

VIÑETA DE UNA AGRUPACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS:

Eficacia en 2 meses de seguimiento de la Vacuna Oxford-AstraZeneca anti-COVID-19 (ChAdOx1-ADNprotS) frente a una Vacuna anti-meningococos ACWY, tras la agrupación de los 2 ECAs: “COV002-SD/SD UK” y “COV003-SD/SD Brasil”.

Voysey M, Costa-Clemens SA, Madhi SA, on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group. 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. *Lancet*. 2020 Dic 8. Published Online December 8, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1).

Abreviaturas: **ADN:** ácido desoxi-ribonucleico; **ChAdOx1** (replication-deficient chimpanzee adenoviral vector): adenovirus de chimpancé utilizado como vector, y que no se replica en las células humanas; **EA:** efectos adversos; **ECA:** ensayo controlado aleatorizado; **NAAT** (nucleic acid amplification test): test de amplificación de ácidos nucleicos; **protS:** glicoproteína S de superficie, también llamada *Spike protein*, o proteína de eSpiga (o proteína de pico); **IC:** intervalo de confianza; **LD** (low-dose): dosis baja de vacuna (más baja que la estándar); **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **SD** (standard-dose): dosis estándar de vacuna; **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento; **Vac MenACWY:** vacuna contra los serotipos A, C, W, Y de *Neisseria meningitidis*.

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 0,38 (0,25-0,59), quiere decir RR 0,38 (IC 95%, 0,25-0,59).

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.

El grupo investigador Oxford-AstraZeneca ha sintetizado la vacuna anti-COVID-19 ChAdOx1 con gen-ADNs->proteínaS-nCoV-19. Su proyecto se basa en introducir en el núcleo celular (de un humano) un fragmento de ADN semisintético, que constituye un gen que expresará (sintetizará) en el retículo endoplasmático una “proteína S”, similar a la glicoproteína S de superficie del Covid-19, también llamada *Spike protein* o *S protein*. Una vez sintetizada esta “proteína S”, luego es exocitada al exterior de la célula del humano, lo cual va a inducir una reacción inmunitaria, cuyo resultado celular y/o humoral pretende la “neutralización” de los futuros Covid-19 que entren en ese humano por vía respiratoria. Para la introducción de ese gen sintético en el núcleo celular (del humano) se utiliza como vehículo (vector) un adenovirus 5 modificado de chimpancé, porque éste es uno de los virus que no causa infección (no se replica).

Para la eficacia analizamos sólo los ECAs “COV002-SD/SD UK” y “COV003-SD/SD Brasil”, porque constituyen la población de personas que: 1) habían recibido 2 inyecciones conteniendo la dosis estándar de vacuna Oxford-AstraZeneca¹; y 2) no habían tenido evidencia de infección antes de la 1ª dosis, ni entre la 1ª y la 2ª dosis en ambos grupos de intervención y de control.

Los datos de eficacia de los ensayos “COV001” y “COV005” no se incluyen al no haberse alcanzado los 5 casos, pero si se incluyen para evaluar la seguridad.

¹ No hemos tomado datos sobre la eficacia del ensayo COV002-LD/SD UK, porque la primera inyección contenía una dosis baja (LD, por sus siglas en inglés de low-dose), y la segunda inyección contenía una dosis estándar (SD, por sus siglas en inglés de standard-dose).

OBJETIVO: Evaluar la reducción en la incidencia de casos [leves, moderados o graves] de COVID-19, que se confirman por NAAT tras experimentar síntomas, de 2 dosis estándar de la vacuna anti-COVID-19 (ChAdOx1-ADNprotS), frente a 2 dosis de una vacuna control (anti-meningococos ACWY en 1ª y 2ª dosis, o en una 1ª dosis seguida por una 2ª dosis de solución salina), así como la incidencia de efectos adversos, en un tiempo razonable para la observación (originariamente pensado para 1 año).

