



Abdala

PRODUCTO CON AUTORIZACIÓN DE USO EN EMERGENCIA EMITIDO POR EL CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS (CECMED)

Autorizo de Uso en Emergencia: Resolución No. 113/21.
Fecha de emisión: 9 de julio de 2021.

Extensión del uso en edades pediátricas a partir de 2 años.
Fecha de emisión: 27 de octubre de 2021.

ESTADO ACTUAL

Autorizo de Uso en Emergencia en Cuba, Venezuela, Vietnam y Nicaragua.

Autorizo de administración de una dosis de refuerzo, a partir de los 6 meses de completado el esquema de inmunización aprobado contra la COVID-19 en Cuba.

Ensayo clínico fase 1-2 en convalecientes de la COVID-19 (concluida la fase 1):
<https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000382-Sp>

CARACTERÍSTICAS DE LA VACUNA

Durante la pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2, se ha observado que la mayor parte de los anticuerpos neutralizantes y aproximadamente el 50 % de la respuesta celular contra este virus, se dirigen a la proteína de la espiga (S), que contiene el dominio de unión al receptor (RBD), que es la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2).

Abdala es una vacuna de subunidad, desarrollada para la vacunación contra el virus SARS-CoV-2. Como ingrediente farmacéutico activo contiene el dominio de unión al receptor (RBD) y como ingredientes inactivos contiene sales de fosfato y el adyuvante gel de hidróxido de aluminio.

Se fabrica en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (La Habana, Cuba), con un sistema productivo de más de veinte años de experiencia, cumpliendo las buenas prácticas de producción vigentes y de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Abdala se administra por vía intramuscular en un esquema corto de tres dosis separadas por intervalos de 14 días (0-14-28 días). Hasta el momento, esta vacuna ha mostrado ser estable a una temperatura de almacenamiento entre 2 y 8 °C.

La plataforma productiva de Abdala se basa en la levadura *Pichia pastoris*, que ha sido empleada por el CIGB en la vacuna recombinante preventiva Heberbiovac HB® contra el virus de la hepatitis B, la cual está registrada en más de 30 países y certificada por la OMS.



La eficacia de Abdala, evaluada en la fase 3, se midió en un contexto en que estaban circulando las cepas Alfa y Beta del SARS-CoV-2.

Abdala

RESULTADOS CLÍNICOS

En ensayos clínicos fase 1-2 en 792 voluntarios Abdala generó un elevado nivel de seroconversión de anticuerpos anti-RBD en más del 90% de los individuos vacunados, con edades entre 19 y 80 años de edad, tan solo 14 días luego de la última inmunización. Se evidenció, además, la funcionalidad de los anticuerpos inducidos, existiendo una correlación positiva en ensayos de inhibición de la unión al receptor del virus SARS-CoV-2 y en estudios de neutralización viral.

En el estudio clínico fase 3 de eficacia vacunal en 48 290 voluntarios (multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas, controlado con placebo) Abdala demostró una eficacia de 92.28 % en la reducción del riesgo de padecer enfermedad sintomática por COVID-19.

Los resultados de un ensayo clínico, que evaluó la inmunogenicidad de esta vacuna aplicada con un esquema de 3 dosis en edades comprendidas entre 3 y 18 años, comparados con los de un ensayo similar conducido con la misma vacuna y esquema, de la cual se demostró su eficacia, en una población entre 19 y 29 años de edad (inmunopuente), mostraron resultados similares en todas las variables inmunológicas.

El 9 de julio de 2021, la autoridad reguladora cubana Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) otorgó el Autorizo de Uso en Emergencia.

92.28 % de eficacia frente a la enfermedad sintomática

100 % de eficacia en la prevención de la enfermedad sistémica severa

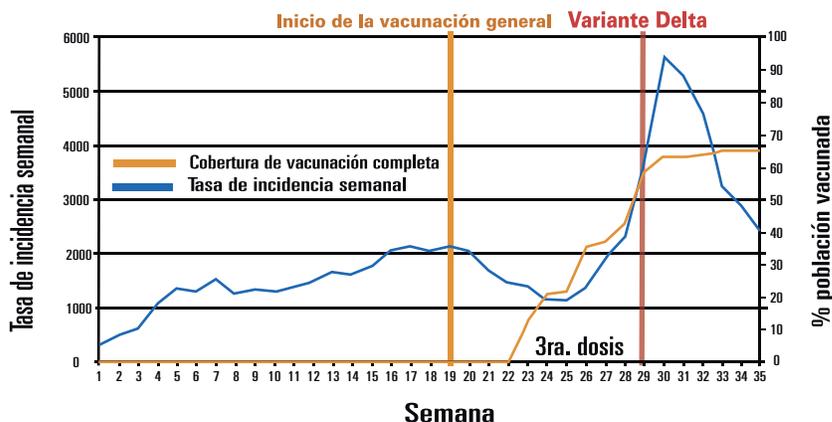
100 % de eficacia en la prevención del fallecimiento en vacunados

ESTUDIO DE EFECTIVIDAD

La vacuna Abdala demostró ser muy efectiva y contribuyó a disminuir la incidencia de la COVID-19 en La Habana, en medio de un escenario muy complejo de la entrada de la variante Delta del virus SARS-CoV-2, una de las más contagiosas.

