 2021).

Ensayos clínicos o estudios observacionales en curso o no publicados y registrados en bases de datos oficiales

- 
- **Efficacy, Safety and Immunogenicity of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines (Vero Cell) to Prevent COVID-19 in Healthy Adult Population In Peru Healthy Adult Population In Peru (Covid-Peru) (NCT04612972)**

Ensayo clínico aleatorizado fase 3 de 12,000 participantes desarrollado en el Perú. Estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de dos cepas de vacuna inactiva (WIBP y BIBP) en comparación con placebo. El desenlace primario es la proporción de casos confirmados de COVID-19 en los dos grupos de vacunas y en el grupo placebo. Fecha aproximada de término del estudio: diciembre del 2021.

- **Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Immunogenicity and Safety of the Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (COVID-19) (NCT04560881/BIBP2020003AR)**

Ensayo clínico aleatorizado fase 3 de 3,000 participantes desarrollado en Argentina. Estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia de la vacuna inactiva BIBP en comparación con placebo, en función de la incidencia de casos de COVID-19 como desenlace primario. Fecha aproximada de término del estudio: diciembre del 2021.

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIP-CORV (SINOPHARM)

- **Immuno-bridging Study of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Healthy Population Aged 3-17 vs Aged 18 Years Old and Above (COVID-19) (NCT04917523)**

Ensayo clínico abierto fase 3 de no-inferioridad de 1,800 participantes desarrollado en Emiratos Árabes Unidos. Estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna inactiva BIBP en población saludable entre 3 y 17 años en comparación con la población saludable de 18 años o más. Los desenlaces primarios del estudio son una tasa incrementada en 4 veces de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 y la titulación geométrica promedio de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2. Fecha aproximada de término del estudio: febrero del 2022.



- **A multicenter, randomized controlled trial for the safety and immunogenicity of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) inactivated vaccine in medical and health services personnel (ChiCTR2100041704)**

Ensayo clínico abierto fase 4 de 360 participantes desarrollado en China. Estudio tiene como objetivo evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna inactiva BIBP en los cronogramas de vacunación de 0 a 14 días, 0 a 21 días o 0 a 28 días y evaluar los efectos de la vacuna en mejorar la inmunidad. Fecha aproximada de término del estudio: no reporta.

- **A Immuno-bridging and Immunization Schedules Study of COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (COVID-19) (NCT04863638)**

Ensayo clínico aleatorizado fase 4 de 4,400 participantes desarrollado en China. Estudio tiene como objetivo evaluar la inmunogenicidad de la vacuna inactiva BIBP en la población de 60 años o más y de 3-17 años en diferentes cronogramas de vacunación de tres dosis en comparación con la población de 18-59 años con cronograma de vacunación de dos dosis. Fecha aproximada de término del estudio: marzo del 2024.

- **Dosaje de anticuerpos neutralizantes contra SARS-COV-2 S1/S2 IgG luego de la administración de la vacuna de Sinopharm en médicos peruanos. (código PRISA: EI00000001723)**

Estudio observacional descriptivo que tiene como objetivo describir los resultados de la presencia o ausencia de anticuerpos neutralizantes mediante la prueba SARS-

REPORTE BREVE N° 06-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)



CoV-2 S1/S2 IgG (metodología de quimioluminiscencia), en médicos inmunizados con vacuna de Sinopharm, así como determinar las características epidemiológicas de los participantes. A pesar de estar en curso en la población peruana, el desenlace a evaluar no es de interés para el presente documento. Fin de ejecución del estudio: julio del 2021.

- **Estudio de cohorte de personal de salud inmunizado con la vacuna sinopharma contra el COVID-19 (código PRISA: EI00000001863)**



Estudio observacional de cohorte que tiene como objetivo determinar la eficacia de la vacuna contra la COVID-19 en el personal de salud del Hospital Materno Infantil El Carmen de la ciudad de Huancayo. Fin de ejecución del estudio: diciembre del 2021.

- **Evaluación de anticuerpos neutralizantes en personas vacunadas frente al SARS-COV-2 (código PRISA: EI00000001792)**



Estudio observacional descriptivo prospectivo que tiene como objetivo evaluar el título de anticuerpos neutralizantes en personal de salud entre la 4ª y 8ª semana luego de haber recibido la vacuna Sinopharm en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. A pesar de estar en curso en la población peruana, el desenlace a evaluar no es de interés para el presente documento. Fin de ejecución del estudio: marzo del 2022.

- **Seropositividad post-vacunación contra COVID-19 en personal de salud del Seguro Social de Salud (EsSalud) en Lima - Perú, 2021 (código PRISA: EI00000001792)**

Estudio observacional descriptivo transversal que tiene como objetivo estimar la seropositividad post-vacunación contra COVID-19 en personal de salud del seguro social de salud (EsSalud) en Lima – Perú, durante el 2021. A pesar de estar en curso en la población peruana, el desenlace a evaluar no es de interés para el presente documento. Fin de ejecución del estudio: junio del 2021.

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica



Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm. Interim guidance 7 May 2021 (World Health Organization 2021d)



Consiste de una guía con recomendaciones provisionales desarrollada por la OMS acerca de la vacuna inactivada BIBP contra la COVID-19 desarrollada por el 'China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm' y publicada el 7 de mayo de 2021. La guía fue elaborada por 14 miembros del Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico (SAGE, por sus siglas en inglés) del Grupo de Trabajo de Inmunización COVID-19. Para la formulación de estas recomendaciones, los autores se basaron en el documento de antecedentes sobre la vacuna inactivada BIBP contra la COVID-19 (World Health Organization 2021b), y los anexos que incluyen la clasificación de la evaluación, desarrollo y valoración de las recomendaciones (GRADE) (World Health Organization 2021a) con respecto a un único estudio de fase 3, el estudio Al Kaabi et al., 2021, que será descrito más adelante. Los detalles de la elaboración y metodología de esta guía se encuentran en la página web de la organización (<https://www.who.int/>).



En este documento, la OMS refiere que los beneficios conocidos de la vacuna inactivada BBIBP-CorV contra la COVID-19 superan los riesgos conocidos o que se consideran posibles y resume la información disponible a la fecha sobre el uso previsto, la administración, la posibilidad de dosis de refuerzo, la intercambiabilidad con las demás vacunas contra la COVID-19, la administración simultánea con otras vacunas, las contraindicaciones y precauciones. En un contexto de suministros limitados, el SAGE sobre inmunización de la OMS ha desarrollado una Hoja de Ruta⁷ y un Marco de Valores⁸ para el establecimiento de prioridades en el uso de vacunas contra la COVID-19. De acuerdo a esta priorización, se recomienda vacunar en primer lugar al personal de salud y a las personas mayores de edad con o sin comorbilidades, adicionalmente se menciona que debe también priorizarse la vacunación de personas en entornos con una alta densidad de población que no les permite realizar un adecuado distanciamiento social o grupos de la

⁷ Hoja de ruta del SAGE de la OMS para el establecimiento de prioridades en el uso de vacunas contra la COVID-19 en un contexto de suministros limitados. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/341447>, consultado el 28 de junio de 2021).

⁸ Marco de valores del SAGE de la OMS para la asignación y priorización de la vacunación contra la COVID-19. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020 (<https://iris.paho.org/handle/10665.2/53323>, consultado el 28 de junio de 2021).

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)

población que se ven afectados de manera desproporcionada por la COVID-19 con respecto al resto de la población.

Sobre la vacuna BBIBP-CorV, la OMS refiere que aún hay pocos o ningún dato sobre la eficacia que pueda tener esta vacuna en personas de 60 años de edad o más, en personas con enfermedades concomitantes, en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, embarazadas, mujeres lactantes, personas con infección por el VIH, personas inmunodeprimidas, personas que han sido infectadas anteriormente por el SARS-CoV-2, y personas que en estos momentos presentan una COVID-19 aguda. Adicionalmente, el documento refiere que esta vacuna no ha sido evaluada con respecto a las distintas variantes del virus SARS-CoV-2; aclara que la administración de esta vacuna no afecta los resultados de pruebas virales como la prueba de antígeno o prueba molecular PCR; y no recomienda la realización de pruebas de anticuerpos tras la vacunación dado a que un resultado positivo no puede diferenciar si es producto de una infección o vacunación previa.

