

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

Resultados en 2 meses de seguimiento de la Vacuna anti-COVID-19 ARNm BNT162b2 (de Pfizer-BioNTech) frente a una Vacuna Placebo de solución salina.

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, on behalf of the C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 10. doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub ahead of print.

Abreviaturas: **ARNm:** ácido ribonucleico mensajero; **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efectos adversos; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 persona más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **RT-PCR:** reacción en cadena de la polimerasa, previa transcriptasa inversa; **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,05 (0,02-0,10), quiere decir RR 0,05 (IC 95%, 0,02-0,10).

INTRODUCCIÓN: La infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y la enfermedad resultante por coronavirus 2019 (Covid-19) han afectado a decenas de millones de personas en una pandemia mundial. Se necesitan lo antes posible vacunas cuyos beneficios justifiquen los riesgos, inconvenientes y costes, tanto a nivel individual como a nivel poblacional.

OBJETIVO: Evaluar la reducción en la incidencia de casos leves-moderados-graves de COVID-19, que sean confirmados por RT-PCR, con la vacuna anti-COVID-19 ARNm BNT162b2 (de Pfizer-BioNTech) frente a una vacuna placebo de solución salina, así como la incidencia de efectos adversos, en un tiempo razonable para la observación (originariamente pensado para 2 años).

MÉTODOS: Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **Tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS: Se evaluaron 36.523 personas (18.198 con vacuna ARNm y 18.325 con vacuna placebo), de mediana de edad 52 años [rango 16 a 91], un 49,4% de las cuales eran mujeres, que fueron seguidos durante una mediana de 2 meses. Las características sociodemográficas y clínicas registradas en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la verosimilitud de cada resultado está condicionado a la validez de la evidencia, nosotros la hemos graduado para todos los resultados obtenidos mediante un test basado en el sistema GRADE¹, tal como mostramos en el **suplemento 2**.

Analizamos sólo la población de personas que no habían tenido evidencia de infección en los 7 días previos de haber recibido la 2ª dosis de la vacuna [media de seguimiento 46 días tras la 2ª dosis]

¹ CATEGORÍAS DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y SU SIGNIFICADO [GRADE Working Group grades of evidence]: **VALIDEZ ALTA:** Tenemos una alta confianza de que el efecto real se encuentra próximo a nuestra estimación del efecto. **VALIDEZ MODERADA:** Tenemos una moderada confianza en la estimación del efecto. Es probable que el verdadero efecto esté cerca de nuestra estimación del efecto, pero puede ser sustancialmente diferente. **VALIDEZ BAJA:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente a nuestra estimación del efecto. **VALIDEZ MUY BAJA:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto. El verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente a nuestra estimación del efecto.

Variables de beneficios en la incidencia de la infección en 2 meses

Casos de Covid-19 con síntomas leves-moderados-graves y confirmados luego por RT-PCR

Hubo 8/17411 (0,05%) casos en el grupo de vacuna Covid-19 frente a 162/17511 (0,93%) casos en el grupo de placebo; RR 0,05 (0,02-0,10); RRR 95% (98% a 90%); RAR 0,88% (0,72% a 1,02%); **NNT 114 (98 a 138) en 2 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado obtenido la hemos graduado como MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 2 meses (61 días) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 60,3 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **0,3 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 0,3 días de *tiempo con evento*, y *por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 114, encontramos que, de cada 114 personas tratadas: **a)** 1 evita el evento durante los 61 días si las ciento catorce se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento a los 30 días si los ciento catorce se tratan con el control; **b)** 112 se mantienen sin evento durante los 2 meses tanto con la intervención como con el control; y **c)** 1 tiene el evento a los 30 días tanto con la intervención como con el control.

Al distribuirse el resultado de toda la cohorte por subgrupos, se observó que:

1) Por gravedad: El efecto está representado en el subgrupo de “enfermedad leve-moderada”, con 7/17411 (0,04%) vs 153/17511 (0,87%) casos, pero no en el subgrupo de “enfermedad grave”, con 1/17411 (0,01%) vs 9/17511 (0,05%), por lo que el resultado no es concluyente (potencia resultante 71%).

2) Por edad: El efecto se distribuye entre los subgrupos de “16 a 55 años”, “55 a 65 años” y “65 a 75 años”, pero no en mayores de 75 años, con 0/774 (0%) vs 5/785 (0,64%), entre los que no se encuentra diferencia estadísticamente significativa.

3) Por sexo: El efecto se distribuye homogéneamente en ambos sexos.

4) Por IMC: El efecto se distribuye homogéneamente entre los subgrupos de “IMC \geq 30 Kg/m² [obesidad]”, e “IMC < 30 Kg/m²”.

5) Índice de comorbilidad de Charlson: El efecto se distribuye homogéneamente entre los subgrupos de “Charlson \geq 1”, y “Charlson = 0”.

Variables de efectos adversos (EA) registrados en 2 meses

1º No se encontraron diferencias en:

a) EA que amenazan la vida o el funcionamiento de la persona (“serious”): 126 (0,58%) en el grupo de vacuna vs 111 (0,51%) en el grupo de placebo. Dentro de esta categoría, no hubo diferencias entre los 4 (0,02%) atribuidos a la vacuna, frente a los 0 (0%) atribuidos a placebo. Ni tampoco las hubo en los 71 (0,33%) severos frente a los 68 (0,31%).

b) Muertes por causas distintas a Covid-19: 0,01% vs 0,024%. Ninguna de estas muertes estaba asociada a la vacuna ni al placebo.

2º Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de la vacuna en los **EA de cualquier tipo:** 5570 (25,76%) vs 2638 (12,2%). Dentro de esta categoría también se encontraron diferencias en los **4484 (20,74%)** asociados a la vacuna frente a los **1095 (5,06%)** asociados al placebo. Y también hubo diferencias en los **Severos: 240 (1,1%)** en el grupo de vacuna frente a **139 (0,6%)** en el grupo de vacuna frente a **0,6%** en el grupo de placebo.

La validez de la evidencia de estos efectos adversos la hemos graduado como MODERADA-BAJA.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT) y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Personas sin COVID-19, de la comunidad, con ≥ 16 años, que reciben 2 dosis de la vacuna COVID-19 mRNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech).

Media de seguimiento: 2 meses (21 días entre la 1ª y 2ª dosis, más 46 días de observación)	Vacuna COVID-19 ARNm BNT162b2, n= 17.411	Vacuna Placebo (sol. salina), n= 17.511	Cálculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC

Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con	
Vac COVID-19 mRNA BNT162b2	Vacuna Placebo (sol. salina)

Personas que no habían tenido evidencia de infección en los 7 días previos de haber recibido la 2ª dosis de la vacuna [media de seguimiento 46 días tras la 2ª dosis]

Casos de Covid-19 con síntomas leves-moderados-graves y confirmados luego por RT-PCR (*)	8/17411 (0,05%)	162/17511 (0,93%)	0,05 (0,02-0,1)	0,88% (0,72% a 1,02%)	114 (98 a 138)	100%
Análisis por Subgrupos de gravedad						
Casos de CoVi leves-moderados	7/17411 (0,04%)	153/17511 (0,87%)	0,05 (0,02-0,1)	0,83% (0,68% a 0,97%)	120 (103 a 146)	100%
Casos de CoVi graves	1/17411 (0,01%)	9/17511 (0,05%)	0,11 (0,01-0,88)	0,05% (0,01% a 0,05%)	2190 (1974 a 16482)	71%
Análisis por Subgrupos de edad						
de 16 a 55 años	5/9897 (0,05%)	114/9955 (1,15%)	0,04 (0,02-0,11)	1,09% (0,86% a 1,3%)	91 (77 a 116)	100%
de 55 a 65 años	2/3652 (0,05%)	29/3663 (0,79%)	0,07 (0,02-0,29)	0,74% (0,39% a 1,02%)	136 (98 a 255)	100%
de 65 a 75 años	1/3074 (0,03%)	14/3095 (0,45%)	0,07 (0,01-0,55)	0,42% (0,11% a 0,66%)	238 (152 a 884)	92%
mayores de 75 años	0/774 (0%)	5/785 (0,64%)	-----	0,64% (-0,21% a 1,25%)	157 (80 a -480)	60%
Análisis por Subgrupos de sexo						
Mujeres	5/8536 (0,06%)	81/8749 (0,93%)	0,06 (0,03-0,16)	0,87% (0,64% a 1,06%)	115 (94 a 156)	100%
Varones	3/8875 (0,03%)	81/8762 (0,92%)	0,04 (0,01-0,12)	0,89% (0,67% a 1,08%)	112 (92 a 150)	100%
Análisis por Subgrupos de IMC						
IMC ≥ 30 Kg/m2 [obesidad]	3/6556 (0,05%)	67/6662 (1,01%)	0,05 (0,01-0,14)	0,96% (0,69% a 1,19%)	104 (84 a 145)	100%
IMC < 30 Kg/m2	5/12304 (0,04%)	95/12184 (0,78%)	0,05 (0,02-0,13)	0,74% (0,57% a 0,89%)	135 (112 a 177)	100%
An SG índice Comorbilidad de Charlson						
Charlson ≥ 1	4/8030 (0,05%)	86/8029 (1,07%)	0,05 (0,02-0,13)	1,02% (0,77% a 1,24%)	98 (81 a 130)	100%
Charlson = 0	4/9381 (0,04%)	76/9482 (0,8%)	0,05 (0,02-0,15)	0,76% (0,56% a 0,93%)	132 (107 a 180)	100%

0,05	0,93
0,04	0,87
0,03	0,03
0,05	1,15
0,05	0,79
0,03	0,45
0,32	0,32
0,06	0,93
0,03	0,92
0,05	1,01
0,04	0,78
0,05	1,07
0,04	0,80

(*) Los casos confirmados se determinaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa previa transcripción inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma compatible con la enfermedad COVID-19. Definición de caso (al menos 1 de): fiebre, tos nueva o aumentada, falta de aire nueva o aumentada; escalofríos, dolor muscular nuevo o aumentado, nueva pérdida del gusto u olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos.

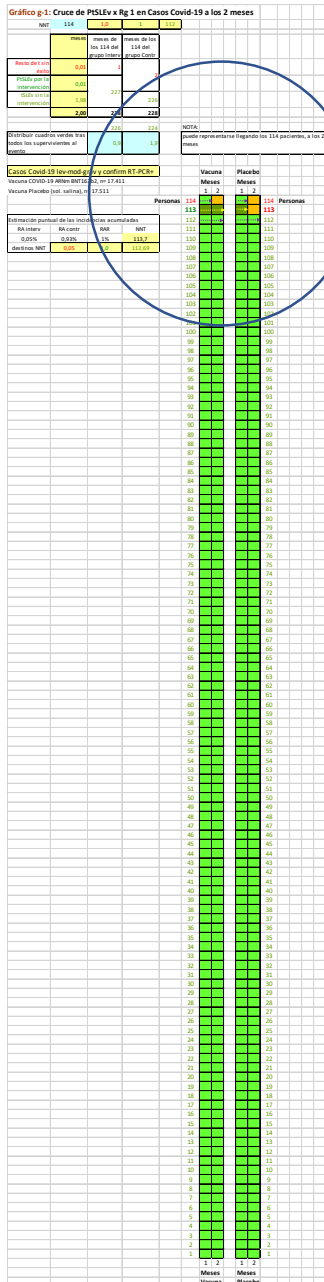


Gráfico g-1: Cruce de PtSEv x Rg 1 en Casos Covid-19 a los 2 meses

NNT	114	1,0	1	112
	meses	meses de los 114 del grupo Interv	meses de los 114 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,01	1	2	
PtSEv por la intervención	0,01			
tSEv sin la intervención	1,98	227	226	
	2,00	228	228	

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento

NOTA: puede representarse llegando los 114 pacientes, a los 2 meses

Casos Covid-19 lev-mod-grav y confirm RT-PCR+

Vacuna COVID-19 ARNm BNT162b2, n= 17.411
 Vacuna Placebo (sol. salina), n= 17.511

