

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

Resultados en 2 meses de seguimiento tras 2 dosis de dos Vacunas anti-COVID-19 de virus inactivados WIV04 y HB02 frente a una Vacuna de control con solución de hidróxido de aluminio.

Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. JAMA. Published online May 26, 2021. doi:10.1001/jama.2021.8565

Abreviaturas: **ADE** (antibody-dependent enhancement): síndrome de aumento dependiente de anticuerpos o infección aumentada por anticuerpos que resultan subneutralizantes contra otra variante; **Al(OH)₃**: solución hidróxido de aluminio, que es el adyuvante incluido en ambas vacunas de virus inactivados; **EA**: efectos adversos; **ECA**: ensayo controlado aleatorizado; **RT-PCR**: reacción en cadena de la polimerasa tras la retro-transcripción del ARN en su equivalente ADN mediante la retro-transcriptasa; **IC**: intervalo de confianza; **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); **tSEv**: tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSEv**: 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 0,27 (0,19-0,39), quiere decir RR 0,27 (IC 95%, 0,19-0,39).

INTRODUCCIÓN: Se necesitan vacunas contra SARS-CoV-2 que demuestren por sí mismas beneficios que justifiquen los daños, inconvenientes y costes, tanto a nivel individual como a nivel poblacional. Pero también que puedan estar preparadas para evitar o reducir algunos potenciales problemas cuya posibilidad de ocurrencia no puede descartarse con las vacunas fabricadas hasta mayo de 2021 con material genético sintético (las de ARN mensajero sintético, o las de DNA sintético vectorizado con adenovirus). Uno de ellos es la reintegración o integración, respectivamente, de material genético sintético vacunal en el genoma del humano receptor. Otro es la posible insuficiencia de neutralizar un epítipo (la glucoproteína S, spike) cuando una variante o cepa haya producido una mutación cuya secuencia de aminoácidos sea lo suficientemente distinta para evitar la neutralización, en cuyo caso hubiera sido deseable que la vacuna hubiera podido neutralizar al virus también por otros epítipos. Y otro es la infección aumentada por los anticuerpos (ADE), que fueron neutralizantes contra el SARS-CoV-2 “salvaje”, pero que puedan resultar subneutralizantes contra otras variantes o cepas de SARS-CoV-2.

Teóricamente estos potenciales problemas deben ser evitados (o muy reducidos) con vacunas de virus inactivados.

La CNBG (China National Biotec Group Company Limited), que forma parte de la Corporación Grupo Farmacéutico Nacional Chino (conocido como SINOPHARM), ha producido dos vacunas de virus inactivados (WIV04 y HB02), procedentes de las células de dos pacientes de Covid-19. Muy resumidamente, cada virus se cultivó en una línea celular Vero calificada para su propagación, y el sobrenadante de las células infectadas se inactivó con β -propiolactona (1/4000 vol/vol de 2 a 8^o C durante 48 horas). Después de la clarificación de los restos celulares y la ultrafiltración, la segunda inactivación con β -propiolactona se realizó en las mismas condiciones que la primera inactivación. La vacuna se adsorbe en 0,5 mg de hidróxido de aluminio en una solución salina tamponada con fosfato estéril de 0,5 ml sin conservante.

El presente ensayo clínico se ha diseñado y llevado a cabo en el Medio Oriente (Emiratos Árabes Unidos y Baréin) para averiguar, en un año de observación, determinadas variables de eficacia y seguridad individuales y poblacionales.

OBJETIVO: Evaluar la reducción en la incidencia de casos [leves, moderados o severos] de COVID-19, que se confirman por RT-PCR tras experimentar síntomas, de 2 dosis estándar de las dos Vacunas anti-COVID-19 de virus inactivados WIV04 y HB02 frente a una Vacuna de control con solución de hidróxido de aluminio (que es el adyuvante presente en las vacunas), así como

la incidencia de efectos adversos, en un tiempo razonable para la observación (originariamente pensado para un año).

MÉTODOS: Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico. Las variables de beneficios y las definiciones de casos se muestran en la **Tabla nnt-1**. Las variables de efectos adversos se muestran en la **Tabla nnt-2**.

RESULTADOS: Para la seguridad se evaluaron 40.388 participantes con al menos una dosis de vacuna, y para la eficacia se evaluaron 38.206 participantes (12.743 con la vacuna de virus inactivados WIV04, 12.726 con la vacuna de virus inactivados HB02 y 12.737 con la vacuna control de Al(OH)₃. Originarios del Medio y Lejano Oriente, tenían una media de edad de 36,2 años (DE 9,3), un 84,5% de las cuales eran varones, que fueron seguidos “por protocolo” durante una media de 61,2 días contados a partir de los 14 días de haber recibido 2ª dosis de vacuna. La 2ª dosis se administró 21 días después de la 1ª.

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**.

ANALIZAMOS SÓLO LA POBLACIÓN DE PERSONAS QUE NO HABÍAN TENIDO EVIDENCIA DE INFECCIÓN EN LOS 14 DÍAS POSTERIORES A LA 2ª DOSIS DE LAS VACUNAS.

[Variables de beneficios¹ en la incidencia de la infección en 2 meses](#)

Casos RT-PCR positivo tras experimentar síntomas [leves, moderados o severos] de Covid-19

1º Vacuna WIV04 frente a Vacuna control de solución Al(OH)₃.

Hubo 26/12743 (0,2%) casos en el grupo de vacuna WIV04 frente a 95/12737 (0,75%) casos en el grupo de vacuna control; RR 0,27 (0,19-0,39); RAR 0,54% (0,36% a 0,71%); **NNT 185 (141 a 274) 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)** 60,5 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **0,2 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 0,2 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 = 185, encontramos que, de cada 185 personas tratadas: **a)** 1 evita el evento durante los 61 días si las ciento ochenta y cinco se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento a los 30 días si las ciento ochenta y cinco se tratan con el control; **b)** 183 se mantienen sin evento durante los 2 meses tanto con la intervención como con el control; y **c)** 1 tiene el evento a los 18 días tanto con la intervención como con el control.

2º Vacuna HB02 frente a Vacuna control de solución Al(OH)₃.

Hubo 21/12726 (0,17%) casos en el grupo de vacuna HB02 frente a 95/12737 (0,75%) casos en el grupo de vacuna control; RR 0,22 (0,15-0,32); RAR 0,58% (0,41% a 0,74%); **NNT 172**

¹ Hemos calculado la eficacia por RR, dado que en tan corto tiempo puede asumirse lineal la función de riesgo hasta los 61,2 días de media de seguimiento de la variable principal.

(135 a 246) 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)** 60,5 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 0,2 días de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 0,2 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 = 172, encontramos que, de cada 172 personas tratadas: **a)** 1 evita el evento durante los 61 días si las ciento setenta y dos se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento a los 30 días si las ciento setenta y dos se tratan con el control; **b)** 170 se mantienen sin evento durante los 2 meses tanto con la intervención como con el control; y **c)** 1 tiene el evento a los 21 días tanto con la intervención como con el control.

Variables de efectos adversos (EA) registrados

Para los efectos adversos registrables² se evaluaron las personas que habían recibido al menos una dosis de vacuna (13.464, 13.471 y 13.453 respectivamente). Dado el corto período de observación, informamos sólo un resumen escueto de la más exhaustiva tabla mostrada en el suplemento.

Efectos adversos (EA) dentro de los 28 días posteriores a cualquier dosis de vacuna:

1º Se observaron diferencias en el “Total de EA grados 1, 2 ó 3”: con un 48% de eventos con la vacuna WIV04, 46% con la vacuna HB02, y 50% con la vacuna de control con solución de Al(OH)₃.