A pesar de la falta de data de grupos de poblaciones específicas que fueron excluidas en el ECA de fase 3, la OMS brinda algunas recomendaciones al respecto. Para las personas de 60 años o más (debido a que se cuenta con data de seguridad posterior a la autorización de la vacuna en China, encontrándose que los eventos adversos en la población en general y la población de 60 o más años es muy rara - 4.1 casos por cada 100,000 personas vacunadas), la OMS recomienda el uso de este tipo de vacuna en este grupo de edad. La OMS recomienda también vacunar a las personas con enfermedades concomitantes para las que se ha determinado que aumentan el riesgo de COVID-19 grave. La OMS recomienda el uso de la vacuna inactivada BBIBP-CorV en mujeres embarazadas cuando los beneficios de la vacunación superan los riesgos potenciales dado a que es un tipo de vacuna (vacuna inactivada) con un buen perfil de seguridad documentado. Por motivos similares, a pesar de no contar con data de eficacia ni seguridad en mujeres lactantes, la OMS recomienda que se utilice este tipo de vacuna en esta población y no recomienda interrumpir la lactancia materna por causa de la vacunación. Para el caso de personas con infección por el VIH o inmunosuprimidas, la OMS refiere que es posible administrar la vacuna inactivada BBIBP-CorV que formen parte de un grupo al que se recomienda vacunar. La OMS no recomienda aun la vacunación sistemática de niños y adolescentes menores de 18 años con la vacuna inactivada BBIBP-CorV hasta que se cuente con data sobre la eficacia y seguridad en este grupo.

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)

Para la elaboración de este documento, la OMS sostuvo una reunión extraordinaria el 29 de abril de 2021 donde participaron los miembros de SAGE⁹, los presidentes de los Grupos Asesores Técnicos Regionales de Inmunización (RITAG, por sus siglas en inglés), los presidentes y secretarías del Grupo Asesor Técnico Nacional de Inmunización (NITAG, por sus siglas en inglés) de múltiples países, representantes de las Naciones Unidas, representantes de gobiernos, la industria, socios y otros participantes registrados, otro tipo de personal de la OMS y el Grupo de Trabajo de SAGE sobre COVID-19. En la reunión se realizó una presentación de parte del fabricante de la vacuna inactivada BBIBP-CorV sobre los datos emergente de eficacia y seguridad de los diversos ensayos clínicos en curso y una presentación sobre la evaluación de la evidencia disponible sobre la misma vacuna por parte del Grupo de Trabajo de SAGE sobre la COVID-19¹⁰. Como parte de la agenda de dicha reunión, se elaboró el borrador inicial de las recomendaciones que han sido finalmente publicadas como recomendaciones interinas sobre el uso de la vacuna inactivada BBIBP-CorV. La evaluación de la evidencia por SAGE incluyó data limitada sobre la seguridad de la vacuna posterior a su autorización en 5.9 millones de personas vacunadas en China; donde 1,453 personas presentaron un evento adverso (tasa de reporte de 24.6 casos por cada 100,000 dosis), 108 casos presentaron una reacción local (2 de ellas con induración severa y en 6 de ellas un enrojecimiento y aumento de volumen severo), 202 casos presentaron fiebre (86 de ellos clasificados como severo por ser mayor o igual a 38 grados Celsius), 11 casos presentaron algún síntoma del nervio facial (todos evaluados como no relacionados a la vacuna según los autores de la presentación), y otros reportes incluyeron urticaria o manifestación cutánea alérgica. Finalmente, 1.1 millones de personas que recibieron la vacuna posterior a su autorización en China eran de 60 o más años; de este grupo 79 presentó un evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización (ESAVI), de los cuales 45 fueron considerados relacionados a la vacuna (4.1 casos por cada 100,000 personas vacunadas). Entre los eventos más comunes se entran los mareos (n=23), dolor de cabeza (n=9), náuseas (n=7), fiebre (n=6), vómitos (n=6) y dermatitis alérgica (n=6).

Lineamientos Clínicos sobre Vacunación contra la COVID-19 en el Seguro Social Perú. Reporte de Evidencia N° 01. 19 de abril 2021. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (EsSalud 2021)

Este documento se elaboró con el objetivo de brindar lineamientos clínicos sobre las indicaciones, precauciones y contraindicaciones de las tres vacunas adquiridas por el

⁹ Grupo de expertos asesores estratégicos de la Organización Mundial de la Salud.

¹⁰ [https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/04/29/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-\(sage\)-29-april-2021](https://www.who.int/news-room/events/detail/2021/04/29/default-calendar/extraordinary-meeting-of-the-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-(sage)-29-april-2021)

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)



gobierno peruano contra la COVID-19: las vacunas de Sinopharm (BBIBP-CorV), Pfizer (BNT162b2) y AztraZeneca (ChAdOx1-S – AZD1222). Los lineamientos se formularon considerando los ocho documentos gubernamentales incluidos tras una búsqueda exhaustiva; tan solo uno de ellos consideró a la vacuna inactivada BBIBP-CorV. Este único documento fue elaborado por el Ministerio de Salud del Perú (MINSA)¹¹.



Todos los lineamientos, a excepción de las contraindicaciones, hacen referencia a las tres vacunas en conjunto. De esta manera, se refiere que previamente a la vacunación de cualquiera de las vacunas disponibles no es necesario realizar la titulación de anticuerpos de forma rutinaria, y refiere no brindar antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o antipiréticos como profilaxis de reacciones locales o sistémicas antes de iniciar el esquema de vacunación contra la COVID-19. Adicionalmente, ante un contexto de poca disponibilidad de las vacunas, la segunda dosis puede aplicarse hasta 12 semanas después de la primera dosis.



Con respecto a poblaciones específicas, la vacuna puede administrarse tanto en personas inmunocompetentes como inmunosuprimidas; en gestantes (sobre todo si existen comorbilidades y riesgo elevado de desarrollar un cuadro grave de COVID-19); en mujeres en periodo de lactancia; en personas que previamente han tenido parálisis facial o Síndrome de Guillain Barré; en personas con antecedente de desórdenes de coagulación, en tratamiento anticoagulante, o de alergias (alimentarias, a medicamentos, veneno, látex o vacunas que no contengan los componentes de las vacunas contra la COVID-19). En caso de una persona cursando un proceso agudo infeccioso, y descartado COVID-19, se debe aplazar la vacunación hasta que se hayan resuelto los síntomas. Así mismo, a no ser que un paciente requiera de una vacunación contra otra patología como parte del tratamiento inmediato (tétano, rabia, entre otros), la vacuna contra la COVID-19 debe ser priorizada.

Para el caso de personas con antecedente de COVID-19 resuelto, ellos pueden recibir aun la vacuna contra la COVID-19, pero deben esperar 30 o 90 días después de la resolución de los síntomas en el contexto de una baja disponibilidad de vacunas en personas inmunosuprimidas o inmunocompetentes respectivamente. Ante la sospecha de COVID-19, se debe completar el periodo de aislamiento de 14 días tras la resolución de los síntomas. En caso de diagnosticarse COVID-19 tras la primera dosis de vacuna, el tiempo a esperar

¹¹ Ministerio de Salud. Directiva sanitaria N° 129 – MINSA/2021/DGIESP directiva sanitaria para la vacunación contra la COVID-19 en la situación de emergencia sanitaria por la pandemia en el Perú. Y su respectiva actualización. <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1645872/Directiva%20Sanitaria%20N%C2%BA129-MINSA/2021/DGIESP.pdf>

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)

para la segunda dosis depende de la resolución de la enfermedad y la disponibilidad de las vacunas. Posterior a la vacunación, la persona debe ser observada durante 30 minutos, de presentar algún evento adverso se deben realizar el reporte respectivo. Además, todas las personas vacunadas deben continuar con las medidas de prevención contra la COVID-19.

ii. Evaluaciones de Tecnología Sanitaria



World Health Organization – “Recommendation for an Emergency Use Listing of COVID-19 Vaccine BIBP submitted by Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. Version 4 June 2021” (World Health Organization 2021e)



El presente documento publicado el 4 de junio de 2021 es un reporte que consiste en la evaluación de la vacuna inactivada BBIBP-CorV, a solicitud del fabricante (*Beijing Institute of Biological Products Co. Ltd.* o BIBP), para respaldar su ingreso a la Lista de Uso de Emergencia (EUL, por sus siglas en inglés) de la OMS. La EUL es una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios por un tiempo finito de una tecnología sanitaria que presenta datos limitados disponibles y que aún no tiene licencia. Esta evaluación refleja una recomendación de la OMS para su uso temporal. El documento fue elaborado por un Grupo de Evaluación de Productos (PEG, por sus siglas en inglés) para ser discutido por el Grupo Asesor Técnico para la Lista de Usos de Emergencia (TAG-EUL, por sus siglas en inglés). Como parte de la evaluación, se incluyó la revisión de datos sobre la calidad de la tecnología en conjunto con una inspección del fabricante, la revisión de la evidencia no clínica y clínica, así como un Plan de Gestión de Riesgos para el fabricante.

