

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

Resultados en 38 días de seguimiento, desde quince días después de la 2ª dosis de Vacuna AstraZeneca-Oxford anti-COVID-19 (ChAdOx1-ADNprotS) o de Vacuna Placebo (sol salina), en USA, Chile y Perú.

Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, on behalf of the AstraZeneca AZD1222 Clinical Study Group. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 Sep 29. doi: 10.1056/NEJMoa2105290. Epub ahead of print. PMID: 34587382.

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; **RT-PCR:** reacción en cadena de la polimerasa tras la retro-transcripción del ARN en su equivalente ADN mediante la retro-transcriptasa; **protS:** glicoproteína S de superficie, también llamada *Spike protein*, o proteína de espiga (o proteína de pico); **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); **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 0,27 (0,20-0,36), quiere decir RR 0,27 (IC 95%, 0,20-0,36).

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 millones de personas en una pandemia mundial. Se necesitan vacunas cuyos beneficios justifiquen los riesgos, inconvenientes y costes, tanto a nivel individual como a nivel poblacional.

El grupo investigador AstraZeneca-Oxford sintetizó a finales del 2020 la vacuna anti-COVID-19 ChAdOx1 con gen-ADNs->proteínaS-nCoV-19. La intención de 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 debe ser presentada en la superficie de la célula del humano, lo cual debe inducir una reacción inmunitaria celular y humoral. La humoral pretende la síntesis de anticuerpos “neutralizantes” contra la proteína S de futuros Covid-19 que infecten a ese humano. Para la introducción de ese gen sintético en el núcleo celular (del humano) se utiliza como vehículo (vector) un adenovirus 5 de chimpancé modificado (de replicación defectuosa), con el objetivo de que no cause infección (no debe replicarse). Y todo esto sin causar riesgos (efectos adversos) colaterales que iguallen o superen los efectos de beneficios.

El presente ensayo se ha diseñado e implementado para añadir conocimiento sobre los beneficios y riesgos individuales y poblacionales en Estados Unidos, Chile y Perú.

OBJETIVO: Evaluar la reducción en la incidencia de la variable “Caso [Leve o Moderado o Severo]” de COVID-19, que se confirman por RT-PCR tras experimentar síntomas, de 2 dosis estándar de la vacuna anti-COVID-19 ChAdOx1 AstraZeneca-Oxford, frente a 2 dosis de una vacuna placebo (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 las definiciones de casos se muestran en la **Tabla nnt-1**. Las variables de efectos adversos se muestran en la **Tabla nnt-2**.

RESULTADOS: Tras la asignación inicial de 21.587 y 10.792 que recibieron la 1ª dosis de vacuna, la población por protocolo (RT-PCR negativos al recibir la 2ª dosis de vacuna) resultó en 17.662 en el grupo de vacuna ChAdOx1 AstraZeneca y 8.550 el grupo de vacuna placebo de solución

salina. Para la eficacia, esta población por protocolo fue seguida durante una media de 38 días contados a partir de los 14 días de haber recibido la 2ª dosis, cuya media de edad fue 50 años (DE 16), un 56% de la cual eran varones. La incidencia de efectos adversos se registró de toda la población inicial dentro de los 28 días tras haber recibido la 1ª y/o la 2ª dosis.

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 BENEFICIOS¹

Variables de resultados en salud NO experienciales²

Caso Covid [Leve o Moderado o Severo]

Hubo 73/17622 (0,41%) individuos con el evento en el grupo de vacuna ChAdOx1 AstraZeneca, frente a 130/8550 (1,52%) individuos en el grupo de vacuna placebo; RR 0,27 (0,20-0,36); RRR 73% (64% a 80%); RAR 1,11% (0,81% a 1,37%); **NNT 90 (73 a 123) en 38 días**. 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 38 días distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 37,5 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)** 0,3 días de *tiempo con el 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 = 90, encontramos que, de cada 90 personas tratadas: **a)** 1 evita el evento durante los 38 días si los noventa individuos se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento a los 16 días si esos noventa individuos tratan con el control; **b)** 88 se mantienen sin evento durante los 38 días tanto con la intervención como con el control; y **c)** 1 tiene el evento a los 12 días tanto con la intervención como con el control.