2º No se observaron diferencias en: **a)** los EA serious (= graves) más relevantes: con un 0,48% de eventos con la vacuna WIV04, 0,44% con la vacuna HB02, y 0,58% con la vacuna de control con solución de Al(OH)₃; **b)** EA grado 3: 0,79%, 0,71% y 0,79%; **c)** Total de EA posiblemente relacionados con las vacunas: cero, dos y cero.

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.

² Si en una Población de millones de personas hubiera 1 evento adverso grave por cada 13.464 personas, puede demostrarse matemáticamente (mediante una distribución binomial, una distribución de Poisson o mediante el cálculo directo de la probabilidad), que la probabilidad de encontrar ese 1 evento adverso en una muestra de 13.464 personas, tomada aleatoriamente de esa Población, es del 63%. Esto significa que si, de esa Población, tomamos 100 muestras aleatorias con un tamaño de 13.464 participantes, ese 1 evento adverso que existe, podría no encontrarse en 37 de las 100 muestras. Para encontrar ese 1 evento adverso con una probabilidad del 95% (es decir en 95 de cada 100 muestras) haría falta una muestra con un tamaño tres veces mayor, es decir con 3 x 13.464 = 40.392 personas.

Tabla nnt-1: Personas sin Covid-19, de la comunidad con ≥ 18 años, que reciben 2 dosis estandar de la vacuna de virus inactivados WIV04 ó la vacuna de virus inactivados HB02 o la vacuna control con solución de hidróxido de aluminio. Se muestran los eventos que suceden en los 61 días posteriores al día 14 tras la 2ª dosis, entre los participantes que fueron RT-PCR negativos el día 14 tras la 2ª dosis.

Media de seguimiento: 61,2 días (que comienzan a contarse desde el día 14 después de recibir la 2ª dosis)	2 dosis Vac Virus Inact WIV04, n= 12.743	2 dosis Vac Virus Inact HB02, n= 12.726	2 dosis Vac control Sol Al(OH) ₃ , n= 12.737	Cálculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Caso RT-PCR positivo, tras síntomas Leves o Moderados o Severos (*)	26/12743 (0,2%)		95/12737 (0,75%)	0,27 (0,19-0,39)	0,54% (0,36% a 0,71%)	185 (141 a 274)	100%
		21/12726 (0,17%)	95/12737 (0,75%)	0,22 (0,15-0,32)	0,58% (0,41% a 0,74%)	172 (135 a 246)	100%
Caso RT-PCR positivo, tras síntomas Severos (**)	0/12743 (0%)		2/12737 (0,02%)	-----	0,02% (-0,03% a 0,05%)	6369 (2087 a -3871)	29,28%
		0/12726 (0%)	2/12737 (0,02%)	-----	0,02% (-0,03% a 0,05%)	6369 (2085 a -3871)	29,24%
Asintomáticos RT-PCR positivo encontrados en un análisis post-hoc	16/12727 (0,13%)		21/12722 (0,17%)	0,76 (0,4-1,46)	0,04% (-0,06% a 0,14%)	2541 (733 a -1658)	12,79%
		10/12713 (0,08%)	21/12722 (0,17%)	0,48 (0,22-1,01)	0,09% (-0,01% a 0,17%)	1157 (576 a -12714)	50,6%

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con	
Vac de virus inactivados que indica la línea	Vac Control, Sol de Al(OH) ₃

0,2	0,7
0,2	0,7

0,01	0,01
0,01	0,01

0,1	0,1
0,1	0,1

tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención	Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención	Resto de tiempo sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento
---	---	---	---------------------------------------

1,99	0,005	0,007	2,00
1,99	0,006	0,007	2,00

(*) Se consideró un caso de COVID-19 Leve, Moderado o Severo: Si da RT-PCR positivo de una muestra respiratoria (torunda nasal, de garganta, de esputo, de saliva) de otra parte, tras cumplir: a) al menos 2 de los siguientes síntomas que duren al menos 2 días: fiebre (temperatura axilar ≥37,5º C), escalofríos, dolor de garganta, congestión nasal, mialgia, fatiga, dolor de cabeza, náuseas o vómitos o diarrea; o b) al menos 1 signo o síntoma respiratorio (que incluya tos, dificultad para respirar), nuevo trastorno olfativo o del gusto, o evidencia radiográfica de neumonía similar a COVID-19.