En base a la calidad, se menciona que la metodología para desarrollar la vacuna inactivada BBIBP-CorV ha demostrado ser segura y eficaz en otras vacunas previas, con una plataforma para la inactivación de la vacuna ya aprobada y que existen facilidades para obtener la cepa necesaria para su desarrollo. Adicionalmente, un equipo de inspección internacional de expertos de la OMS realizó una inspección de buenas prácticas de manufactura (GMP, por sus siglas en inglés) de la compañía fabricante encontrándose múltiples deficiencias (ninguna deficiencia crítica) que fueron enviadas en un informe para las correspondientes medidas correctivas por parte del fabricante. La evaluación además incluyó la revisión de evidencia de doce estudios preclínicos, que no son de interés para el presente documento, y tres estudios clínicos. Los estudios clínicos fueron: un ECA de fase 3 (Al Kaabi et al. 2021), el cual será descrito a detalle más adelante en el presente reporte breve; un ECA de fase 1/2 (Xia et al. 2021), excluido del presente reporte breve al contarse con los resultados del ensayo de fase 3; y un ECA desarrollado en China, que tiene como objetivo establecer un puente inmunológico entre las vacunas a escala comercial y piloto y



la evaluación entre lotes. No se cuenta con resultados de este último estudio; sin embargo, esta evaluación menciona que no se encontraron diferencias significativas entre los EA de los participantes que recibieron las vacunas a escala comercial y a escala piloto.



El equipo evaluador, tomando en cuenta la necesidad de salud pública de limitar la morbilidad y mortalidad por COVID-19 en la población mundial, considera que los beneficios superan los riesgos con los datos disponibles sobre la administración de dos dosis de la vacuna BBIBP-CorV a personas de 18 a 59 años de edad. Así mismo, esta evaluación está sujeta al levantamiento, por parte del fabricante, de observaciones relacionadas a la calidad de la producción de la vacuna, así como múltiples compromisos acordados con respecto al uso clínico de la vacuna, como el envío de los informes finales del ECA de fase 1/2 y del ECA de fase 3, los resultados de dos ECA de fase 3 de Latinoamérica (los desarrollados en Perú y Argentina), la modificación del tiempo de observación después de la vacunación de 30 a 15 minutos dado a que es el tiempo recomendado por el SAGE para detectar reacciones anafilácticas o anafilactoides después de la vacunación, el envío de informes mensuales y periódicos de seguridad de la OMS durante el primer año, entre otros.

iii. Ensayos clínicos aleatorizados



Al Kaabi et al., 2021. *Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial*¹² (Al Kaabi et al. 2021)

El presente estudio corresponde a los resultados de análisis interinos, pre-especificados en el protocolo, de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase 3 doble ciego controlado con placebo que continua en curso en Emiratos Árabes Unidos, Baréin, Egipto y Jordania; del cual se tuvo acceso a la publicación principal y a los tres documentos suplementarios (protocolo, plan de análisis estadístico interino y una descripción detallada de los métodos del estudio). El estudio tuvo como objetivo primario evaluar la eficacia de dos vacunas inactivadas contra la COVID-19 (la vacuna inactivada WIV04 y la vacuna inactivada HB02, esta última corresponde a la vacuna inactivada BBIBP-CorV de interés para el presente documento) en comparación con un grupo control (solución salina con el adyuvante hidróxido de aluminio) después de 14 días posterior a la administración de dos dosis de la inmunización en adultos saludables de 18 o más años. Adicionalmente, los objetivos secundarios fueron evaluar en los participantes la seguridad, la inmunogenicidad, la eficacia contra los casos graves y la muerte de estas dos vacunas inactivadas. El estudio fue fabricado y financiado por *Wuhan Institute of Biological Products Co. Ltd. (WIBP)*, *Beijing Institute of Biological Products Co. Ltd. (BIBP)* o *Sinopharm* y la *China National Biotec Group Company Limited (CNBG)*.

¹² Estudio aún en curso identificado en clinicaltrials.gov como NCT04510207

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)



Con respecto a los participantes, se incluyeron a las personas de 18 años o más sin antecedentes conocidos (mediante consulta verbal en el lugar) de una infección por el virus SARS-CoV, SARS-CoV-2, o por el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). Los criterios de exclusión para recibir la primera dosis fueron: caso agudo confirmado de SARS-CoV-2; antecedente de infección por SARS o MERS; fiebre (temperatura axilar de 37 o más grados centígrados), tos seca, fatiga, obstrucción nasal, secreción nasal, dolor faríngeo, mialgia, diarrea, dificultad para respirar y disnea en los 14 días anteriores a la vacunación; embarazo; antecedente de reacciones alérgicas graves o alergia a ingredientes conocidos de la vacuna en estudio; antecedentes médicos o familiares de convulsiones, epilepsia, encefalopatía, enfermedad mental; presentar malformación congénita o trastorno del desarrollo, defectos genéticos, desnutrición severa; sospecha o diagnóstico de enfermedades respiratorias agudas, enfermedades cardiovasculares graves, enfermedades hepáticas graves, enfermedades renales graves, hipertensión arterial, complicaciones diabéticas, tumores malignos, diversas enfermedades agudas o periodos de ataque agudo de enfermedades crónicas, inmunodeficiencia congénita o adquirida, disfunción de la coagulación; en tratamiento anti-tuberculoso, recibiendo algún inhibidor inmunológico, haber recibido una vacuna viva atenuada 1 mes antes de la vacuna en estudio y otras vacunas dentro de los 14 días previos a la vacuna en estudio; haber recibido hemoderivados en los 3 meses previos, haber recibido otra medicación en investigación en los 6 meses previos; y otras circunstancias juzgadas por los investigadores como no aptas para participar. Los criterios de exclusión para recibir la segunda dosis fueron: embarazo, fiebre de 3 días de duración, reacción adversa seria asociada a la vacuna en estudio, presentar el desenlace del estudio, u otra razón de exclusión de acuerdo al investigador.

Con respecto a los métodos utilizados para el cálculo del tamaño de la muestra del estudio, se consideró un valor puntual de eficacia de cualquiera de las dos vacunas de estudio por encima de 50% y un valor del límite inferior del intervalo de confianza (IC) 95 % no menor de 30 %. Así, el protocolo del estudio refiere que, asumiendo una eficacia de la vacuna de 60 % (de acuerdo a los estándares de la OMS con respecto a los ensayos clínicos de vacunas contra la COVID-19) y con un IC 95 % por encima de 30 %, se obtiene un poder estadístico de 0.90 (con una probabilidad de error tipo I a una cola de 0.025) cuando el número de casos de COVID-19 es 150 en cualquiera de los grupos. De esta manera, considerando el número real acumulativo de casos confirmados de COVID-19 en los Emiratos Árabes Unidos (850 por 100,000 persona-año), se estimó que cada brazo requería 12,605 participantes. Finalmente, considerando una tasa de abandono de 15 % se decidió incluir 15,000 participantes en cada grupo o un total de 45,000 participantes.




