

ARVAC

PRIMERA VACUNA PROTEICA RECOMBINANTE CONTRA COVID-19

1. RESUMEN DE PRODUCTO

ARVAC es una vacuna de subunidad proteica recombinante, adyuvada con Hidróxido de Aluminio, diseñada para administrarse como refuerzo y aprobada para su uso en mayores de 18 años.

El diseño de ARVAC se basa en la tecnología de proteínas recombinantes, tecnología utilizada desde décadas en diversas vacunas como la de la Hepatitis B y el VPH. Estas vacunas que utilizan adyuvantes conocidos y antígenos altamente purificados, constituyen una de las plataformas más seguras en el campo de las vacunas.

Comparadas con otras plataformas tecnológicas, las vacunas proteicas son muy estables y menos dependientes de complejas cadenas de frío, de hecho, ARVAC se conserva a una temperatura entre 2 y 8 °C. Estas características permiten que las vacunas proteicas sean fáciles almacenar y distribuir. Por otra parte, al ser preparaciones altamente purificadas de un antígeno específico, garantizan la ausencia de proteínas extrañas y material genómico, por lo que suelen generar menor reactividad. Además en particular la plataforma tecnológica desarrollada para ARVAC permite la posibilidad de adaptar la vacuna a nuevas variantes de SARS-CoV-2 circulantes en la región en tiempos cortos.

El Virus SARS-COV-2, posee en su superficie una proteína denominada Proteína S, Espiga o “Spike Protein”, que es fundamental para el ingreso del virus a las células del cuerpo humano. La porción extrema de la proteína S del virus se denomina “dominio de unión al receptor” o, en inglés “receptor binding domain” (RBD), y es el sitio específico por el cual el virus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (ACE2) para mediar la infección viral. Por ello, la mayoría de los anticuerpos neutralizantes contra el virus reconocen la proteína RBD^{1;2;3;4} y esto lo hace un blanco atractivo como antígeno en el diseño de vacunas a subunidad proteica contra el SARS-CoV-2. De hecho, tanto ARVAC como otras vacunas proteicas ya aprobadas en el mundo, e incluso las de ARN mensajero, basan su eficacia en el título de anticuerpos neutralizantes contra este antígeno.

2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES DE ARVAC

La vacuna ARVAC contra COVID-19 de subunidad proteica RBD contiene un antígeno proteico que incluye la parte de la proteína espiga del virus SARS-CoV-2 denominada RBD de las variantes Gamma y Ómicron. Estos antígenos se producen por medio de tecnología de ADN recombinante usando un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO) en las que se ha incorporado el gen que codifica para la expresión la proteína RBD. La proteína RBD expresada en el cultivo celular se aísla y se purifica mediante varios pasos cromatográficos, obteniéndose un antígeno de altísima pureza.

La tecnología utilizada en la producción de esta vacuna garantiza una composición definida, con una cantidad de antígeno precisa y la ausencia de impurezas tanto proteicas como de material genético.

2.1. Mecanismo de Acción

Al exponer al organismo humano a esta proteína mediante la aplicación de ARVAC, el sistema inmune refuerza la inmunidad específica contra el virus SARS-CoV-2 obtenida por una vacunación previa. El mecanismo de acción consiste en bloquear la capacidad de unión de la porción RBD de la proteína espiga al receptor que utiliza el virus para ingresar a la célula, mediante la estimulación de la respuesta inmune humoral y celular, imposibilitando la replicación viral. En la vacuna el antígeno está adsorbido sobre hidróxido de aluminio como adyuvante, para intensificar su acción inmunogénica.

La utilización de hidróxido de aluminio como adyuvante activa las células del sistema inmune induciendo una inflamación moderada en el sitio de inyección, atrayendo células presentadoras de antígeno y potenciando la respuesta inmune. Por otra parte, este adyuvante convierte los antígenos solubles en particulados facilitando su captura por parte de las células presentadoras de antígeno y generando un efecto de liberación prolongada que modula la respuesta inmune. Estas características de las vacunas de proteína recombinante con hidróxido de aluminio explican su muy baja reactogénesis y excelente tolerancia.

2.2. Estudios Clínicos

El desarrollo clínico de ARVAC consistió en dos estudios clínicos: un estudio de fase 1 y un estudio de fase II/III.

El estudio de Fase II/III⁶, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado contra placebo fue llevado a cabo en 2012 voluntarios mayores de 18 años que tuvieran un esquema primario completo de vacunación y hasta 3 dosis de refuerzo, siempre y cuando hubieran recibido su última dosis vacunal al menos 4 meses antes de la inclusión en el estudio.

Se incluyeron en el estudio tres versiones de ARVAC: una versión con antígeno basado en RBD de variante Gamma, una versión con antígeno basado en RBD de variante Ómicron BA.4/5 y una versión con ambos antígenos antes mencionados.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la inmunogenicidad de ARVAC mediante la comparación de la tasa de seroconversión obtenida con el candidato vacunal con la tasa obtenida con el placebo. Se utilizó como criterio preespecificado aceptable de inmunogenicidad que las tasas de seroconversión frente a las variantes de preocupación (VOCs por sus siglas en inglés) del SARS-CoV-2 incluidos en los Ags de la vacuna fueran superiores a una tasa de referencia del 75%.