(**) Caso confirmado de COVID-19 leve: Si es confirmado tras cumplir con síntomas clínicos son leves y no hay signos de neumonía en las imágenes. Caso moderado confirmados de COVID-19: Si es confirmado tras presentar fiebre y síntomas respiratorios con hallazgos radiológicos de neumonía. Caso grave (severo) confirmado de COVID-19: Si es confirmado tras cumplir cualquiera de los siguientes criterios: a) Dificultad respiratoria (pero ≥ 30 respiraciones/ min); b) Saturación de oxígeno en reposo ≤93%; c) Presión arterial parcial de oxígeno (PaO2)/ fracción de oxígeno inspirado (FiO2) ≤300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa); o d) Los síntomas clínicos empeoran progresivamente y las imágenes de tórax muestran > 50% de progresión obvia de la lesión en 24-48 horas. Caso crítico confirmado de COVID-19: Si es confirmado tras cumplir cualquiera de los siguientes criterios: a) - Insuficiencia respiratoria y que requiere ventilación mecánica; b) Choque; c) Con otras fallas orgánicas que requieran cuidados en UCI; o d) Muerte.

Gráfico g-1 [WIV04 vs Contr]: Cruce de PtSLEv x Rg 1 en Casos [Lev-Mod-Sev] de Covid-19

Los 3 destinos del NNT	185	1,0	1	183	20210521
					Al Kaabi

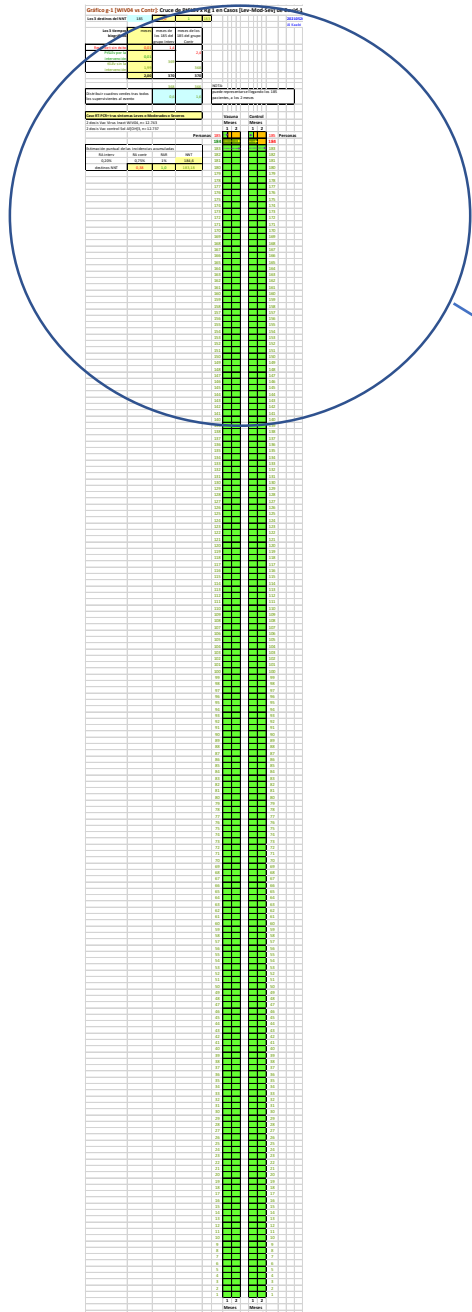
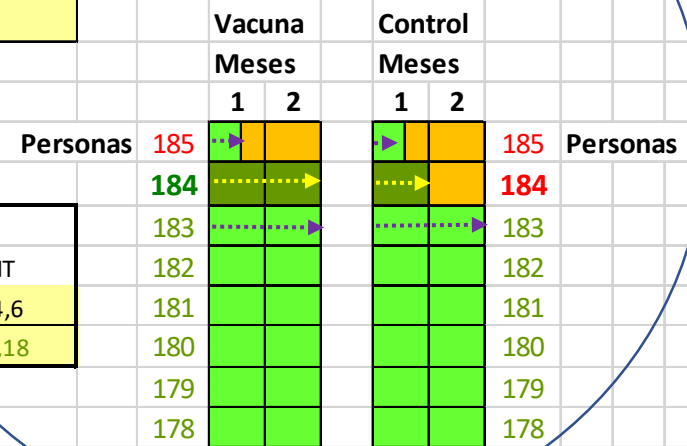
Los 3 tiempos biográficos	meses	meses de los 185 del grupo Interv	meses de los 185 del grupo Contr
Resto de t sin éxito	0,01	1,4	2,4
PtSLEv por la intervención	0,01	369	368
tSLEv sin la intervención	1,99		
	2,00	370	370

