

Resumen del estudio:

**Seguridad y eficacia de una vacuna COVID-19 heteróloga
prime-boost heteróloga basada en vectores rAd26 y rAd5
(SPUTNIK V): un análisis intermedio de un ensayo de fase 3
controlado aleatorio en Rusia**

¿Que sabemos del estudio?

El estudio demostró que la vacuna Sputnik V, mostró un buen perfil de seguridad e indujo fuertes respuestas inmunes humorales y celulares en los participantes de los ensayos clínicos, cumpliendo con los requisitos básicos propuesto por la OMS (Organización Mundial de la Salud)

¿Quienes participaron?

El estudio involucró a todos los que firmaron el consentimiento informado y pasaron la evaluación. Un total de 21977 adultos.

Se utilizó estrategias de reclutamiento que incluían el uso de la plataforma en línea del Gobierno de Moscú y sus centros de llamadas, la divulgación comunitaria y los esfuerzos de reclutamiento.

Criterio de inclusión:

Mayores de 18 años, con pruebas de PCR y IgG e IgM de SARS-CoV-2 negativas, sin enfermedades infecciosas en los 14 días anteriores a la inscripción y sin otras vacunas en los 30 días anteriores a la inscripción.

¿Qué demostró el estudio?

El estudio tiene como objetivo mostrar que la proporción de participantes con COVID-19 es al menos un tercio más baja en el grupo de intervención que en el grupo de control (odds ratio [OR] para la hipótesis nula de 0,67), es decir, el límite superior del IC del 95% para el OR no debe exceder 0,67.

¿Qué método se utilizó?

Consiste en un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 25 hospitales y policlínicos en Moscú, Rusia.

Entre el 7 de septiembre y el 24 de noviembre de 2020, 21 977 adultos fueron asignados al azar al grupo de la vacuna (n = 16 501) o al grupo placebo (n = 5476). 19 866 recibieron dos dosis de vacuna o placebo y se incluyeron en el análisis de resultado primario.

Aleatorizado: significa que los participantes fueron asignados al azar (3: 1), o para recibir la vacuna o el placebo, y se los estratifico por grupo de edad. A los participantes del estudio se les asignaron números únicos de asignación al azar que permanecieron sin cambios durante todo el estudio.

Doble ciego: El fármaco y el placebo eran aparentemente indistinguibles (empaquete, etiqueta y contenido), y tanto los investigadores, los participantes y todo el personal del estudio fueron enmascarados a la asignación de grupo.

La vacuna se administró (0,5 ml / dosis) por vía intramuscular en un régimen de estimulación inicial y refuerzo: un intervalo de 21 días entre la primera dosis (rAd26) y la segunda dosis (rAd5), ambos vectores portadores del gen de la longitud completa.



La duración prevista de la participación de las personas en el ensayo fue de 180 días después de la primera dosis de la vacuna o el placebo.

Se planificaron visitas de observación posteriores para el día 28 (\pm 2 días), el día 42 (\pm 2 días) y el día 180 (\pm 14 días). Durante las visitas de observación, se evaluaron los signos vitales en todos los participantes del ensayo y se registraron los cambios en la condición y el bienestar de los participantes en comparación con la visita anterior. Se realizó una prueba de PCR en combinación con el examen clínico el día de la segunda dosis (día 21) para el diagnóstico de casos de COVID-19 sintomáticos y asintomáticos. En presencia de signos clínicos de infección respiratoria y una prueba de PCR positiva, el participante no sería vacunado con la segunda dosis. no se realizaron pruebas de PCR adicionales, excepto cuando los participantes informaron síntomas de COVID-19.

¿Cuáles fueron los resultados?

Resultado primario: proporción de participantes con COVID-19 confirmado por PCR desde el día 21 después de recibir la primera dosis.

La eficacia estimada de la vacuna contra el COVID-19 confirmado que aparece en cualquier momento después de la dosis 1 fue del 73,1% (IC del 95%: 63,7–80,1). En particular, en el grupo de la vacuna, la mayoría de los casos de COVID-19 ocurrieron antes de la dosis 2.

Luego de 21 días después de la primera dosis de vacuna (el día de la dosis 2), se confirmó que 16 (0,1%) de 14 964 participantes en el grupo de vacuna y 62 (13%) de 4902 en el

grupo de placebo tenían COVID-19; la eficacia de la vacuna fue del 91,6% (IC del 95%: 85,6–95,2).

Resultados secundarios: gravedad de COVID-19.

No hubo casos (grupo de vacuna) y 20 casos (grupo de placebo) de COVID-19 moderado o grave confirmados al menos 21 días después de la dosis 1; por tanto, la eficacia de la vacuna contra COVID-19 moderada o grave fue del 100% (94 · 4–100 · 0). De 15 a 21 días después de la primera dosis, la eficacia fue del 73,6% ($p = 0 \cdot 048$), luego desde el día 21, la eficacia fue del 100% ($p < 0 \cdot 0001$).

Efectos adversos hallados

El análisis de eventos adversos graves incluyó a todos los participantes que habían recibido al menos una dosis en el momento del bloqueo de la base de datos y siguieron el protocolo sin infracciones.

La mayoría de los eventos adversos notificados fueron de grado 1 (7485 [94%] de 7966 eventos totales). Por lo que 45 (0,3%) de 16 427 participantes en el grupo de la vacuna y 23 (0,4%) de 5435 participantes en el grupo de placebo tuvieron eventos adversos graves; ninguno se consideró asociado con la vacunación, con la confirmación del comité de seguimiento de datos independiente.

