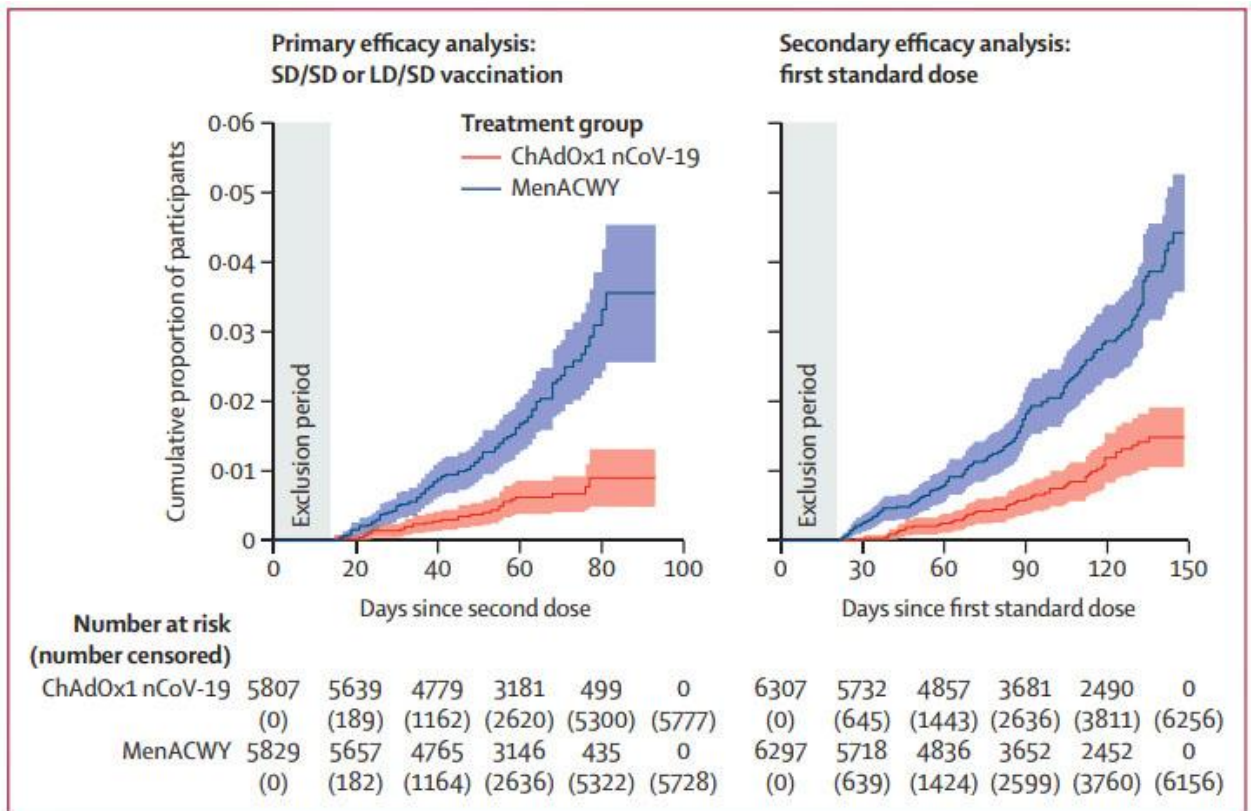


Vacunas frente al SARS-CoV-2

Algunos resultados comienzan a conocerse

Vacuna ChAdOx1 nCoV-19

(OXFORD/ASTRA-ZENECA)



Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK

Merryn Voysey, Sue Ann Costa Clemens, Shabir A Madhi, Lily Y Weckx, Pedro M Folegatti, Parvinder K Aley, et al.

The Lancet 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).

Antecedentes: a pesar de la rápida e importante expansión de la infección por el SARS-CoV-2 a nivel mundial, aún estamos muy lejos de alcanzar la protección comunitaria. La rápida movilización del mundo científico ha logrado el desarrollo de numerosas vacunas que, alcanzada la fase 3 de desarrollo, han de demostrar su seguridad y eficacia en el control de la presente pandemia. Recientemente se publicaron los resultados de los estudios realizados en fase 1 con la vacuna ChAdOx1nCoV-19 (un vector adenovirus de chimpancé deficiente en su replicación [ChAdOx1], que contiene el gen de la glicoproteína de superficie estructural SARS-CoV-2 [proteína de espiga]) mostrando un perfil de seguridad aceptable, la inducción de anticuerpos tanto de unión como neutralizantes, así como la generación de la respuesta de interferón- γ , observándose un incremento en los niveles de anticuerpos tras la segunda dosis de la vacuna. La extensión de los ensayos a sus fases 2 y 3 ampliaron la participación a sujetos con alto riesgo de adquirir la infección, como es el caso de los trabajadores sanitarios.