De acuerdo al protocolo, el desenlace primario del ECA fue la eficacia de la vacuna de prevenir un caso sintomático de COVID-19 confirmado por una prueba de laboratorio después de 14 días posterior a la administración de dos dosis de la vacuna en participantes saludables de 18 o más años. El estudio tuvo como desenlace secundario, la eficacia de la vacuna contra los casos severos de COVID-19 después de 14 días de administradas las dos dosis de vacuna y la eficacia de la vacuna contra la muerte por COVID-19 después de 14 días de administradas las dos dosis de vacuna. Adicionalmente, se describen en el protocolo la exploración del nivel de protección de la vacuna con anticuerpos neutralizantes contra la COVID-19 y la ocurrencia de mejora dependiente de anticuerpos y la enfermedad potenciada por vacuna. Finalmente, el estudio incluyó la medición de desenlaces de inmunogenicidad (tasa de incremento en cuatro veces de anticuerpos neutralizantes, entre otros) y desenlaces de seguridad. Los desenlaces de seguridad fue la incidencia de eventos adversos, tanto locales como sistémicos, en los 30 minutos posteriores a cada dosis administrada; y la incidencia de reacciones adversas solicitadas dentro de los primeros 7 días y la incidencia de reacciones adversas no solicitadas entre el día 8 y el día 21 (para la primera dosis) o entre el día 8 y el día 28 (para la segunda dosis). También se planeó la medición la incidencia de eventos adversos serios desde la colocación de la primera dosis hasta 12 meses posteriores a la administración de ambas dosis.



Para el cálculo del desenlace primario de eficacia de la vacuna contra un caso sintomático de COVID-19, el estudio se basó en la densidad de incidencia (DI) definida como una tasa de incidencia persona-año durante el periodo de seguimiento efectivo¹³. El número de personas-año expuestas fueron consideradas después de 14 días de administradas las dos dosis de vacuna; los casos confirmados fueron considerados desde el primer día de inicio de la COVID-19. De acuerdo al protocolo, se establecieron 3 conjuntos de análisis para el cálculo de la eficacia de la vacuna: un análisis completo según el principio de intención a tratar (ITT) que fue nombrado FAS, un análisis completo modificado que fue nombrado mFAS, y un análisis según el principio 'por protocolo' que fue llamado PPS¹⁴. Siendo la población de mFAS el resultado primario de eficacia de la vacuna, también se presentaron los resultados según PPS como un análisis de sensibilidad y de FAS.

¹³ Eficacia de la vacuna = $[1 - (DI \text{ del grupo vacuna} / DI \text{ del grupo control})] \times 100 \%$. Donde DI= densidad de incidencia durante el periodo de seguimiento= (número de casos durante el periodo de seguimiento efectivo/número de observaciones año de todos los sujetos vacunados durante el periodo de seguimiento efectivo) x 100 %.

¹⁴ FAS (*Full Analysis Set*): incluye a todos los participantes según el principio de 'intención a tratar': fueron aleatorizados, recibieron al menos una dosis de la vacuna y tuvieron 1 o más seguimientos mFAS (*modified Full Analysis Set*): subgrupo de la población en FAS; incluye todos los participantes que recibieron las dos dosis de la vacuna y tuvieron 1 o más seguimientos PPS (*Per Protocol Set*): subgrupo de la población en mFAS; incluye a los participantes que cumplieron el protocolo (criterios de inclusión/exclusión, aleatorización, recibieron las dos dosis y tuvieron 1 o más seguimientos 14 días posteriores a la segunda dosis de la vacuna).



Con el fin de acelerar la aplicación de la vacuna, la metodología del análisis descrito en el protocolo refiere que se planearon dos análisis interinos para ser realizados por la Junta de Monitoreo de Seguridad de Datos (DSMB, por sus siglas en inglés); cabe señalar que esta junta consistió en un médico clínico, un epidemiólogo y un estadista sin conflictos de interés con el financiador del estudio. Estos análisis interinos se realizaron al llegar al tercio ($n=50$) y a los dos tercios ($n=100$) de casos de COVID-19. Para controlar que el error de tipo I se encuentre entre las 2 colas de un valor alfa de 0.05, se utilizó la función de O'Brien-Fleming y se consideró un nivel de significancia nominal de 0.0001 (1 cola) y 0.006 (1 cola) para el primer y segundo análisis interino respectivamente. Sin embargo, el protocolo menciona que, en la práctica, el nivel de significancia nominal fue calculado de acuerdo al número de casos COVID-19 al momento del análisis interino. De esta manera, el nivel de significancia nominal reportado en el estudio de acuerdo al número de evento al momento del análisis fue de 0.0124. Para el cálculo de la eficacia de las dos vacunas en estudio en comparación con el grupo control se utilizó un modelo de regresión de Poisson. Para los desenlaces de seguridad, la comparación de grupos se realizó mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Cabe resaltar que se realizaron tres enmiendas al protocolo, las dos primeras fueron aclaraciones basadas en la retroalimentación recibida por los autores y la tercera tuvo como principal objetivo revisar la sección del análisis interino y la definición del flujo de trabajo de seguimiento de casos; no está descrita la fecha (para conocer el momento tras iniciado el estudio) ni los detalles sobre los cambios realizados en estas enmiendas.

Resultados

El estudio Al Kaabi et al., 2021 reporta los resultados tras el segundo análisis interino descrito en el protocolo y tomo como fecha de corte de los datos el 20 de diciembre de 2021 a una mediana de tiempo de seguimiento de 77 días. Pese a incluir inicialmente las sedes de cuatro países, no fueron incluidas en el análisis las sedes de Egipto ni Jordania debido a que aún no presentaban datos de la incidencia de casos (3,469 participantes); mas refieren que los resultados de estas sedes sí serán incluidos en el análisis final. Solo considerando los participantes de Emiratos Árabes Unidos y Baréin se aleatorizaron 40,411 participantes (13,470 al grupo WIV04, 13,470 al grupo HB02 o vacuna inactivada BBIBP-CorV y 13,471 al grupo control). De los grupos de interés, 13,465 y 13,458 participantes recibieron la primera dosis en el grupo de la vacuna inactivada BBIBP-CorV y control respectivamente; y 13,068 y 13,071 recibieron la segunda dosis en el grupo de la vacuna inactivada BBIBP-CorV y control respectivamente.

Con respecto a las características basales de los grupos del estudio utilizando la población mFAS (que incluyó a todos los que recibieron las dos dosis de la vacuna y tuvieron al menos



una visita de seguimiento y un resultado negativo de la prueba PCR), los grupos fueron similares en cuanto a la media de edad (36.1 años en ambos grupos), porcentaje de participante según el sexo (84.5 % y 84.8 % de hombres en el grupo BBIBP-CorV y control respectivamente), los lugares de investigación, los países de origen de los participantes, medida de índice de masa corporal o IMC (promedio de 27.0 y 27.0 con una desviación estándar de 5.1 y 5.0 en el grupo BBIBP-CorV y control respectivamente).



Eficacia de la vacuna según los casos sintomáticos confirmado de COVID-19

Para la fecha de corte de datos del segundo análisis interino, se reportaron 21 casos y 95 casos sintomáticos de COVID-19 en el grupo que recibió la vacuna inactivada BBIBP-CorV y control respectivamente; y una tasa de incidencia de COVID-19 (por 1,000 persona-año) de 9.8 (IC 95 %, 6.4 - 15.0) en el grupo de vacuna inactivada BBIBP-CorV y 44.7 (IC 95%, 36.6 – 54.6) en el grupo control. De esta manera, la eficacia de la vacuna inactivada BBIBP-CorV para la prevención de casos sintomáticos confirmado de COVID-19 en comparación con el grupo control fue de 78.1 (IC 95 %, 64.8 % - 86.3 %; valor $p < 0.001$) a una mediana de tiempo de seguimiento de 77 días (rango de 1 a 121 días).



Dentro de los casos sintomáticos, se reportaron dos casos de COVID-19 severo en el grupo control que recibió la solución de hidróxido de aluminio y ningún caso de COVID-19 severo en los otros dos grupos de las vacunas en estudio. A pesar de ser un criterio de exclusión la mayoría de comorbilidades, el estudio permitió evaluar la eficacia de la vacuna en participantes con obesidad (IMC>30).