Durante el estudio, se registraron cuatro muertes: tres en el grupo de la vacuna y una en el grupo de placebo. Ninguno se consideró relacionado con la vacuna.

En el grupo de la vacuna, una muerte se asoció con fractura de la vértebra torácica y las otras dos se asociaron con COVID-19 (un paciente con antecedentes cardiovasculares graves que desarrolló síntomas el día 4 después de la primera dosis y un paciente con antecedentes de enfermedad endocrinológica comorbilidades que desarrollaron síntomas el día 5 después de la primera dosis). Según el período de incubación de la enfermedad, se consideró que ambos participantes ya estaban infectados antes de ser incluidos en el estudio, a pesar de una prueba de PCR negativa.

En el grupo de placebo, la muerte se asoció con un accidente cerebrovascular hemorrágico.

¿Qué resultados se obtuvo en personas mayores de 60 años?

El estudio incluyó a 2144 participantes mayores de 60 años (1611 en el grupo de la vacuna y 533 en el grupo de placebo). La edad media en este subgrupo fue 65,7 años (DE 4 · 5) en el grupo de vacuna y 65,3 años (4 · 3) en el grupo de placebo. Las edades máximas de los participantes fueron 87 años en el grupo de la vacuna y 84 años en el grupo placebo. Las

proporciones de participantes por sexo, la incidencia de enfermedades concomitantes y el riesgo de infección fueron similares entre los grupos de vacuna y placebo.

La vacuna fue bien tolerada en estos participantes. Se incluyeron en el análisis de seguridad 1369 participantes mayores de 60 años que recibieron dos dosis. Los eventos adversos más comunes fueron enfermedad similar a la gripe en 156 (15,2%) y reacción local en 56 (5,4%) de 1029 participantes en el grupo de vacuna y 30 (8,8%) y cuatro (1,2%) de 340 participantes en el grupo placebo.

Hubo tres episodios de eventos adversos de grado 3 o peor, considerados no asociados con la vacunación: una exacerbación de la urolitiasis y sinusitis aguda en el grupo de la vacuna y una enfermedad similar a la gripe en el grupo de placebo. Todos estos eventos adversos se resolvieron. En los participantes mayores de 60 años, se informaron tres eventos adversos graves en el grupo de la vacuna: cólico renal y trombosis venosa profunda (ambos asociados con comorbilidades preexistentes) y absceso de la extremidad (debido a lesión física y posterior infección de la superficie de la herida). de los tejidos blandos del dedo). No se encontró asociación entre los eventos adversos graves y la administración de la vacuna.

¿Cuáles fueron las respuestas celulares y humorales de la vacuna?

La vacuna indujo fuertes respuestas inmunes humorales y celulares en todos los estratos de edad. En el análisis de la respuesta inmune humoral, se analizaron muestras de suero de 456 participantes (342 del grupo de la vacuna y 114 del grupo de placebo) para detectar la presencia de anticuerpos específicos. En el grupo de la vacuna, se detectó IgG específica de RBD en 336 (98%) de 342 muestras, con un título de media geométrica (GMT) de 8996 (IC 95% 7610-10 635) y una tasa de seroconversión de 98-25%. En el grupo placebo, se detectó IgG específica de RBD en 17 (15%) de 114 muestras, con un GMT de $30 \cdot 55$ ($20 \cdot 18-46 \cdot 26$), y una tasa de seroconversión de $14 \cdot 91\%$ ($p < 0 \cdot 0001$ frente al grupo de la vacuna). Un total de 17 (15%) de 114 participantes en el grupo de placebo tenían anticuerpos específicos de RBD el día 42, probablemente asociados con COVID-19 asintomático; sin embargo, ninguno de estos participantes resultó positivo en la PCR para el SARS-CoV-2, ni informaron la aparición de síntomas respiratorios en el diario electrónico o cuando fueron entrevistados como parte del seguimiento de telemedicina.

¿Cuánto duró la protección con la vacuna Sputnik V?

En este análisis intermedio, no se ha podido evaluar la duración de la protección; la mediana del tiempo de seguimiento fue de 48 días después de la primera dosis. Aunque el estudio incluyó participantes con comorbilidades, no todos los grupos de riesgo están representados. Es necesario investigar más a fondo la vacuna en adolescentes y niños, así como en mujeres embarazadas y lactantes. La mayoría de los participantes en nuestro

ensayo eran blancos, por lo que agradecemos una mayor investigación en una cohorte más diversa.

Limitaciones del análisis intermedio:

- Los pequeños tamaños de muestra dentro de los estratos de edad. Una mayor recopilación de datos permitirá aclarar los datos de eficacia dentro de los grupos de edad.
- Además, los casos de COVID-19 se detectaron mediante el autoinforme de síntomas de los participantes, seguido de una prueba de PCR, por lo que solo los casos sintomáticos de COVID-19 se incluyen en los análisis de eficacia.
- Inicialmente, desarrollamos una vacuna en dos formas: líquida (que se almacena a -18°C) y liofilizada (que se almacena a $2-8^{\circ}\text{C}$). En este estudio, estudiamos la forma líquida de la vacuna que requiere almacenamiento a -18°C . El almacenamiento a $2-8^{\circ}\text{C}$, un perfil de temperatura favorable para la distribución mundial, ha sido aprobado por el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia.