

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

Resultados en 60 días 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 tras la retro-transcripción del ARN en su equivalente ADN mediante la retro-transcriptasa; **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-severos 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 60 días. 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 60 días

Casos de Covid-19 con síntomas [leve-moderado-severos] y confirmados luego por RT-PCR

Hubo 8/17411 (0,05%) casos de Covid [leve-moderado-severo] 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 60 días**. Los 3 destinos de este NNT = 114 se distribuyeron así: **a)** 112 libres del evento en ambos grupos; **b)** 1 con el evento en ambos grupos; y **c)** 1 libre del evento en el grupo de intervención y con el evento en el grupo de control.

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 60 días distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 59,5 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)* en ambos grupos; **b)** 0,3 días (8 horas) de *tiempo medio con el Evento*, y *por tanto sin éxito* en ambos grupos; y **c)** 0,3 días (8 horas) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención (**tabla 3tB-1**).

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT = 114, encontramos que, de cada 114 individuos tratados: **a)** 112 no tendrán el evento durante los 60 días en ambos grupos; **b)** 1 tendrá el evento tras 28 días en ambos grupos; y **c)** 1 evitará el evento durante los 60 días en el grupo de intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento tras 30 días en el grupo de control (**gráfico g-1.1**).

La validez de la evidencia del resultado de esta variable la hemos estimado ALTA-MODERADA.

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 severo”, 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 60 días

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) frente a 2 dosis de Vacuna Placebo (solución salina).

Media de seguimiento: 60 días (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

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]

Variables experienciales

Caso CoVi [Leve o Moderado] <small>levemoderado</small>	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%
Caso CoVi Severo	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%

Variables NO experienciales

Caso de Covid-19 con sintoma [Leve o Moderado o Severo] y confirmado luego por RT-PCR (*) <small>levemoderadoosevero</small>	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%
--	-----------------	-------------------	-----------------	-----------------------	----------------	------

Caso Covid [Leve o Moderado o Severo], por dos 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%

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

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%

Caso Covid [Leve o Moderado o Severo], 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%

Caso Covid [Leve o Moderado o Severo], por Subgrupos de Índice de 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%

(*) 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.

Sintomáticos no confirmados por PCR	1594/17411 (9,16%)	1816/17511 (10,37%)	0,88 (0,83-0,94)	1,22% (0,59% a 1,84%)	82 (54 a 169)	96,90%
Sintomáticos por reactividad	409/17411 (2,35%)	287/17511 (1,64%)	1,43 (1,23-1,66)	-0,71% (-1% a -0,41%)	-141 (-241 a -100)	99,73%
Sintomáticos no por reactividad	1185/17411 (6,81%)	1529/17511 (8,73%)	0,78 (0,72-0,84)	1,93% (1,36% a 2,49%)	52 (40 a 73)	100%

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)

0,04	0,87
0,03	0,03

0,05	0,93
------	------

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

9,2	10,4
2,3	1,6
6,8	8,7

Tabla 3tB-1: Los 3 tiempos biográficos de cada variable, asumiendo que la incidencia asciende linealmente a lo largo del tiempo.			
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 medio sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento

59,49	0,250	0,262	60,00	días
59,97	0,014	0,015	60,00	días

59,46	0,264	0,278	60,00	días
-------	-------	-------	-------	------

59,3	0,3	0,3	60,00	días
59,5	0,2	0,2	60,00	días
59,7	0,1	0,1	60,00	días
59,8	0,0	0,3	60,00	días

59,5	0,3	0,3	60,00	días
59,5	0,3	0,3	60,00	días

59,4	0,3	0,3	60,00	días
59,5	0,2	0,2	60,00	días

59,4	0,3	0,3	60,00	días
59,4	0,3	0,3	60,00	días

56,5	0,4	3,1	60,00	días
------	-----	-----	-------	------

Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS (EA) QUE INFORMAN LOS INVESTIGADORES EN 60 días DE SEGUIMIENTO						
Media de seguimiento: 60 días (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 (en 60 días de seguimiento)	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. Su escala la construyen con tres escalones o 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) Anomalia congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.