Objetivo: analizar la seguridad y eficacia de la vacuna ChAdOx1nCoV-19 mediante el análisis intermedio del conjunto de 4 ensayos clínicos.

Material y método: en el análisis se han utilizado los datos de 4 estudios aleatorizados, ciegos (el COV005 era doble ciego siendo el resto simple ciego), comparados frente a grupo control (como control se utilizó la vacuna MenACWY en los estudios COV001, COV002 y en la primera inyección en la COV003 mientras que en la 2ª inyección del COV003 y en ambas inyecciones del COV005 se utilizó suero salino), realizados en 3 países (COV001: fase 1/2 en Reino Unido; COV002: fase 2/3 en Reino Unido; COV003: fase 3 en Brasil; COV005: fase 1/2 en Sudáfrica). **En el análisis de la eficacia se emplearon los estudios COV002 (Reino Unido) y COV003 (Brasil)** (porque los otros dos no alcanzaron el número mínimo pre-especificado (5 casos) para poder ser incluidos) mientras que para el análisis de la seguridad se emplearon los 4 estudios.

- Dada la premura con la que han ido desarrollándose las diferentes fases, solapándose entre ellas en muchas ocasiones, ha sido preciso incorporar sucesivas enmiendas en función de los datos que previamente se iban obteniendo. Inicialmente, en el grupo de edad entre 18-55 años, que fueron los primeros incorporados, se establecía una única dosis (de la vacuna o, en el grupo control, de MenACWY – vacuna tetravalente frente a meningococo).
- Dados los beneficios mostrados con una segunda dosis de la vacuna, se modificó el protocolo incluyendo una segunda dosis al protocolo. Por lo tanto, los estudios consistieron en 2 dosis de la vacuna inyectadas intramuscularmente en deltoides y separadas por un intervalo de 28 días entre ambas (en los primeros participantes en el estudio COV002, de 18-55 años de edad, el intervalo entre dosis fue superior al estipulado al estar afectados por el cambio de protocolo y en el COV003 el intervalo entre dosis se estableció en 12 semanas).
- En el estudio COV002 se incluyeron, por error, dos dosificaciones diferentes en el grupo de sujetos entre 18-55 años: unos recibieron la mitad de dosis (Low-Dose; LD) de la vacuna en la primera inyección y la dosis estipulada (Standard-Dose; SD) en la segunda inyección (grupo LD/SD), mientras que el resto de los participantes recibieron en ambas inyecciones la dosis estipulada (grupo SD/SD).
- A los participantes se les requirió para notificar la aparición de síntomas asociados a la COVID-19, identificándose la presencia del virus en estos casos, así como la extracción de muestras sanguíneas para controlar la seguridad y la inmunogenicidad.
- A los participantes en COV002 se les requería para que semanalmente aportaran una muestra auto-tomada (naso y oro-faríngea) a partir de la semana siguiente a la primera inyección (en Brasil no se planteó la detección de pacientes asintomáticos, y en Sudáfrica se investigaba a los asintomáticos en cada visita de control, aunque estos datos no se han incluido en este análisis intermedio por su escaso número en el momento actual).

Resultados:

- 11.636 participantes (7.548 de Reino Unido y 4.088 de Brasil) son los incluidos en el presente análisis (5.807 del grupo ChAdOx1nCoV-19 y 5.829 del grupo control).
- Los pacientes de > 55 años de edad se incorporaron más tarde al estudio (al ser secuenciado por edad), por lo que únicamente representan el 12,2% de los incluidos en el presente análisis.
- El intervalo entre las dos dosis fue muy variado en el COV002 (LD/SD: mediana 84 días Q1:77, Q3:91; SD/SD mediana 69 días Q1:50 Q3:86) y algo más estable en el COV003 (mediana:36 Q1:32, Q3: 58).
- Aproximadamente, el 90% de los participantes en el Reino Unido y el 68% de los participantes en Brasil eran blancos.

Seguridad:

- La vacuna se consideró segura, siendo la distribución de los efectos secundarios graves muy similar entre el grupo ChAdOx1nCoV-19 y el control, siendo la frecuencia < 0,1% en ambos grupos.
- *Algunos* efectos adversos han llamado especialmente la atención:
 - Anemia hemolítica: 1 caso sucedido en Reino Unido en un participante en el grupo control al que se administró MenACWY (efecto ya descrito con anterioridad).
 - Mielitis transversa:
 - 1 caso a los 14 días de inyectar la 2ª dosis de ChAdOx1nCoV-19 (considerada por comité de neurólogos como desmielinización de un segmento de la medula espinal de origen idiopático y, por tanto, no relacionado con la vacuna);
 - 1 caso a los 10 días tras la 1ª inyección de la vacuna ChAdOx1nCoV-19 (tras investigarlo se consideró relacionado con esclerosis múltiple preexistente no diagnosticada previamente) y
 - 1 caso a los 68 días en el grupo control tras la inyección de MenACWY, fue considerado por el comité de neurólogos como poco probable que estuviera relacionado con la vacuna.