Eficacia de la vacuna según mortalidad de COVID-19

No se reportaron muertes en los participantes del estudio en el tiempo de seguimiento descrito.

Seguridad de la vacuna según los eventos adversos (EA)

Para el análisis de reacciones o eventos adversos se tomó como punto de corte el 31 de diciembre de 2021 y se incluyeron a todos los participantes que al menos recibieron una dosis de inmunización. De esta manera 13,471 y 13,453 participantes recibieron al menos una dosis en el grupo de la vacuna inactivada BBIBP-CorV y control respectivamente.

Dentro de los primeros 7 días posteriores a cada dosis, se reportaron un total de 5,623 (41.7 %) y 6,250 (46.5 %) de reacciones adversas en el grupo de la vacuna inactivada BBIBP-CorV y control respectivamente. La mayoría de reacciones adversas reportadas fueron leves en severidad (grado 1 y 2) de carácter transitorio que se autolimitaron sin la

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)



necesidad de algún tratamiento específico. Las reacciones adversas más comunes fueron dolor en el lugar de la inyección (19.4 % y 27.9 % en el grupo BBIBP-CorV y control respectivamente) y dolor de cabeza (13.1 % y 12.6 % en el grupo BBIBP-CorV y control respectivamente). Las reacciones adversas no solicitadas (relacionadas o no la inyección de la vacuna) fueron de 6,207 (46.1 %) y 6,793 (50.5 %) en el grupo de la vacuna inactivada BBIBP-CorV y control respectivamente durante los primeros 28 días posteriores a cualquiera de las dosis de vacuna; 0.7 % y 0.8 % de estas reacciones adversas fueron de grado 3 de severidad en el grupo de la vacuna inactivada BBIBP-CorV y control respectivamente. Con respecto a los eventos adversos serios, se reportaron 59 (0.4 %) y 78 (0.6 %) casos en el grupo de la vacuna inactivada BBIBP-CorV y control respectivamente. Solo dos de los eventos adversos serios fueron considerados con posible relación a la vacuna y se presentaron en el grupo de la vacuna inactivada BBIBP-CorV; un caso fue una posible mielitis desmielinizante en un participante de sexo masculino de 30 años de edad posterior a la primera dosis que fue finalmente diagnosticado con una variante de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, y el segundo caso ocurrió en una mujer de 35 años de edad que presentó una emesis severa que cedió con tratamiento antiemético en el departamento de emergencias.

El estudio no evaluó los desenlaces de eficacia de hospitalización, ingreso a UCI o necesidad de ventilación mecánica que son de interés para el presente documento.

iv. Estudios observacionales

Silva-Valencia et al., 2021 – Efectividad de la Vacuna BBIBP-CorV para prevenir infección y muerte en personal de salud, Perú 2021(Silva-Valencia et al. 2021)

El objetivo de este estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva fue evaluar la efectividad de la vacuna BBIBP-CorV (Sinopharm) para prevenir la infección, muerte por todas las causas y muerte por COVID-19 en los trabajadores de salud del Perú. El estudio incluyó a todos los trabajadores de salud vacunados entre el 09 de febrero y el 30 de junio de 2021 con registros completos en la base de datos del padrón de vacunación según el MINSA. No se mencionó la fuente del financiamiento.

El estudio consideró a todos los trabajadores de salud que se encontraban en el padrón de vacunación de acuerdo al Ministerio de Salud (MINSA) durante el periodo de tiempo descrito. Los desenlaces de infección por el virus SARS-CoV-2 y muerte por todas las causas y muerte por COVID-19 fueron obtenidos de las bases de datos del Sistema



Integrado de COVID-19 (SISCOVID), el Sistema Nacional de la Red de Laboratorios de Salud Pública (NetLab2) y el Sistema Nacional de Defunciones (SINADEF).



Los trabajadores de salud incluían las siguientes profesiones: médicos, enfermeras, obstétricas, tecnólogos médicos, técnicos en salud y otras áreas en salud (odontólogos, químicos farmacéuticos, psicólogos, biólogos, nutricionistas, trabajadores sociales, personal administrativo). Se excluyeron a las personas menores y mayores de 18 y 100 años de edad respectivamente, a las mujeres embarazadas y a los que fallecieron antes del inicio del estudio. Solo se incluyeron en el análisis a los trabajadores de salud con información completa sobre las variables consideradas en el análisis (edad, género, antecedente de infección por COVID-19, grupo profesional, región de procedencia, presencia de comorbilidades auto reportadas).



Para ambos desenlaces de muerte (por cualquier causa y por COVID-19) se realizó un análisis de regresión de Cox para estimar la razón de hazards (HR, por sus siglas en inglés) crudos y ajustados. A partir del HR se estimó la efectividad de la vacuna para prevenir ambos tipos de muertes. Para el desenlace de infección por SARS-CoV-2, se realizó una transformación de las razones de densidad de incidencias crudas y ajustadas para medir la efectividad de la vacuna en prevenir la infección por el virus. El estudio realizó los análisis sugeridos por la OMS para la evaluación de efectividad en estudios de cohorte, así como los respectivos análisis de sensibilidad. Se consideró como personas no inmunizadas a todos los que no recibieron alguna dosis o a los que se encontraban en el periodo previo a cumplir los 14 días desde administración de la primera dosis. Se consideró en el grupo de personas con una dosis (parcialmente inmunizados) a los que encontraban en el periodo desde 14 días de haber recibido la primera dosis hasta antes de cumplir 14 días desde administración de la segunda dosis. Finalmente, se consideró en el grupo de personas con dos dosis (completamente inmunizados) a los que se encontraban el periodo desde los 14 días de haber recibido la segunda dosis hasta la terminación del estudio.

Resultados

El estudio incluyó un total de 398,110 trabajadores de la salud (TS); 61,248 no fueron vacunados, 33,743 recibieron una dosis de la vacuna y 303,119 recibieron dos dosis de la vacuna. Con respecto a las características de los TS incluidos en el análisis, la mayoría fue de sexo femenino (66.4 %); pertenecía al grupo de edad de 30 a 39 años (35 %); no presentaba obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, hipertensión arterial, inmunosupresión, cáncer, enfermedad cardiovascular, asma o insuficiencia renal crónica (encima de 97 % para cada comorbilidad); no tenía historia previa de infección por SARS-CoV-2 (67.9 %), y eran técnicos en salud (25.2 %).

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)

Mortalidad

La efectividad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV para prevenir muerte por todas las causas tras recibir una o dos dosis de la vacuna fue de 51 % (IC95 % 38 % a 61 %) y 90.1 % (IC95 % 87 % a 92 %) respectivamente. La efectividad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV para prevenir muerte por COVID-19 tras recibir una o dos dosis de la vacuna fue de 46.3 % (IC95 % 30 % a 59 %) y 94 % (IC95 % 91 % a 96 %) respectivamente. Estos estimados fueron ajustados por edad, sexo, infección previa por COVID-19, departamento de procedencia, profesión, obesidad y las comorbilidades diabetes, hipertensión, asma, enfermedad pulmonar crónica, estado de inmunosupresión, insuficiencia renal crónica y cáncer.

Infección por SARS-CoV-2

Otro desenlace de interés fue la efectividad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV para prevenir la infección por el virus SARS-CoV-2. Se encontró que la efectividad tras recibir una o dos dosis fue de 17.2 % (IC95 % 15 % a 20 %) y 50.4 % (IC95 % 49 % a 52 %) respectivamente. Al igual que el desenlace de mortalidad, estos estimados fueron ajustados por edad, sexo, infección previa por COVID-19, departamento de procedencia, profesión, obesidad y las comorbilidades diabetes, hipertensión, asma, enfermedad pulmonar crónica, estado de inmunosupresión, insuficiencia renal crónica y cáncer.