Junto con el cumplimiento de las medidas higiénico-sanitarias orientadas por las autoridades del país, la vacunación con Abdala en La Habana del 11 de julio al 31 de agosto de 2021, logró la reducción de la incidencia de la infección, en medio del pico pandémico provocado por el predominio de la variante Delta del virus.

Incidencia y cobertura de vacunación completa, según semanas estadísticas. La Habana 2021



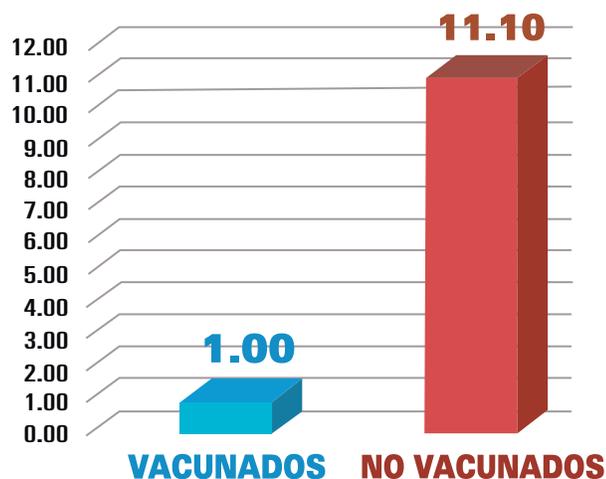
Efectividad frente a la forma grave y la muerte

La vacuna Abdala protege frente a la forma grave de COVID-19 y la muerte por esta enfermedad, en 92% y 90.7% respectivamente.

TIPO DE EFECTIVIDAD	Gravedad	Muerte
RR (IC 95%)	0,080 (0,065 - 0,116)	0,010 (0,079 - 0,149)
EFECTIVIDAD (IC 95%)	92,0 (88,4 - 93,5)	90,7 (85,1 - 92,1)

Tasa de casos graves

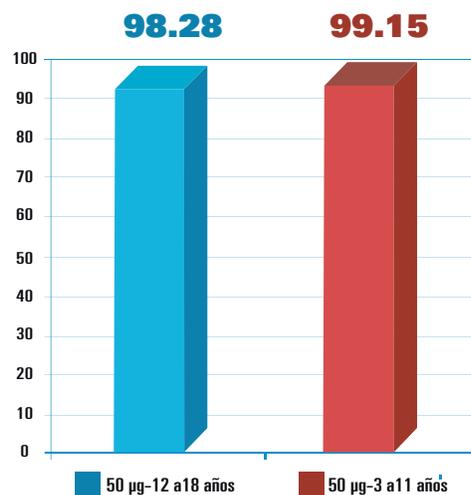
La Habana, 11 de junio - 31 de agosto, 2021



* Por 10,000 habitantes

De las personas que enfermaron con COVID-19, las no vacunadas con Abdala en La Habana fueron 11 veces más propensas a la gravedad de la enfermedad que las personas vacunadas, lo que demuestra la elevada efectividad de esta vacuna.

RESULTADOS DE EFICACIA ENSAYO CLÍNICO PEDIÁTRICO



Seroconversión: aumento de los títulos de anticuerpos IgG anti-RBD, cuatro veces o más a partir del inicio de la vacunación.

La vacuna Abdala mostró elevados niveles de seroconversión después de la vacunación en los estratos de edades estudiados, entre 3 y 18 años durante el estudio clínico pediátrico Ismaelillo.

VENTAJAS

- Abdala es una vacuna basada en la proteína de subunidad, por lo que no existe riesgo de patogenicidad, cuya toxicidad es muy baja, lo cual asegura su elevada seguridad.
- El sistema productivo con el que se fabrica esta vacuna es robusto.
- Es una potencial vacuna que puede proteger contra cepas mutantes a partir del uso de dosis de refuerzo sin provocar reactividad.
- El antígeno RBD, diseñado por investigadores del CIGB, posee características peculiares que refuerzan sus propiedades inmunogénicas.

La vacuna Abdala está sustentada por propiedad intelectual, la cual reivindica el diseño y obtención de antígenos quiméricos y sus composiciones, que generan una respuesta inmunitaria robusta al suministrarse por diferentes vías de administración.