MÉTODOS: El **COV002-SD/SD UK** es la segunda parte (tras una enmienda para administrar las dos inyecciones con la dosis estándar) de un ensayo clínico aleatorizado, controlado, simple ciego y multicéntrico en el Reino Unido. El **COV003-SD/SD Brasil** es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, simple ciego y multicéntrico en Brasil. Las variables de beneficios y daños añadidos de la agrupación de los 2 ensayos se muestran en las **Tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS: En la agrupación de estos dos ensayos clínicos se evaluaron 8.895 personas: 4.440 con 2 inyecciones de dosis estándar de la Vacuna Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-ADNprotS y 4.455 con la Vacuna Control (1ª dosis con Vac MenACWY y 2ª dosis con Vac MenACWY o con Solución salina). Las personas participantes iban desde los 18 a más de 70 años, el 58% de las cuales eran mujeres. La media de seguimiento (hasta el end-point) de la agrupación de estos dos ECAs fue de 68 días (28 días entre la 1ª y 2ª dosis, más 40 días de observación), que redondeamos a 2 meses para facilitar la comprensión. 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 GRADE, tal como mostramos en el **suplemento 2**.

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

Casos NAAT positivo tras experimentar síntomas leves, moderados o graves de Covid-19²

Hubo 27/4440 (0,61%) casos en el grupo de vacuna Covid-19 frente a 71/4455 (1,59%) casos en el grupo de vacuna control; RR 0,38 (0,25-0,59); RRR 62% (41% a 75%); RAR 0,99% (0,53% a 1,41%); **NNT 101 (71 a 188) en 2 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado obtenido la hemos graduado como MODERADA-BAJA.

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)** 60,1 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)** 0,5 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 = 101, encontramos que, de cada 101 personas tratadas: **a)** 1 evita el evento durante los 61 días si las ciento una se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento a los 30 días si las ciento una se tratan con el control; **b)** 99 se mantienen sin evento durante los 2 meses tanto con la intervención como con el control; y **c)** 1 tiene el evento a los 15 días tanto con la intervención como con el control.

² No hemos analizado datos de eficacia en algunos asintomáticos a los que se realiza un test NAAT, porque la esta práctica es anecdótica, y no nos permite generalizar los resultados a la totalidad de asintomáticos con test NAAT positivo.

No podemos distribuir el resultado de toda la cohorte por subgrupos de: a) gravedad; b) edad; c) sexo; d) comorbilidad, porque los datos que ofrece este artículo con su suplemento a día de hoy son incompletos o indistribuíbles.

Variables de efectos adversos (EA) registrados en 2 meses

Los investigadores Informan agrupados los efectos adversos de los 4 ECAs: “COV001”, “COV002 UK”, “COV003 Brasil” y “COV005 SudÁfrica”, que incluye a todos los participantes que han recibido al menos una dosis de vacuna. Por el momento los han mostrado desagrupados.

Según los datos agrupados de los 4 ECAs, los investigadores no encontraron diferencias en los **EA que amenazan la vida o el funcionamiento de la persona (“serious”)**: con 79/12021 (0,66%) en el grupo de la vacuna Covid-19 y 89/11724 (0,76%) en el grupo de la vacuna control. La validez de la evidencia de estos efectos adversos la hemos graduado como MODERADA-BAJA.

Informaron cuatro muertes no causadas por Covid-19 en los estudios (una en el grupo de la vacuna Covid-19 y tres en el grupo de la vacuna control), que consideraron no relacionadas con la vacuna. Registraron estas muertes como causadas por neumonía fúngica, accidente de tráfico, traumatismo por un objeto romo, y homicidio.

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 ≥ 18 años, que reciben 2 dosis estándar de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford, AstraZeneca), o de vacuna control (MenACWY y/o Solución salina), consecuencia de la Agrupación de los 2 ensayos clínicos: "COV002-SD/SD UK" y "COV003-SD-SD Brasil".

Media de seguimiento: 68 días (28 días entre la 1ª y 2ª dosis estándar, más 40 días de observación)	1ª + 2ª dosis estándar Vac ChAdOx1-ADNprotS, n= 4.440	1ª dosis Vac MenACWY y 2ª dosis Vac MenACWY ó Sol salina, n= 4.455	Cálculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Caso NAAT positivo tras experimentar síntomas leves o moderados o graves (*)	27/4440 (0,61%)	71/4455 (1,59%)	0,38 (0,25-0,59)	0,99% (0,53% a 1,41%)	101 (71 a 188)	99,37%

NOTA: Voysey et al informan que los análisis de subgrupos preespecificados (por edad, por gravedad, etc.) no se incluyen en este informe, pero se presentarán en análisis futuros cuando se disponga de un conjunto de datos más grande.

(*) Los casos confirmados se determinaron mediante un Test de Amplificación de Ácidos Nucleicos (NAAT, nucleic acid amplification test), a condición de haber experimentado al menos 1 de los siguientes síntomas: fiebre $>37,8^\circ$, tos, dificultad para respirar, o pérdida del olfato o del gusto.