IV. ANÁLISIS

Las vacunas pueden brindar diferentes tipos de prevención (de infección, de enfermedad indistintamente del grado de enfermedad, de enfermedad severa, de complicaciones como la hospitalización o muerte, entre otras) dependiendo de los desenlaces usados en los ECA de fase 3 para la evaluación de su eficacia y seguridad. De esta manera, la OMS recomienda que la eficacia de la vacuna (EV) use el desenlace de hospitalización, casos severos de COVID-19, y casos sintomáticos leves para evaluar la prevención de la complicación "Hospitalización" en COVID-19, de la COVID-19 severa y de la COVID-19 leve respectivamente. La EMA y la FDA recomiendan que la EV use (i) los casos confirmados por laboratorio de COVID-19 (de cualquier grado de severidad) para evaluar la prevención de la COVID-19 o (ii) los casos confirmado por laboratorio de la infección por SARS-CoV-2 para evaluar la prevención de la infección por el virus SARS-CoV-2. Ambas entidades reguladoras también consideran necesario que la EV use el desenlace de casos confirmados por laboratorio de COVID-19 severo para evaluar la prevención de la vacuna con respecto a la COVID-19 severa.

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)



Debe quedar claro que los casos confirmados de COVID-19, según la definición de la OMS o MINSA, es necesariamente un caso sintomático. Por otro lado, los casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 se refieren a la presencia del virus e incluye tanto a personas sintomáticas (presencia de síntomas asociados a COVID-19) como asintomáticas (sin síntomas asociados a COVID-19).



Hay un consenso entre las OMS y las principales agencias reguladores de tecnologías sanitarias (EMA y FDA) con respecto a los requisitos mínimos para considerar una vacuna eficaz. De esta manera, se requiere que los resultados de los análisis finales o interinos presenten una estimación puntual de la EV mayor a 50 % y un nivel inferior del intervalo de confianza (IC) al 95 % mayor a 30 %.



Se encontraron dos GPC sobre el uso de la vacuna inactivada BBIBP-CorV (una de la OMS y otro de EsSalud). A la fecha, la recomendación provisional de la OMS sobre el uso de la vacuna inactivada BBIBP-CorV proviene de los resultados del segundo análisis interino del ECA Al Kaabi et al., 2021 donde se reporta que la vacuna es eficaz para la prevención de casos sintomáticos confirmados por una prueba de PCR de la COVID-19 en comparación con el grupo control que solo recibió una solución salina a base de hidróxido de aluminio. De acuerdo a las características de los participantes incluidos en el estudio, esta recomendación va dirigida a personas de 18 a 59 años (98 % de los participantes del estudio) y sin comorbilidades (la mayoría de comorbilidades fueron un criterio de exclusión). Esta recomendación proviene además de data de seguridad adicional proveniente de China posterior a su autorización (5.9 millones de personas vacunadas). El documento de EsSalud brinda lineamientos clínicos con respecto los procedimientos, indicaciones y contraindicaciones de las tres vacunas disponibles en el Perú a la fecha de desarrollar el documento (siendo la vacuna inactivada BBIBP-CorV una ellas). Estos lineamientos se basan en los resultados de eficacia y seguridad del ECA Al Kaabi et al., 2021 y de los resultados del ECA de fase 1/2 de esta vacuna. Con respecto a la vacuna de interés, se menciona que la segunda dosis de la vacuna puede aplicarse hasta 12 semanas después de la primera dosis en contextos de baja disponibilidad, la vacuna puede brindarse a gestantes (sobre todos aquellas con comorbilidades con riesgo de COVID-19 severo) y a mujeres en periodo de lactancia, y enlista las contraindicaciones específicas para el uso de la vacuna.

El estudio Al Kaabi et al., 2021 es un ECA de fase 3 con resultados de un segundo análisis interino pre-especificado en el protocolo y hasta la fecha es el único estudio que brinda información con respecto a la eficacia y seguridad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV. Con respecto a la EV, se encontró que la prevención de casos sintomáticos confirmado de

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)

COVID-19 en comparación con el grupo control fue de 78.1 (IC 95 %, 64.8 % - 86.3 %; valor $p < 0.001$); cumpliendo de esta manera con las recomendaciones de EV tanto en su estimulación puntual (> 50 %) como en el nivel inferior del IC al 95 % (> 30 %). Con respecto a la seguridad, se brinda información respecto a los eventos adversos reportados dentro de los primeros 30 minutos tras la inoculación de la dosis, las reacciones adversas en los 7 días posteriores a cada dosis, y los eventos adversos en los 28 días posteriores a cada dosis. En todos los casos, no se observó una diferencia significativa entre los grupos de interés. La tasa de eventos adversos serios fue similar todos los grupos del estudio (0.4 % en los que recibieron la vacuna inactivada BBIBP-CorV y 0.6 % en el grupo control). Se reportaron dos casos de eventos adversos serios considerados con posible relación a la vacuna, los cuales ocurrieron en el grupo que recibió la vacuna inactivada BBIBP-CorV de interés para el presente documento. En un caso se obtuvo el diagnóstico final de una enfermedad rara (variante de deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga) y el segundo caso fue una emesis severa que pudo ser controlada en el departamento de emergencias.



Con respecto a la vacuna inactivada BBIBP-CorV en algunos grupos de población específicos, a pesar de los datos limitados con respecto a la seguridad en personas de 60 años o más (data de seguridad posterior a la autorización de la vacuna en China encontró 45 reacciones adversas relacionadas a la vacuna entre 1.1 millones de personas vacunadas de 60 o más años de edad), la OMS recomienda el uso de este tipo de vacuna en este grupo de edad. La OMS recomienda vacunar a las personas con enfermedades concomitantes para las que se ha determinado que aumentan el riesgo de COVID-19 severo. La OMS no recomienda aun el uso de esta vacuna en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de data sobre la eficacia y seguridad. A pesar de que no hay suficientes datos sobre la vacuna en la población en gestación, la OMS recomienda el uso de la vacuna inactivada BBIBP-CorV en mujeres embarazadas cuando los beneficios de la vacunación superan los riesgos potenciales, dado que es un tipo de vacuna (vacuna inactivada) con un buen perfil de seguridad documentado. Por motivos similares, a pesar de no contar con data de eficacia ni seguridad en mujeres lactantes, la OMS recomienda que se utilice este tipo de vacuna en esta población y no recomienda interrumpir la lactancia materna por causa de la vacunación. Para el caso de personas con infección por el VIH o inmunosuprimidas, la OMS refiere que es posible administrar la vacuna inactivada BBIBP-CorV a personas que formen parte de un grupo al que se recomienda vacunar. Finalmente, se debe menciona que en la población de 60 o más años, no se documentaron casos de COVID-19 en ninguno de sus grupos de estudio por lo que la eficacia no pudo ser calculada para este subgrupo de la población.





Una de las principales limitaciones que presenta el estudio Al Kaabi et al., 2021 es que éste sólo presenta los resultados del segundo análisis interno del ensayo de fase 3. Para este análisis interino se controló el error tipo I utilizando la función de O'Brien-Fleming y se usó como nivel de significancia nominal el valor de 0.0124. A pesar de que el análisis interino fue pre-especificado en el protocolo del estudio, el poder del estudio necesario para poder encontrar diferencias entre la vacuna y el grupo control, se calculó con respecto al análisis final. De no completarse los análisis finales del estudio, según Bassler et al., 2010 hay una sobreestimación de 29 % de los resultados (Bassler et al. 2010; 2013); al realizar la corrección de la estimación puntual y el nivel inferior del IC al 95%, ambos continúan cumpliendo con los criterios de EV (>50 % y >30 % respectivamente). Se debe mencionar que la empresa fabricante, al lograr el ingreso de la vacuna inactivada BBIBP-CorV al EUL de la OMS se ha comprometido en continuar con el estudio de fase 3 y completar el análisis final previsto en su protocolo.



Adicionalmente, llama la atención que el estudio presentó tres enmiendas; las dos primeras incorporaron cambios y aclaraciones de acuerdo con la retroalimentación recibida por los autores. La última enmienda es trascendental debido a que se realizaron revisiones a la sección del análisis interino y se definió el flujo de trabajo de seguimiento de casos. Además, en el protocolo se describen tres conjuntos de análisis para la evaluación de la eficacia (un análisis completo según el principio de 'intención a tratar' y llamado por el estudio como FAS, un análisis completo modificado según el principio de 'intención a tratar' o mFAS y un análisis según el principio 'por protocolo' que fue llamado por el estudio como PPS). Sin embargo, en la publicación final del análisis interino se reportan seis conjuntos de análisis para la evaluación (FAS-1, FAS-2, mFAS-1, mFAS-2, PPS-1 y PPS-2). El motivo por el que se decidió reportar los resultados de eficacia con el conjunto mFAS-1 no queda del todo claro. Finalmente, múltiples autores del ECA Al Kaabi et al., 2021 son empleados directos de la empresa farmacéutica que fabrica las vacunas en estudio.