No. Solicitud PCT/CU2021/050010
Fecha de solicitud internacional:
3 de noviembre de 2021

The logo for Abdala, featuring a stylized white 'A' with a human figure silhouette inside, followed by the word 'bdala' in white lowercase letters on a blue background.

PUBLICACIONES

- 1.** In-solution buffer-free digestion for the analysis of SARS-CoV-2 RBD proteins allows a full sequence coverage and detection of post-translational modifications in a single ESI-MS spectrum. Disponible en <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.10.443404v1>. Accepted for publication in Analytical and Bioanalytical Chemistry. DOI: 10.1007/s00216-021-03721-w
- 2.** The SARS-CoV-2 receptor-binding domain expressed in *Pichia pastoris* as a candidate vaccine antigen. Disponible en <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.29.21259605v1>
- 3.** Elevated antibody titers in Abdala vaccinees evaluated by Elecsys® anti-SARSCoV-2 S highly correlate with UMELISA SARS-CoV-2 ANTI RBD, ACE-2 binding inhibition and viral neutralization assays.. Disponible en <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.18.21265169v1>

El CIGB tiene una amplia experiencia en la producción y comercialización de vacunas. Para la vacuna Abdala existen alternativas como:

- Venta de vacuna (producto terminado) para su comercialización en territorios autorizados.
- Transferencia de tecnología de las etapas de formulación, llenado y envasado, incluida la venta del principio farmacéutico activo exclusivamente por parte del CIGB.
- Diseño y ejecución de ensayos clínicos fase 3.



FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión para inyección

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Inyección intramuscular

COMPOSICIÓN

Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Proteína recombinante del dominio de unión al receptor del virus SARS-CoV-2 (RBD) 0.05 mg

Tiomersal 0.025 mg

Gel de hidróxido de aluminio

Hidrógenofosfato de sodio

Dihidrógenofosfato de sodio dihidratado

Cloruro de sodio

Agua para inyección, cs

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

La vacuna Abdala se debe almacenar entre 2 y 8 °C.

No congelar. Desechar la vacuna si se congelara.

PLAZO DE VALIDEZ

9 meses

VENCIMIENTO

La fecha de vencimiento del producto mantenido en estas condiciones se indica en la etiqueta y en el empaque.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Abdala está indicada para la inmunización activa específica en adultos contra la infección por el virus SARS-CoV-2.

CONTRAINDICACIONES

Personas menores de 2 años de edad.



Abdala

PRECAUCIONES

No se debe administrar la vacuna a las personas que hayan experimentado una reacción alérgica severa (anafiláctica) con la dosis previa.

Deben estar siempre disponibles el tratamiento y la supervisión médica adecuada en caso de que se produzca una reacción anafiláctica.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación, o por el periodo de tiempo que exija la autoridad sanitaria correspondiente.

Personas con enfermedades crónicas, autoinmunes o endocrino-metabólicas deben estar compensadas al momento de la vacunación.

Se recomienda la toma de signos vitales pre-vacunación; en caso de hipertensión arterial se sugiere diferir la inmunización hasta que no se evidencie control de la presión arterial.

La eficacia de la vacuna puede ser menor en personas inmunodeprimidas o con inmunodeficiencias.

 **CIGB** CENTRO
DE INGENIERÍA GENÉTICA
Y BIOTECNOLOGÍA

Tel: (53) 7271 6022

 despacho@cigb.edu.cu
 www.cigb.edu.cu

 Ave. 31, e/ 158 y 190, Playa,
La Habana, Cuba



ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO

Los convalecientes por COVID-19 deberán seguir el protocolo de vacunación aprobado para estos casos. Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 14 días después de la aplicada la última dosis del esquema recomendado.

Como sucede con otras vacunas, Abdala puede no proteger a todas las personas que la reciban, por tanto, los vacunados no deben violar las medidas anti epidémicas recomendadas por las autoridades sanitarias nacionales. Contiene tiomersal como preservativo, puede provocar reacciones alérgicas.

No inyecte la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica. En individuos que refieran infección aguda en los últimos 15 días se debe aplazar la inoculación con Abdala hasta la resolución de dicha infección.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Abdala se administra por inyección intramuscular en la región deltoidea, en tres dosis de 0.5 mL, con un intervalo entre las aplicaciones de 14 días. No debe acortarse el intervalo de tiempo entre las dosis.

Si el intervalo entre dosis se prolonga, no se debe comenzar un nuevo esquema, independientemente del tiempo que haya transcurrido desde la aplicación de la dosis previa.

En todos los casos, el vacunador consultará las recomendaciones, emitidas por las autoridades sanitarias, para la administración de vacunas en campaña.