Al distribuirse el resultado de esta variable por subgrupos, se observó que el resultado de la cohorte completa se distribuye homogéneamente al dividirla en los siguientes subgrupos que han informado los investigadores:

1. Caso Covid [Leve o Moderado o Severo], por dos Subgrupos de edad

1) De 18 a 64 años: 68/13966 (0,49%) vs 116/6738 (1,72%); RR 0,28 (0,21-0,38); **NNT 81 (65 a 114) en 38 días**.

2) Mayores 65 años: 5/3696 (0,14%) vs 14/1812 (0,77%); RR 0,18 (0,06-0,49); **NNT 157 (100 a 897) en 38 días**.

2. Caso Covid [Leve o Moderado o Severo], por Sexos

1) Mujeres: 32/7740 (0,41%) vs 46/3721 (1,24%), RR 0,33 (0,21-0,52); **NNT 122 (85 a 252) en 38 días**.

¹ Hemos calculado la eficacia por RR y HR y, en tan corto período de tiempo, han resultado similares.

² Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

2) Varones: 41/9922 (0,41%) vs 84/4829 (1,74%); RR 0,24 (0,16-0,34); **NNT 75 (59 a 111) en 38 días.**

3. Caso Covid [Leve o Moderado o Severo], por dos Subgrupos de condiciones en el inicio que se han asociado con un mayor riesgo de padecer Covid-19 severo en caso de infección

1) Ninguna: 30/7285 (0,41%) vs 82/3444 (2,38%), RR 0,17 (0,11-0,26); **NNT 51 (41 a 72) en 38 días.**

2) Una o más: 43/10376 (0,41%) vs 82/5105 (1,61%), RR 0,26 (0,18-0,37); **NNT 84 (65 a 126) en 38 días.**

Variables de resultados en salud experienciales

Caso Covid "NO Severo"

Hubo 72/17622 (0,41%) individuos con el evento en el grupo de vacuna ChAdOx1 AstraZeneca, frente a 121/8550 (1,42%) individuos con el evento en el grupo de vacuna placebo; RR 0,29 (0,22-0,39); RAR 1,01% (0,72% a 1,26%); **NNT 99 (79 a 139) en 38 días.** La validez de la evidencia GRADE de este resultado obtenido la hemos graduado como MODERADA

Caso Covid "Severo-Hospitalizado"

Hubo 1/17622 (0,01%) individuos con el evento en el grupo de vacuna ChAdOx1 AstraZeneca, frente a 8/8550 (0,09%) individuos con el evento en el grupo de vacuna placebo; RR 0,06 (0,01-0,48); RAR 0,07% (0,04% a 0,07%); **NNT 1435 (1363 a 2698) en 38 días.** La validez de la evidencia GRADE de este resultado obtenido la hemos graduado como MODERADA-BAJA.

Caso Covid "Severo-UCI"

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 0/17622 (0%) y 1/8550 (0,01%) individuos con el evento de ambos grupos. La validez de la evidencia GRADE de este resultado obtenido la hemos graduado como MODERADA-BAJA.

VARIABLES DE EFECTOS ADVERSOS (EA) REGISTRADOS EN 28 DÍAS

Para los efectos adversos registrables³ se evaluaron las personas que habían recibido al menos una dosis de vacuna (21.587 vs 10.792 respectivamente).

1º Se observaron diferencias en contra de la vacuna ChAdOx1 AstraZeneca en: **Nº de participantes con EA de cualquier tipo, relacionado con las vacunas**: con un **29%** de eventos con la vacuna ChAdOx1, frente a un **14%** con la vacuna de control. Los EA leves fueron **23%** vs **12%**; y los moderados: **12%** vs **6%**. (Los graves: 0,2% en ambos grupos.)