A la fecha, la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV proviene únicamente del ECA Al Kaabi et al., 2021. Este estudio no permite aun conocer la eficacia y seguridad de la vacuna en ciertas poblaciones específicas que son de interés para el presente documento. Debido a que los ECA de fase 3 presentan criterios de inclusión y exclusión específicos, los resultados de estos estudios no aplican a diversos subgrupos de la población. Por este motivo, la OMS ha desarrollado una guía para calcular la efectividad de la vacuna en estudios observacionales desarrollados en países con autorización del uso de cualquier vacuna contra la COVID-19. De esta manera, se cuenta con información sobre la seguridad de la vacuna en China posterior a su autorización,

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)

encontrándose que los eventos adversos fueron muy raros en más de 1 millón de personas mayores de 60 años vacunadas.

Aún quedan pendientes los resultados finales del estudio de fase 3 en curso (Al Kaabi et al., 2021), de un ECA de fase 3 de 12,000 participantes en Perú y un ECA de fase 3 de 3,000 participantes en Argentina. Estos resultados van a proveer de información pertinente sobre la eficacia y seguridad del uso de la vacuna inactivada BBIBP-CorV para su uso en la población peruana. Adicionalmente, existen 2 estudios de fase 4 en curso que también permitirán tener información de la efectividad de la vacuna de interés en el mundo real (fuera del ensayo clínico).

Con respecto a la efectividad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV de acuerdo a estudios observacionales a nivel poblacional en el Perú, se tienen los resultados del estudio Silva-Valencia et al., 2021. De acuerdo a este estudio, la efectividad de la vacuna para prevenir muertes por toda causa y muertes por COVID-19 fue de 90.1 % y 94 % respectivamente en personal de salud inmunizados completamente (2 dosis). El estudio siguió las recomendaciones realizadas por la OMS para el análisis y la medición de la efectividad de las vacunas a nivel poblacional una vez instaurado un programa de inmunización nacional (World Health Organization 2021c). En el Perú, se encontraron registrados otros cuatro estudios observacionales con respecto a la vacuna inactivada BBIBP-CorV en el Registro de Proyectos de Investigación en Salud (PRISA) desarrollado por el Instituto Nacional de Salud (INS). Los cuatro estudios se encuentran aún en curso y no hay disponibilidad de los resultados en estado 'preprint' o como publicación en una revista que pase por el escrutinio de una revisión por pares. Tres de los cuatro estudios observacionales en curso, no responden a la pregunta PICO del presente documento debido a que el desenlace de interés es el dosaje de anticuerpos neutralizantes¹⁵. A la fecha, aun no hay una recomendación por la OMS o MINSA sobre la medición de anticuerpos neutralizantes posterior a la vacunación.

Adicionalmente, el estudio Silva-Valencia et al., 2021 encontró que la efectividad para prevenir infección por SARS-CoV-2 fue de 50.4 % en los completamente inmunizados (2 dosis). Es importante resaltar que el estudio se desarrolló en trabajadores de salud, quienes presentan mayor riesgo de infección que la población en general. También es importante

¹⁵ Estudio 1: Dosaje de anticuerpos neutralizantes contra SARS-COV-2 S1/S2 IgG luego de la administración de la vacuna de Sinopharm en médicos peruanos (código PRISA: E10000001723)
Estudio 2: Evaluación de anticuerpos neutralizantes en personas vacunadas frente al SARS-COV-2 (código PRISA: E10000001792)
Estudio 3: Seropositividad post-vacunación contra COVID-19 en personal de salud del Seguro Social de Salud (EsSalud) en Lima - Perú, 2021 (código PRISA: E10000001792)



resaltar que la infección por SARS-CoV-2 incluye tanto a pacientes sintomáticos, como asintomáticos. Por lo tanto, aunque la efectividad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV para prevenir la infección en los completamente inmunizados (2 dosis) es del 50.4 %, debe tenerse en cuenta que la efectividad para prevenir muertes por toda causa y muertes por COVID-19 fue de 94 %. Estos resultados nos permiten tener una aproximación sobre los resultados que podrían observarse en el resto de población peruana que recibió la vacuna inactivada BBIBP-CorV.



V. CONCLUSIONES

- Las vacunas contra la COVID-19 y/o la infección por SARS-CoV-2 son a la fecha la principal medida de control contra esta enfermedad cataloga aún como pandemia a nivel global.
- Las vacunas inactivadas son un tipo de inmunización que se ha utilizado con éxito en las últimas décadas por programas de inmunización en el mundo (eg. vacuna inactivada contra la polio o IPV). Esta tecnología requiere, según las recomendaciones de la OMS, de equipos de refrigeración (tanto para su almacenamiento como para su transporte), capacidades del personal de salud, la existencia de un programa de vacunación, entre otros, los cuales ya encuentran establecidos en el Perú por el ente responsable que es el Ministerio de Salud.
- La evidencia encontrada se centró en dos GPC elaboradas por la OMS en 2021 y el IETSI el 2021; una ETS elaborada por la OMS a través de la *Emergency Use Listing (EUL)* de vacunas contra la COVI-19 y el ECA Al Kaabi et al., 2021 de fase 3 aun en curso que ha publicado sus resultados de eficacia y seguridad del segundo análisis interino.
- A la fecha, la evidencia disponible proviene del ensayo clínico de fase 3 Al Kaabi et al., 2021 que encontró de acuerdo a su segundo análisis interino pre-especificado en el protocolo que la vacuna inactivada BBIBP-CorV es efectiva para la prevención de un caso sintomático de COVID-19. Los eventos adversos en general fueron frecuentes en todos los grupos de estudio (incluido el grupo placebo); los eventos adversos serios fueron raros y similares en todos los grupos de estudio. Ambas GPC y ETS incluidas en el presente documento, consideran principalmente los resultados del segundo análisis interino del ECA Al Kaabi et al., 2021. Adicionalmente, se consideró data limitada sobre el uso de la vacuna inactivada BBIBP-CorV posterior a su autorización en China que para el desarrollo de la GPC elaborada por la OMS y la ETS incluida en

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)

el presente documento, en la cual también se observó que los eventos adversos fueron raros (24.6 casos por cada 100,000 dosis).