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con	
Vac ChAdOx1-ADNprotS	Vac MenACWY ó Sol salina
0,61	1,59

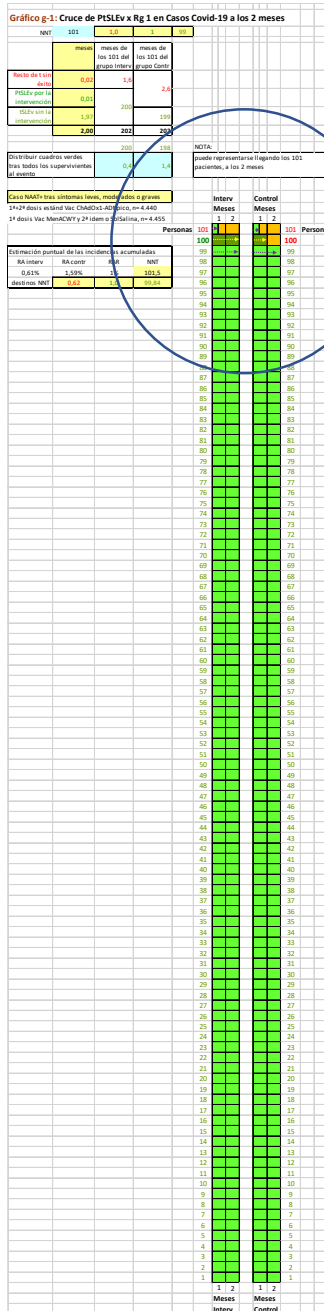


Gráfico g-1: Cruce de PtSEv x Rg 1 en Casos Covid-19 a los 2 meses

	NNT	101	1,0	1	99
meses					
		meses de los 101 del grupo Interv	meses de los 101 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito		0,02	1,6		2,6
PtSEv por la intervención		0,01		200	
tSEv sin la intervención		1,97			199
		2,00	202	202	

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento

0,4	1,4
-----	-----

NOTA:
puede representarse llegando los 101 pacientes, a los 2 meses

Caso NAAT+ tras síntomas leves, moderados o graves
1ª+2ª dosis estándar Vac ChAdOx1-ADNpico, n= 4.440
1ª dosis Vac MenACWY y 2ª idem o SolSalina, n= 4.455

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
0,61%	1,59%	1%	101,5
destinos NNT	0,62	1,0	99,84

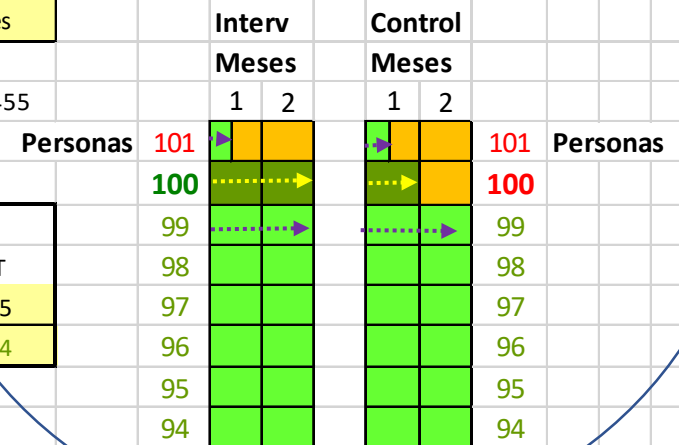


Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) agrupados de los 4 ECAs: "COV001", "COV002 UK", "COV003 Brasil" y "COV005 SudÁfrica", que incluye a todos los participantes que han recibido al menos una dosis de vacuna.

Media de seguimiento: 68 días como mejor aproximación.	Grupos de Vac ChAdOx1-ADNprotS, n= 12.021	Grupos de Vac MenACWY ó Sol salina, n= 11.724	Cálculos por incidencias acumuladas			
	nº personas con eventos crudos (%)	nº personas con eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
EA serious (**) = graves	79/12021 (0,66%)	89/11724 (0,76%)	0,87 (0,64-1,17)	0,1% (-0,11% a 0,32%)	981 (316 a -870)	15,32%

(**) 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) Anomalia congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con	
Vac ChAdOx1-ADNprotS	Vac MenACWY ó Sol salina
0,7	0,7