3º No se observaron diferencias en: **a) EA no solicitados Grado ≥ 3**: 1% en ambos grupos; **b) EA serious (graves)**: 0,5% en ambos grupos; **c) EA con resultado de muerte**: 0,04% en ambos grupos; **d) EA con resultado de muerte relacionado con las vacunas**: 0% en ambos grupos; **e) EA que motiva el abandono, relacionado con las vacunas**: 0,1% en ambos grupos.

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

³ Si en una Población (universo) existe 1 Efecto Adverso grave por cada 125.000 personas, entonces la probabilidad de encontrar 0 casos en una muestra aleatoria de 21.587 personas es del 84%. Es decir, que la probabilidad de encontrar al menos 1 caso es del 16%. Esto significa que si tomamos 100 muestras aleatorias con n= 21.587 personas, en 84 de las cien muestras no encontraremos ningún caso (aun existiendo), y en 16 muestras se encontrará 1 o más casos.

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 de Vacuna contra Covid-19 "ChAdOx1-ADNprotS (AstraZeneca-Oxford)", o de Vacuna control de solución salina.

Media de seguimiento: 38 días (según la figura 4), pues se comienzan a contar los eventos después de los 14-15 días posteriores a recibir la segunda dosis.	1ª + 2ª dosis Vac ChAdOx1-ADNprotS AstraZeneca, n= 17.622	1ª + 2ª dosis Vac Solución salina, n= 8.550	Cálculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Variables experienciales

Caso Covid "NO Severo"	72/17622 (0,41%)	121/8550 (1,42%)	0,29 (0,22-0,39)	1,01% (0,72% a 1,26%)	99 (79 a 139)	100%
Caso Covid "Severo-Hospitalizado"	1/17622 (0,01%)	8/8550 (0,09%)	0,06 (0,01-0,48)	0,07% (0,04% a 0,07%)	1435 (1363 a 2698)	94,92%
Caso Covid "Severo-UCI"	0/17622 (0%)	1/8550 (0,01%)	-----	0,01% (-0,04% a 0,04%)	8550 (2815 a -2335)	30%

Variables NO experienciales

Caso Covid [Leve o Moderado o Severo] (*)	73/17622 (0,41%)	130/8550 (1,52%)	0,27 (0,2-0,36)	1,11% (0,81% a 1,37%)	90 (73 a 123)	100%
---	------------------	------------------	-----------------	-----------------------	---------------	------

Caso Covid [Leve o Moderado o Severo], por dos Subgrupos de edad

de 18 a 65 años	68/13966 (0,49%)	116/6738 (1,72%)	0,28 (0,21-0,38)	1,23% (0,88% a 1,55%)	81 (65 a 114)	100%
> 65 años	5/3696 (0,14%)	14/1812 (0,77%)	0,18 (0,06-0,49)	0,64% (0,11% a 1%)	157 (100 a 897)	96,64%

Caso Covid [Leve o Moderado o Severo], por Sexos

mujeres	32/7740 (0,41%)	46/3721 (1,24%)	0,33 (0,21-0,52)	0,82% (0,4% a 1,17%)	122 (85 a 252)	99,89%
varones	41/9922 (0,41%)	84/4829 (1,74%)	0,24 (0,16-0,34)	1,33% (0,9% a 1,69%)	75 (59 a 111)	100%

Caso Covid [Leve o Moderado o Severo], por dos Subgrupos de condiciones en el inicio que se han asociado con un mayor riesgo de padecer Covid-19 severo en caso de infección

ninguna	30/7285 (0,41%)	82/3444 (2,38%)	0,17 (0,11-0,26)	1,97% (1,39% a 2,46%)	51 (41 a 72)	100%
≥ 1	43/10376 (0,41%)	82/5105 (1,61%)	0,26 (0,18-0,37)	1,19% (0,79% a 1,53%)	84 (65 a 126)	100%

(*) Los casos confirmados se determinaron mediante un Test RT-PCR, tras informar al monitor semanalmente haber experimentado al menos 1 de los siguientes síntomas: fiebre >37,8°, tos, dificultad para respirar, o pérdida del olfato o del gusto.