- 
- 
- 
- A la fecha, se cuenta con data nacional sobre la efectividad de la vacuna inactivada BBIBP-CorV. Se trata de un estudio observación de cohorte retrospectiva desarrollado en los trabajadores de salud que fueron vacunados en la primera fase de inmunización según el cronograma del MINSA. El estudio encontró que la administración de dos dosis de la vacuna inactiva BBIBP-CorV es altamente efectiva para prevenir muertes por toda causa y muertes por COVID-19. Adicionalmente, se encontró que la vacuna previene de infección por SARS-CoV-2 en aproximadamente la mitad de personas vacunadas con 2 dosis.
 - A pesar de no contarse con data proveniente de ECA de fase 3 o estudios observacionales sobre el uso de vacuna inactivada BBIBP-CorV en algunos grupos de población específico, la OMS recomienda su uso en personas de 60 años o más, en personas con enfermedades concomitantes para las que se ha determinado que aumentan el riesgo de COVID-19 grave, en mujeres en estado de gestación, y en mujeres en periodo de lactancia. La OMS refiere que en las personas con infección por el VIH o inmunosuprimidas es posible administrar la vacuna inactivada BBIBP-CorV que formen parte de un grupo al que se recomienda vacunar. Finalmente, la OMS aun no recomienda la vacunación sistemática con la vacuna inactivada BBIBP-CorV en menores de 18 años.
 - A la fecha, con la evidencia disponible se desconoce aún la eficacia o efectividad de la vacuna con respecto a los desenlaces de hospitalización, ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica, o casos confirmados asintomáticos de COVID-19.
 - Por todo lo expuesto, el Instituto de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, concluye que la vacuna inactivada BBIBP-CorV puede considerarse para la prevención de casos sintomáticos confirmados de la COVID-19, sobre todo en la población entre 18 y 59 años de edad sin comorbilidades. La data es aún limitada para concluir con respecto a la eficacia y seguridad de casos severos de la COVID-19, en población de 60 o más años, en población pediátrica de 3 a 17 años, en población con comorbilidades; o para concluir con respecto a la seguridad durante el embarazo o periodo de lactancia, así como sobre la duración de la protección de la vacuna, la eficacia con respecto a las variantes del virus SARS-CoV-2 de interés en el país y la necesidad de una dosis de refuerzo.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al Kaabi, Nawal, Yuntao Zhang, Shengli Xia, Yunkai Yang, Manaf M. Al Qahtani, Najiba Abdulrazzaq, Majed Al Nusair, et al. 2021. "Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial". *JAMA*, mayo. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.8565>.
- Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M. Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, et al. 2010. "Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-Regression Analysis". *JAMA* 303 (12): 1180–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>.
- Bassler, Dirk, Victor M Montori, Matthias Briel, Paul Glasziou, Stephen D Walter, Tim Ramsay, y Gordon Guyatt. 2013. "Reflections on Meta-Analyses Involving Trials Stopped Early for Benefit: Is There a Problem and If so, What Is It?" *Statistical Methods in Medical Research* 22 (2): 159–68. <https://doi.org/10.1177/0962280211432211>.
- Dai, Lianpan, y George F. Gao. 2021. "Viral Targets for Vaccines against COVID-19". *Nature Reviews Immunology* 21 (2): 73–82. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>.
- Dicenso, Alba, Liz Bayley, y R. Brian Haynes. 2009. "Accessing Pre-Appraised Evidence: Fine-Tuning the 5S Model into a 6S Model". *Evidence-Based Nursing* 12 (4): 99–101. <https://doi.org/10.1136/ebn.12.4.99-b>.
- DIGEMID. 2021. *Ficha Técnica: Vacuna contra el SARS-CoV-2 (Vero Cell), inactivada*.
- EsSalud. 2021. *Lineamientos Clínicos sobre Vacunación contra la COVID-19 en el Seguro Social Perú. Reporte de Evidencia N° 01. 19 de abril 2021. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación*. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/reportes/Vacunacion_COVID19.pdf.
- European Medicines Agency. 2020. *EMA considerations on COVID-19 vaccine approval*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval_en.pdf.
- Food and Drug Administration. 2020. *Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry*. <https://www.fda.gov/media/139638/download>.
- Keusch, Gerald T., Kenneth J. Bart, y Mark Miller. 2008. "Immunization Principles and Vaccine Use". En *Harrison's. Principles of Internal Medicine. 17th Edition*. Authors: *Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo*.
- Kolahchi, Zahra, Manlio De Domenico, Lucina Q. Uddin, Valentina Cauda, Igor Grossmann, Lucas Lacasa, Giulia Grancini, Morteza Mahmoudi, y Nima Rezaei. 2021. "COVID-19 and Its Global Economic Impact". *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1318: 825–37. https://doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3_46.
- Ministerio de Salud. 2020. "Resolución Ministerial N° 193-2020/MINSA sobre aprobación de 'Documento Técnico: Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de personas afectadas por COVID-19 en el Perú'. 14 de abril de 2020". <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>.
- MINSA. 2020a. *Documento Técnico: Plan de Preparación y Respuesta ante posible Segunda Ola Pandémica por COVID-19 en el Perú. Resolución Ministerial No. 928/2020/MINSA. Ministerio de Salud (MINSA)*.
- MINSA. 2020b. *Documento Técnico: Plan Nacional de Vacunación Contra la Covid-19. Resolución Ministerial No. 848-2020-MINSA. Ministerio de Salud (MINSA)*.

REPORTE BREVE N° 06-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA INACTIVADA BBIBP-CORV (SINOPHARM)

- 
- 
- 
- Moynihan, Ray, Sharon Sanders, Zoe A. Michaleff, Anna Mae Scott, Justin Clark, Emma J. To, Mark Jones, et al. 2021. "Impact of COVID-19 Pandemic on Utilisation of Healthcare Services: A Systematic Review". *BMJ Open* 11 (3): e045343. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045343>.
- Silva-Valencia, Javier, Percy Soto-Becerra, Stefan Escobar-Agreda, Manuel Fernandez-Navarro, Miguel Moscoso-Porras, Lely Solari, y Percy Mayta-Tristán. 2021. "Efectividad de la Vacuna BBIBP-CorV para prevenir infección y muerte en personal de salud, Perú 2021". Instituto Nacional de Salud (INS). <https://repositorio.ins.gob.pe/handle/INS/1318>.
- Verma, Parag, Ankur Dumka, Anuj Bhardwaj, Alaknanda Ashok, Mukesh Chandra Kestwal, y Praveen Kumar. 2021. "A Statistical Analysis of Impact of COVID19 on the Global Economy and Stock Index Returns". *SN Computer Science* 2 (1): 27. <https://doi.org/10.1007/s42979-020-00410-w>.
- Wang, Hui, Yuntao Zhang, Baoying Huang, Wei Deng, Yaru Quan, Wenling Wang, Wenbo Xu, et al. 2020. "Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2". *Cell* 182 (3): 713-721.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>.
- World Health Organization. 2020. *Considerations for Evaluation of COVID19 Vaccines. Points to consider for manufacturers of COVID19 vaccines. Version 24 September 2020.* https://www.who.int/medicines/regulation/prequalification/prequal-vaccines/WHO_Evaluation_Covid_Vaccine.pdf?ua=1.
- World Health Organization. 2021a. *Annexes to the interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm. Grading of evidence. Evidence to recommendation tables. 7 May 2021.* <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341254?locale-attribute=es&>
- World Health Organization. 2021b. *Background document on the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm. Background document to the WHO Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm. 7 May 2021.* <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341252>.
- World Health Organization. 2021c. *Evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness: interim guidance, 17 March 2021.* <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340301>.
- World Health Organization. 2021d. "Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine BIBP developed by China National Biotec Group (CNBG), Sinopharm. Interim guidance 7 May 2021." En <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341251>.
- World Health Organization. 2021e. *Recommendation for an Emergency Use Listing of COVID-19 Vaccine BIBP submitted by Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. Version 4 June 2021.*
- World Health Organization. 2021f. *COVID-19 Clinical management. Living guidance. 25 January 2021.* <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>.
- Xia, Shengli, Yuntao Zhang, Yanxia Wang, Hui Wang, Yunkai Yang, George Fu Gao, Wenjie Tan, et al. 2021. "Safety and Immunogenicity of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine, BBIBP-CorV: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1/2 Trial". *The Lancet Infectious Diseases* 21 (1): 39–51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8).

VII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 9 de junio de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(BBIBP-CorV[tiab] OR BBIBPCorV[tiab] OR Sinopharm[tiab] OR HB02[tiab] OR ((SARS-CoV-2 Vaccine) AND (Vero Cell[tiab])))	29
	#2	(Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	1473176
	#3	#1 AND #2	6

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 9 de junio de 2021		Resultado
Estrategia	#1	BBIBP-CorV:ti,ab,kw	0
	#2	BBIBPCorV:ti,ab,kw	1
	#3	Sinopharm:ti,ab,kw	2
	#4	HB02:ti,ab,kw	6
	#5	"SARS-CoV-2 Vaccine":ti,ab,kw AND Vero-Cell:ti,ab,kw	1
	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	10

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 9 de junio de 2021		Resultado
Estrategia	#1	BBIBP-CorV OR BBIBPCorV OR Sinopharm OR HB02 OR ((SARS-CoV-2-Vaccine) AND (Vero-Cell)) [Words]	2

Tabla 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica en medRxiv

Base de datos	medRxiv Fecha de búsqueda: 19 de junio de 2021		Resultado
Estrategia	#1	BBIBP-CorV OR BBIBPCorV OR Sinopharm OR HB02 OR ((SARS-CoV-2-Vaccine) AND (Vero-Cell))	42