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
0,05%	0,93%	1%	113,7
destinos NNT	0,05	1,0	112,69

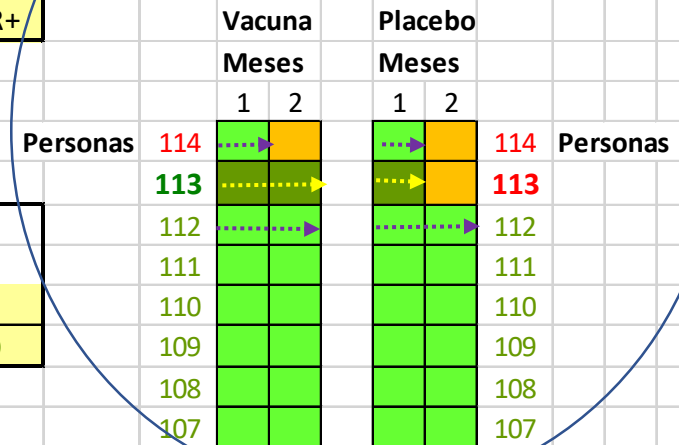


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS (EA)						
Media de seguimiento: 2 meses (21 días entre la 1ª y 2ª dosis, más 46 días de observación)	Vacuna COVID-19 ARNm BNT162b2, n= 21.261	Vacuna Placebo (sol. salina), n= 21.631	Cálculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Eventos adversos de cualquier tipo	5570/21621 (25,76%)	2638/21631 (12,2%)	2,11 (2,02-2,2)	-13,57% (-14,3% a -12,84%)	-7 (-8 a -7)	100%
<i>Asociados a la vacuna o placebo</i>	4484/21621 (20,74%)	1095/21631 (5,06%)	4,1 (3,85-4,36)	-15,68% (-16,29% a -15,06%)	-6 (-7 a -6)	100%
<i>Severo (**)</i>	240/21621 (1,11%)	139/21631 (0,64%)	1,73 (1,4-2,13)	-0,47% (-0,64% a -0,29%)	-214 (-346 a -156)	99,94%
<i>Amenazantes de la vida</i>	21/21621 (0,1%)	24/21631 (0,11%)	0,88 (0,49-1,57)	0,01% (-0,05% a 0,08%)	7234 (1303 a -2006)	6,50%
EA serious (***) = graves	126/21621 (0,58%)	111/21631 (0,51%)	1,14 (0,88-1,46)	-0,07% (-0,21% a 0,07%)	-1436 (1408 a -477)	16,37%
<i>Asociados a la vacuna o placebo</i>	4/21621 (0,02%)	0/21631 (0%)	-----	-0,02% (-0,04% a 0,01%)	-5405 (9467 a -2528)	51,62%
<i>Severo (**)</i>	71/21621 (0,33%)	68/21631 (0,31%)	1,04 (0,75-1,46)	-0,01% (-0,12% a 0,09%)	-7132 (1061 a -820)	4,43%
<i>Amenazantes de la vida</i>	21/21621 (0,1%)	23/21631 (0,11%)	0,91 (0,51-1,65)	0,01% (-0,05% a 0,07%)	10868 (1397 a -1862)	4,85%
Muertes por causas distintas a Covid-19	2/21621 (0,01%)	4/21631 (0,02%)	0,5 (0,09-2,73)	0,01% (-0,02% a 0,04%)	10821 (2763 a -4861)	12,63%

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con	
Vac COVID-19 mRNA BNT162b2	Vacuna Placebo (sol. salina)
26	12
21	5
1,1	0,6
0,1	0,1
0,5	0,5
0,01	0,01
0,3	0,3
0,10	0,10
0,01	0,01

(**) La FDA utiliza la severidad como una escala de intensidad de experiencias negativas. Tal escala tiene tres grados: Leve, Moderado y Severo. Son severos los eventos que interrumpen (incapacitan) las actividades de la vida diaria de los pacientes y generalmente requieren terapia con medicamentos u otros tratamientos.

(***) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.