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	0,6	1,6
---	-----	-----

NOTA:
 puede representarse llegando los 185 pacientes, a los 2 meses

Caso RT-PCR+ tras síntomas Leves o Moderados o Severos
 2 dosis Vac Virus Inact WIV04, n= 12.743
 2 dosis Vac control Sol Al[OH]3, n= 12.737

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
0,20%	0,75%	1%	184,6
destinos NNT	0,38	1,0	183,18



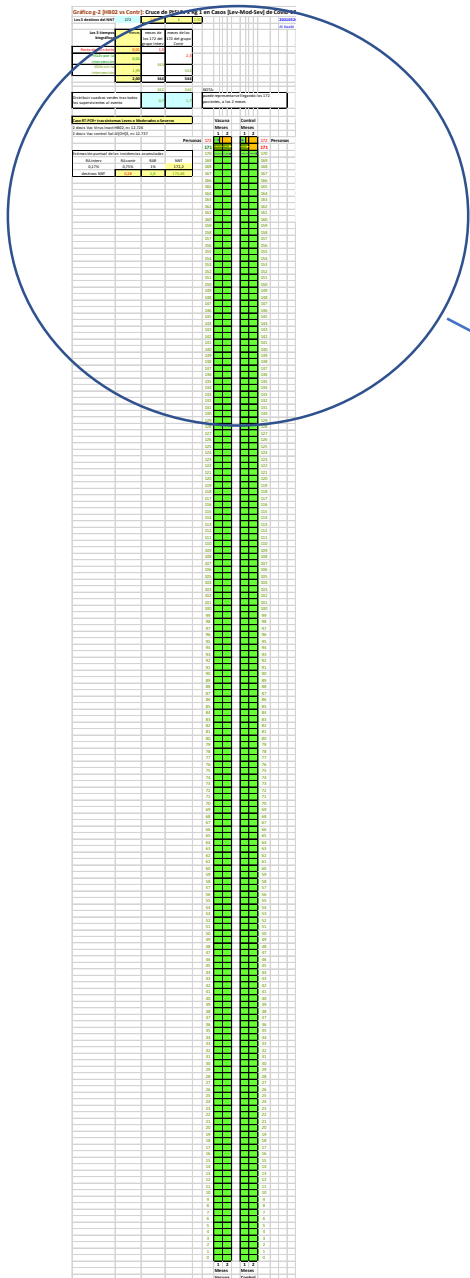


Gráfico g-2 [HB02 vs Contr]: Cruce de PtSLEv x Rg 1 en Casos [Lev-Mod-Sev] de Covid-19

Los 3 destinos del NNT	172	1,0	1	170	20210521
					Al Kaabi

Los 3 tiempos biográficos	meses	meses de los 172 del grupo Interv	meses de los 172 del grupo Contr
Resto de t sin éxito	0,01	1,3	2,3
PtSLEv por la intervención	0,01		
tSLEv sin la intervención	1,99	343	342
	2,00	344	344