Un diagnóstico de COVID-19 severo o crítico incluirá COVID-19 confirmado por laboratorio (enfermedad sintomática con SRAS-CoV-2 RT-PCR-positivo) más cualquiera de los siguientes: 1) Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93% en el aire ambiente al nivel del mar o presión parcial de oxígeno a una fracción de proporción de oxígeno inspirado <300 mm Hg). 2) Insuficiencia respiratoria (definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea). 3) Evidencia de shock (presión arterial sistólica <90 mm Hg, presión arterial diastólica <60 mm Hg o que requieran vasopresores). 4) Disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa. 5) Ingreso a una unidad de cuidados intensivos. 6) Muerte.

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC		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
Vac ChAdOx1-ADNprotS	Vac Sol salina				

0,41	1,42	37,54	0,191	0,269	38,00	días
0,01	0,09	37,97	0,013	0,013	38,00	días
0,004	0,004					
0,41	1,52	37,50	0,210	0,289	38,00	días

0,5	1,7
0,14	0,77

0,4	1,2
0,4	1,7

0,4	2,4
0,4	1,6

Gráfico g-1: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Caso Covid NO Severo", durante un seguimiento de 38 días.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	99	1,0	1	97
Los 3 tiempos biográficos	días	días de los 99 del grupo Interv	días de los 99 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,27	26,6	45,6	
PtSEv por la intervención	0,19	3735	3716	
tSEv sin la intervención	37,54		3716	
	38,00	3762	3762	

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	3724	3686
	11,4	30,4

NOTA:
 puede representarse llegando los 99 pacientes, a los 38 días

Caso Covid-19 "NO Severo"

1ª + 2ª dosis Vac ChAdOx1-ADNprotS AstraZeneca, n= 17.622

1ª + 2ª dosis Vac Sol salina, n= 8.550

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
0,41%	1,42%	1%	99,3
destinos NNT	0,41	1,0	97,9

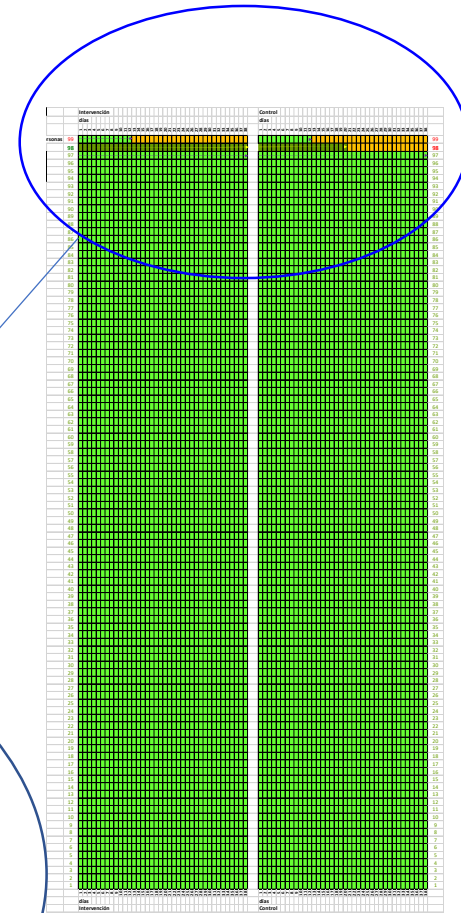
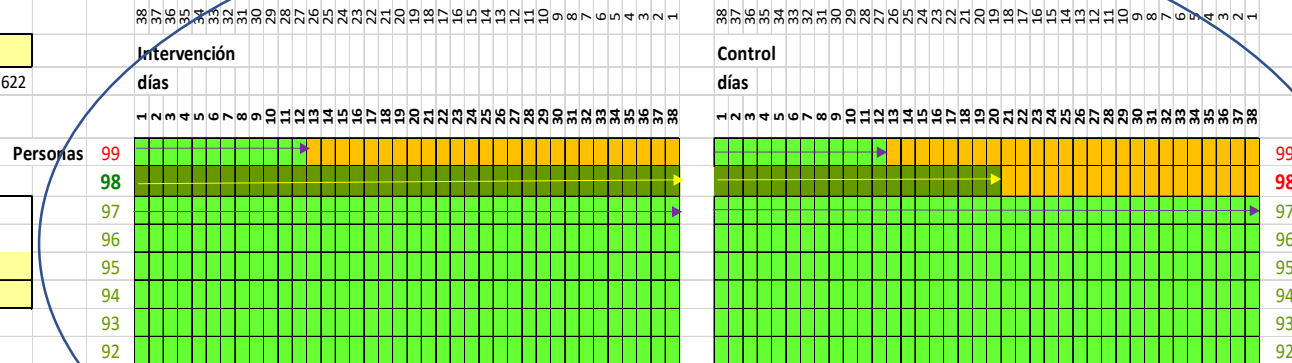