2.2.1. SEGURIDAD DE ARVAC – Resultados del estudio Fase II/III

- No se reportó ningún evento adverso serio relacionado con ARVAC (Tablas 1 y 2)
- El dolor y la sensibilidad fueron los eventos adversos locales significativamente más frecuentes con la vacuna, aunque en todos los casos fueron de intensidad leve o moderada.
- Los eventos sistémicos solicitados reportados con una incidencia mayor al 10% fueron cefalea (12,3%), fatiga/cansancio (11,8%) y somnolencia (11,3%), los 2 primeros significativamente más frecuentes que el placebo. La presencia de fiebre también fue significativamente más frecuente con la vacuna, pero con una incidencia baja (1,5%).
- En los controles de laboratorio, no se encontraron diferencias significativas de relevancia clínica entre la vacuna y el placebo

TABLA 1: Eventos adversos locales reportados en función del producto en investigación administrado y la severidad del evento

Total		Vacuna (n=1961)				Placebo (n=1957)				Valor de p ^(**)
		Grado 1	Grado 2	Grado 3	Total ^(*)	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Total ^(*)	
Dolor espontáneo	n	810	31	0	841	601	11	1	613	<0,001
	%#	96,3	3,7	0,0	42,9	98,0	1,8	0,2	31,3	
Sensibilidad/Molestia	n	565	69	4	638	385	30	2	417	<0,001
	%#	88,6	10,8	0,6	32,5	92,1	7,2	0,5	21,3	
Eritema/enrojecimiento	n	74	3	0	77	44	1	0	45	NS (0,660)
	%#	96,1	3,9	0,0	3,9	97,8	2,2	0,0	2,3	
Hinchazón/Induración	n	155	3	0	158	73	0	0	73	NS (0,257)
	%#	98,1	1,9	0,0	8,1	100,0	0,0	0,0	3,7	
Prurito/Picazón	n	54	0	0	54	28	1	0	29	NS (0,987)
	%#	100,0	0,0	0,0	2,8	96,6	3,4	0,0	1,5	

Los datos de la Tabla 1 se presentan como número de sujetos por grupo de voluntarios en función del producto de investigación recibido (vacuna o placebo), y en función de la severidad del evento reportado. Se incluyen todas las dosis administradas de vacuna y de placebo. (*) Porcentaje en función del total de voluntarios por grupo de tratamiento. (#) Porcentaje en función del número total del evento reportado. (**) Prueba de chi cuadrado. La clasificación de toxicidad se ha realizado de acuerdo a las Guías para la Industria – Escalas de Graduación de Toxicidad para Voluntarios Sanos Adultos Mayores y Adolescentes Enrolados en Ensayos Clínicos de Vacunas Profilácticas (CBER – FDA, 2007).

2.2.2. EFICACIA DE ARVAC – Resultados del estudio Fase II/III

ARVAC en su versión bivalente ARVAC administrada como refuerzo permite alcanzar títulos de anticuerpos de más de 1030 UI/ml, correlacionados con un 90 % de protección contra enfermedad sintomática^{7;8;9}, en más del 85 % de los participantes mayores de 18 años con y sin comorbilidades, y logró una tasa de seroconversión de más del 90% de contra todas las variantes ensayadas (Wuhan, Gamma y Ómicron BA 4.5). En todos los casos la tasa de seroconversión de ARVAC bivalente supera ampliamente la del placebo y el límite inferior del intervalo de confianza de ARVAC en su versión bivalente supera el 75 % (Tabla 3)

TABLA 3: Tasas de seroconversión en los 1053 individuos evaluados luego de la administración de la vacuna o placebo.

Tratamiento	Versión N	SARS-CoV-2	%*	IC95%		Fisher vs. Placebo	>75% (z-test) (P)
				LI	LS		
Placebo	N=264	Wuhan	12,5	9,0	17,0		
		Gamma	12,1	8,7	16,6		
		Ómicron BA.5	15,2	11,3	20,0		
ARVAC	Gamma N=265	Wuhan	86,8	82,2	90,3	P<0,0001	P=0,000009
		Gamma	84,2	79,3	88,1	P<0,0001	P=0,0006
		Ómicron BA.5	81,9	76,8	86,1	P<0,0001	P=0,010
	Ómicron BA.4/5 N=265	Wuhan	80,0	74,8	84,4	P<0,0001	P=0,06
		Gamma	82,3	77,2	86,4	P<0,0001	P=0,0006
		Ómicron BA.5	87,5	83,0	91,0	P<0,0001	P=0,000002
	Bivalente N=259	Wuhan	92,7	88,8	95,3	P<0,0001	P=0,00000000005
		Gamma	91,1	87,0	94,0	P<0,0001	P=0,000000002
		Ómicron BA.5	92,7	88,8	95,3	P<0,0001	P=0,00000000005

* Seroconversión a los 14 días de la administración del producto en investigación o placebo, definida por alguno de los 2 criterios siguientes: a) título de anticuerpos neutralizantes contra la o las variantes de SARS-CoV-2 del o de los antígenos contenidos en el candidato vacunal al menos 4 veces mayor respecto del basal; o b) título de anticuerpos neutralizantes contra la o las variantes de SARS-CoV-2 del o de los antígenos contenidos en el candidato vacunal al menos 2 veces superior respecto del título basal, siempre que los niveles de anticuerpos basales frente a la variante Wuhan sean mayores a 949 UI/ml.