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	0,7	1,7
---	-----	-----

NOTA:
 puede representarse llegando los 172 pacientes, a los 2 meses

Caso RT-PCR+ tras síntomas Leves o Moderados o Severos
 2 dosis Vac Virus Inact HB02, n= 12.726
 2 dosis Vac control Sol Al[OH]3, n= 12.737

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
0,17%	0,75%	1%	172,2
destinos NNT	0,28	1,0	170,88

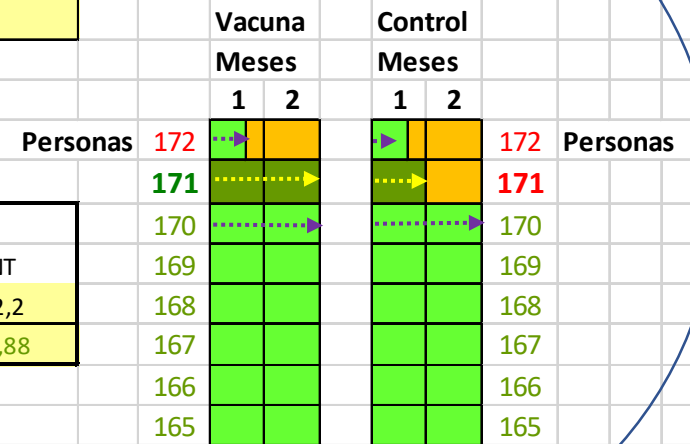


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS (EA) registrados de los participantes que que recibieron al menos una dosis de vacuna.							
Media de seguimiento: 28 días tras recibir cualquier dosis de vacuna.	al menos 1 dosis Vac Virus Inact WIV04, n= 13.464	al menos 1 dosis Vac Virus Inact HB02, n= 13.471	al menos 1 dosis Vac control Sol Al(OH) ₃ , n= 13.453	Cálculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

EA dentro de los 28 días posteriores a cualquier dosis de vacuna

Total de EA grados 1, 2 ó 3 (#)	6505/13464 (48,31%)		6793/13453 (50,49%)	0,96 (0,93-0,98)	2,18% (0,99% a 3,37%)	46 (30 a 101)	95%
		6207/13471 (46,08%)	6793/13453 (50,49%)	0,91 (0,89-0,94)	4,42% (3,23% a 5,61%)	23 (18 a 31)	100%
Total de EA grado 3 (#)	107/13464 (0,79%)		106/13453 (0,79%)	1,01 (0,77-1,32)	-0,01% (-0,22% a 0,21%)	-14742 (484 a -454)	2,9%
		96/13471 (0,71%)	106/13453 (0,79%)	0,9 (0,69-1,19)	0,08% (-0,13% a 0,28%)	1328 (354 a -751)	11%
EA serious (= graves) (# #)	64/13464 (0,48%)		78/13453 (0,58%)	0,82 (0,59-1,14)	0,1% (-0,07% a 0,28%)	957 (359 a -1392)	22%
		59/13471 (0,44%)	78/13453 (0,58%)	0,76 (0,54-1,06)	0,14% (-0,03% a 0,31%)	705 (320 a -3143)	37%

EA dentro de los 28 días posteriores a cualquier dosis de vacuna posiblemente relacionados con las vacunas

Total de EA posiblemente relacionados con las vacunas	0/13464 (0%)		0/13453 (0%)	-----	0% (-0,03% a 0,03%)	-----	-----
		2/13471 (0,01%)	0/13453 (0%)	-----	-0,01% (-0,05% a 0,02%)	-6736 (4094 a -2205)	29%

(#) **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.

(# #) 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.

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con	
Vac de virus inactivados que indica la línea	Vac Control, Sol de Al(OH) ₃

48	50
46	50
0,8	0,8
0,8	0,8

0,5	0,5
0,5	0,5

0	0
0,01	0,0