Gráfico g-2: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Caso Covid Leve o Moderado o Severo", durante un seguimiento de 38 días.

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	90	1,0	1	88
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	días	días de los 90 del grupo Interv	días de los 90 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,29	26,0	44,9	
PtSLEv por la intervención	0,21			
tSLEv sin la intervención	37,50	3394	3375	
	38,00	3420	3420	
		3382	3344	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	12,0	31,1		

NOTA:
 puede representarse llegando los 90 pacientes, a los 38 días

Variable no experiencial: ¿Covid "levemoderadosevero"?

Caso Covid [Leve o Moderado o Severo]

1ª + 2ª dosis Vac ChAdOx1-ADNprotS AstraZeneca, n= 17.622

1ª + 2ª dosis Vac Sol salina, n= 8.550

Estimación puntual de las incidencias acumuladas

RA interv	RA contr	RAR	NNT
0,41%	1,52%	1%	90,4
destinos NNT	0,37	1,0	89,02

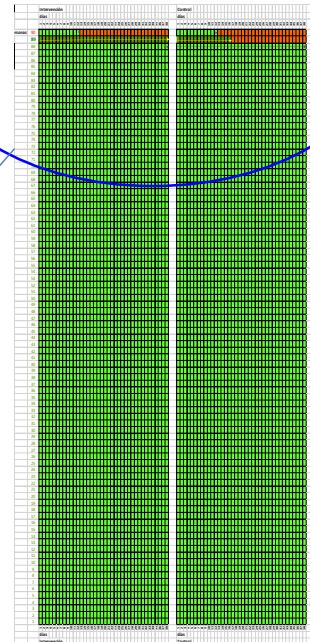
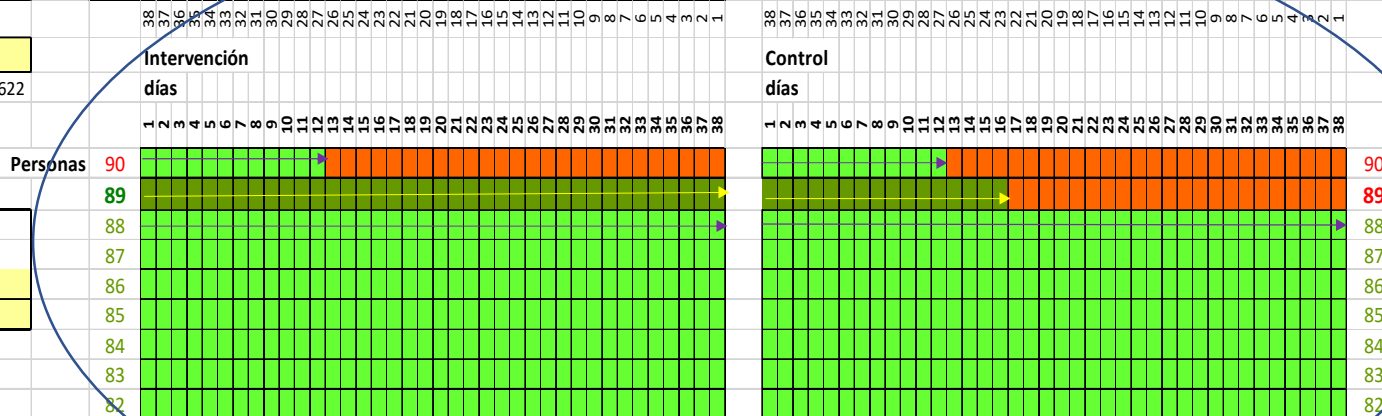


Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) registrados de los participantes que han recibido al menos una dosis de vacuna.

Seguimiento: dentro de los 28 días tras cualquier dosis. Los "serious", hasta la terminación (28+14+38 = 80 días de media como tope).	Grupo Vac ChAdOx1-ADNprotS AstraZeneca, n= 21.587	Grupo Vac Solución salina, n= 10.792	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 de cualquier tipo, relacionado con las vacunas	6238/21587 (28,9%)	1525/10792 (14,13%)	2,04 (1,94-2,15)	-14,77% (-15,67% a -13,88%)	-7 (-7 a -6)	100%
leve	4994/21587 (23,13%)	1291/10792 (11,96%)	1,93 (1,83-2,05)	-11,17% (-12,01% a -10,35%)	-9 (-10 a -8)	100%
moderado	1198/21587 (5,55%)	220/10792 (2,04%)	2,72 (2,36-3,14)	-3,51% (-3,92% a -3,11%)	-28 (-32 a -25)	100%
severo	46/21587 (0,21%)	14/10792 (0,13%)	1,64 (0,9-2,99)	-0,08% (-0,19% a 0%)	-1200 (20420 a -537)	37,61%
EA no solicitados Grado ≥ 3 (*)	225/21587 (1,04%)	116/10792 (1,07%)	0,97 (0,78-1,21)	0,03% (-0,22% a 0,26%)	3070 (382 a -465)	4,56%
EA serious (**) = graves	101/21587 (0,47%)	53/10792 (0,49%)	0,95 (0,68-1,33)	0,02% (-0,15% a 0,18%)	4305 (568 a -673)	4,71%
EA con resultado de muerte	7/21587 (0,03%)	7/10792 (0,06%)	0,5 (0,18-1,42)	0,03% (-0,04% a 0,08%)	3083 (1243 a -2595)	26,22%
EA con resultado de muerte relacionado con las vacunas	0/21587 (0%)	0/10792 (0%)	-----	0% (-0,04% a 0,02%)	-----	-----
EA que motiva el abandono, relacionado con las vacunas	22/21587 (0,1%)	7/10792 (0,06%)	1,57 (0,67-3,68)	-0,04% (-0,11% a 0,03%)	-2699 (3989 a -876)	18,16%

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 Sol salina
----------------------	----------------

29	14
23	12
6	2
0,2	0,2
1	1
0,5	0,5
0,04	0,04
0	0
0,1	0,1

(*) 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.

Probabilidad de encontrar 1 Efecto Adverso grave con esta muestra:

Si en una Población (universo) existe 1 Efecto Adverso grave por cada "125.000" personas, entonces la probabilidad de encontrar 0 casos en una muestra aleatoria de 21.895 personas es del 84%. Es decir, que la probabilidad de encontrar al menos 1 caso es del 100% - 84% = 16,1%. Esto significa que si tomamos 100 muestras aleatorias con n= 21.895 personas, en 84 de las cien muestras no encontraremos ningún caso (aun existiendo), y en 100 - 84 = 16 muestras se encontrará 1 o más casos.