En conjunto los resultados demuestran que la vacuna ARVAC bivalente es altamente inmunogénica, aumentando los títulos de anticuerpos contra las tres variantes virales estudiadas. Las tasas de seroconversión inducidas por la aplicación de ARVAC fueron significativamente superiores a una tasa de referencia del 75% cuando es utilizada como refuerzo tanto en individuos con edades entre 18-60 años.

3. FÓRMULA

Cada frasco ampolla multidosis contiene 10 dosis de 0,5 ml de la siguiente composición para administración intramuscular simultánea:

Antígeno de superficie recombinante del virus SARS-CoV-2 (dominio de unión al receptor de la proteína de superficie espiga variante Gamma)	25 µg
Antígeno de superficie recombinante del virus SARS-CoV-2 (dominio de unión al receptor de la proteína de superficie espiga variante Ómicron BA.4/5)	25 µg
Gel de hidróxido de aluminio (*)	0,5 mg de aluminio
Fosfato monosódico anhidro	0,090 mg
Fosfato disódico anhidro	0,071 mg
Cloruro de sodio	0,730 mg
L-Histidina	0,582 mg
Manitol	20,05 mg
Agua para inyectables c.s.p.	0,5 ml

(*) Se ajusta la cantidad de gel de hidróxido de aluminio para obtener una concentración de aluminio de 0,5 mg por dosis de 0,5 ml. Cada ampolla y frasco-ampolla monodosis contiene una dosis de 0,5 ml de la misma composición declarada en la tabla anterior. Esta vacuna no contiene el virus y no puede provocar la enfermedad de COVID-19

4. INDICACIONES

ARVAC es una vacuna de subunidad proteica recombinante de administración intramuscular para la indicación de refuerzo de esquemas de vacunación contra COVID-19 en personas de 18 años y mayores que ya han recibido un esquema completo de vacunación primaria contra esta enfermedad.

5. PRESENTACIONES

Envase conteniendo un frasco-ampolla monodosis (1 dosis de 0,5 ml)

Envase conteniendo: 100 frascos-ampolla multidosis (10 dosis de 0,5 ml)

6. CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original entre 2 y 8 °C. No congelar

7. REFERENCIAS

- 1-Fergie, J. & Srivastava, A. Immunity to SARS-CoV-2: Lessons Learned. *Front Immunol* 12, 654165 (2021).
- 2- Hotez, P.J. & Bottazzi, M.E. Developing a low-cost and accessible COVID-19 vaccine for global health. *PLoS Negl Trop Dis* 14, e0008548 (2020).
- 3- Dai, L. & Gao, G.F. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol* 21, 73-82 (2021).
- 4- Yang, S. et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 1 and 2 trials. *Lancet Infect Dis* (2021).
- 5- Pasquevich KA, Coria LM, Ceballos A, Mazzitelli B, Rodriguez JM, Demaría A, Pueblas Castro C, Bruno L, Saposnik L, Salvatori M, Varese A, González S, González Martínez VV, Geffner J, Álvarez D; Laboratorio Pablo Cassará R&D and CMC for ARVAC CG consortium; Feleder E, Halabe K, Perez Lera PE, de Oca FM, Vega JC, Lombardo M, Yerino GA, Fló J, Cassataro J. Safety and immunogenicity of a SARS-CoV-2 Gamma variant RBD-based protein adjuvanted vaccine used as booster in healthy adults. *Nat Commun.* 2023 Jul 28;14(1):4551. doi: 10.1038/s41467-023-40272-3. PMID: 37507392; PMCID: PMC10382514.
- 6- Estudio aprobado por ANMAT bajo la disposición autorizante Nro. DI-2023-181-APN-ANMAT#MS, el 09 de enero de 2023. El protocolo ha tenido 2 enmiendas; la enmienda Nro. 1 (V. 1.4 de fecha 05 Feb 2023) fue aprobada por ANMAT el 13 de febrero de 2023 y la enmienda Nro. 2 (V 2.0 de fecha 22 May 2023), el 31 de mayo de 2023.
7. Feng, S., et al., Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 2021. 27(11): p. 2032-2040.
8. Khoury, D.S., et al., Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, 2021. 27(7): p. 1205-1211.
9. Goldblatt, D., et al., Towards a population-based threshold of protection for COVID-19 vaccines. *mVaccine*, 2022. 40(2): p. 306-315