Eficacia:

El análisis de eficacia primario incluyó a participantes previamente seronegativos que presentaron COVID-19 sintomático (al menos un síntoma de estos cinco : fiebre $\geq 37.8^{\circ}$ C, tos, dificultad para respirar o anosmia o ageusia) confirmado con PCR +, más de 14 días después de una segunda dosis de vacuna.

-En el momento del corte habían aparecido 131 casos de COVID 19 (al menos un síntoma de los pre-especificados y PCR +), 86 en Reino Unido (COV002; 33 en el grupo LD/SD, y 53 en el grupo SD/SD), y 45 en Brasil (COV003, todos SD/SD).

-30 casos en el brazo de la vacuna y 101 en el brazo control.

-No hubo ningún caso de COVID que requiriera hospitalización el grupo de la vacuna y aparecieron diez casos en el de control.

· La eficacia mostrada en el presente análisis variaba según la dosis de vacuna recibida (LD/SD vs SD/SD) siendo los resultados a partir de los 14 días tras la inyección de la 2ª dosis. Los datos son referidos al total de los participantes sin diferenciar el grupo etario por la escasez de sujetos mayores de 55 años.

- Conjunto de participantes (tanto LD/SD como SD/SD): **70,4%** (54,8-80,6)
 - COV002 (UK): 73,5% (55,5-84,2)
 - **LD/SD: 90,0%** (67,4-97,0)
 - SD/SD: 60,3% (28,0-78,2)
 - COV003 (SD/SD): 64,2% (30,7-81,5)

- Conjunto de participantes asignados a SD/SD: **62,1%** (41,0-75,7)
- La eficacia de la vacuna en el grupo de edad > 55 años no ha podido ser establecida. La disponibilidad de nuevos datos en este grupo de edad permitirá establecer la eficacia en sucesivos análisis.

A destacar:

- La vacuna ChAdOx1nCoV-19 se ha mostrado segura
- La eficacia mostrada, a partir de los 14 días tras la 2ª inyección en este primer análisis intermedio oscila entre el 64,2% en el conjunto del grupo SD/SD y el 90,0% en el grupo LD/SD (tanto la FDA como la OMS aceptan eficacias superiores al 50% para que una vacuna sea aprobada).
- El inesperado incremento del beneficio en el grupo con pauta LD/SD frente a la SD/SD abre nuevos horizontes de investigación (fenómeno también observado en la un análisis secundario en participantes asintomáticos con PCR +, con eficacia del 58,9% [1,0-82,9] en el grupo LD/SD y de 3,8% [-72,4 a 46,3] en el grupo SD/SD). Se especula que puede deberse a la menor inmunidad anti vector (la dirigida contra el adenovirus del chimpancé) generada en la primera dosis que permitiría actuar con más posibilidades a la segunda dosis
- No hay en este análisis datos de eficacia en mayores de 55 años.
- Este análisis de eficacia incluye también pocos sujetos con comorbilidades relevantes (enfermedad cardiovascular: 7-11%; diabetes: 1,1-3%; enfermedad respiratoria: 10,4-13%)
- Hay datos que apuntan a protección contra la infección grave (ningún caso en el brazo de la vacuna, 10 casos en el brazo control)
- El análisis intermedio deja preguntas sin responder, por lo que es necesario esperar sucesivos análisis que valoren adecuadamente el alcance del beneficio de la vacuna.
- El empleo de MenACWY como control en un grupo de participantes pudiera distorsionar los resultados de seguridad y eficacia, en comparación al empleo de suero salino.
- Las dudas generadas en relación al empleo de vacunas frente al SARS-CoV-2 serían también extensibles a la vacuna ChAdOx1nCoV-19 (aparición de nuevos eventos adversos al prolongar el seguimiento y extender el uso de la vacuna; que ocurrirá con los sujetos que no acudan o dispongan a la segunda dosis; cuánto tiempo durará la eficacia de la vacuna y cada cuanto tiempo sería necesaria la revacunación; prevendrá la formas asintomáticas de la COVID-19 y la transmisión de la infección o si protegerá a grupos poblacionales no incluidos en los ensayos clínicos).