EFFECTOS INDESEABLES

La experiencia clínica acumulada evidencia que luego de la aplicación de la vacuna Abdala en adultos, las reacciones adversas que ocurren son mayoritariamente leves y ceden espontáneamente sin tratamiento farmacológico, con una mayor ocurrencia en las primeras 24-48 horas posteriores a la administración de la vacuna.

La frecuencia de registro de reacciones adversas es mayor luego de la aplicación de la primera dosis del esquema de vacunación y disminuye tras la aplicación de las dosis posteriores.

Luego de evaluar la seguridad después de la aplicación de 215 267 dosis en el ensayo clínico de intervención en cohortes de riesgo, se confirma el perfil de seguridad encontrado previamente en el desarrollo clínico del producto.

La frecuencia de aparición de reacciones adversas en adultos es baja, entre el 0.1 y 1 % del total de dosis aplicadas, fundamentalmente locales, con predominio del dolor, además de eritema e induración (0.85 %). Entre las reacciones adversas sistémicas se encuentran la cefalea (0.54 %), somnolencia (0.18 %) y astenia (0.14 %).

Se han descrito otras reacciones adversas que ocurren con una frecuencia menor del 0.1% de dosis aplicadas tales como náuseas, vómitos, artralgias y malestar general.

En población pediátrica (2-18 años) evaluada en ensayos clínicos, el dolor en el sitio de inyección resultó la única reacción adversa local frecuente o común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$). Otras reacciones adversas locales resultaron infrecuentes ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), tales como, enrojecimiento (0.88 %) e induración (0.70 %). Entre las reacciones adversas sistémicas, aquellas reportadas como frecuentes fueron: cefalea (2.45 %), fiebre (1.69 %), y somnolencia (1.23 %).

Después de la aplicación de 13 020 347 dosis de Abdala en la intervención sanitaria en poblaciones y territorios de riesgo y posterior vacunación masiva se han notificado 5492 eventos adversos (tasa de 42.1 x 100 000 dosis aplicadas), de ellos, el 99.3% son leves.

Solo se han reportado 9 eventos adversos graves con relación causal atribuible a la vacunación (0.069 x 100 000 dosis administradas), consistentes en reacción anafiláctica, recuperados completamente. No se registran muertes asociadas a la vacunación con Abdala.



INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones. Tampoco se ha estudiado la administración concomitante con otras vacunas. Durante las investigaciones clínicas de este producto, no se detectaron evidencias de interacciones medicamentosas. La eficacia de la vacunación puede verse afectada en pacientes que reciben terapia inmunosupresora. En casos de tratamiento inmunosupresor no prolongado, debe considerarse la posibilidad de posponer la vacunación hasta un mes después de finalizar dicho tratamiento.

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embriofetal, el parto o el desarrollo posnatal. La administración de la vacuna en mujeres embarazadas y puérperas que lactan, ha sido bien tolerada, acumulándose en cada grupo un total de 139 517 y 183 062 dosis aplicadas, respectivamente, sin que se reportaran eventos adversos graves relacionados con la vacuna. Solo debe considerarse la administración durante el embarazo, según el criterio médico, si los beneficios superan los riesgos conocidos o potenciales para la madre y el feto. No es necesaria la interrupción del embarazo en caso de vacunación de una mujer que desconoce su estado de gestación.

INSTRUCCIONES DE USO, MANIPULACIÓN Y DESTRUCCIÓN DEL REMANENTE NO UTILIZABLE DEL PRODUCTO

Se recomienda inspeccionar visualmente el bulbo antes de su administración. Está prohibido usar el bulbo con evidencias de violación de su integridad física (del sistema envase – cierre) o en caso de cambios de las propiedades físicas (color, transparencia, aparición de partículas, precipitados).

Agite suavemente el contenido del bulbo antes de extraer cada dosis, para asegurar una correcta homogeneidad.

Una vez puncionado el bulbo, debe mantenerse protegido de la luz y conservado a una temperatura de 2 a 8 °C, no se debe utilizar una vez concluida la sesión de trabajo y los remanentes deben ser desechados. Si la cantidad de vacuna restante en el bulbo no puede proporcionar una dosis completa, deseche el bulbo con el volumen sobrante.

Se incluye un sobrellenado adicional en cada bulbo para garantizar que puedan administrarse 10 dosis de 0.5 mL.

No combine el volumen sobrante de vacuna de varios bulbos. Se debe utilizar una jeringa y una aguja (23 G o 22 G x 25 mm) estéril individual para cada inyección, para evitar la transmisión de agentes infecciosos de un individuo a otro.

La correcta manipulación y extracción por el personal médico de una o varias dosis de vacuna, en un frasco multidosis garantiza la calidad del producto.

El productor no se responsabiliza con el incumplimiento de las recomendaciones de manipulación y conservación de la vacuna. Esta vacuna no puede usarse después de su fecha de vencimiento.