

Seguridad y eficacia de una vacuna COVID-19 prime-boost heteróloga, basada en un vector rAd26 y rAd5: un análisis provisional de un ensayo de fase 3, controlado, aleatorio, en Rusia

Denis Y Logunov*, Inna V Dolzhikova*, Dmitry V Shcheblyakov, Amir I Tukhvatulin, Olga V Zubkova, Alina S Dzharullaeva, Anna V Kovyreshina, Nadezhda L Lubenets, Daria M Grousova, Alina S Erokhova, Andrei G Botikov, Fatima M Izhaeva, Olga Popova, Tatiana A Ozharovskaya, Ilias B Esmagambetov, Irina A Favorskaya, Denis I Zrelkin, Daria V Voronina, Dmitry N Shcherbinin, Alexander S Semikhin, Yana V Simakova, Elizaveta A Tokarskaya, Daria A Egorova, Maksim M Shmarov, Natalia A Nikitenko, Vladimir A Gushchin, Elena A Smolyarchuk, Sergey K Zyryanov, Sergei V Borisevich, Boris S Naroditsky, Alexander L Gintsburg, and the Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group†

Federal State Budget Institution “National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N F Gamaleya” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

The Lancet, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4, 2 de febrero, 2021.

Resumen

Antecedentes. Una vacuna basada en un adenovirus recombinante heterólogo (rAd), Gam-COVID-Vac (Sputnik V), mostró un buen perfil de seguridad y fuertes respuestas inmunes humorales y celulares inducidas en los participantes, en la fase 1/2 del ensayo clínico.

Ensayos. Aquí, presentamos resultados preliminares sobre la eficacia y seguridad de Gam-COVID-Vac, a partir del análisis intermedio de este ensayo de fase 3.

Métodos. Hicimos un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 25 hospitales y policlínicos de Moscú, Rusia. Se incluyeron participantes de al menos 18 años, con pruebas de PCR, IgG e IgM para SARS-CoV-2 negativas y, sin enfermedades infecciosas, en los 14 días anteriores a la inscripción, y sin haber recibido otras vacunas en los 30 días anteriores al enrolamiento.

Los participantes fueron asignados al azar (3: 1) para recibir la vacuna o el placebo, con una estratificación por grupo de edad. Los investigadores, los participantes y todo el personal del estudio fueron enmascarados a la asignación de grupo. La vacuna fue administrada (0.5 ml / dosis) por vía intramuscular en un régimen de cebado-refuerzo (prime-boost): un intervalo de 21 días entre la primera dosis (rAd26) y la segunda dosis (rAd5), ambos vectores portando el gen de la glucoproteína S del SARS-CoV-2 de longitud completa.

El resultado fue la proporción de participantes con COVID-19 confirmado por PCR desde el día 21 después de recibir la primera dosis.

Todos los análisis excluyeron a los participantes con violaciones del protocolo: en el resultado primario se evaluó en los participantes que recibieron dos dosis de vacuna o placebo, y se evaluaron eventos adversos graves en todos los participantes que habían recibido al menos una dosis, en el momento del bloqueo de la base de datos, y los eventos adversos raros, en todos los participantes que habían recibido dos dosis y para quienes se verificaron todos los datos disponibles en el formulario de informe de caso, en el momento del bloqueo de la base de datos. La prueba está registrada en ClinicalTrials.gov (NCT04530396).

Hallazgos. Entre el 7 de septiembre y el 24 de noviembre de 2020, 21.977 adultos fueron asignados al azar al grupo de vacuna (n = 16.501) o el grupo placebo (n = 5.476). 19.866 recibieron dos dosis de vacuna o placebo y se incluyeron en el resultado primario del análisis. Desde los 21 días después de la primera dosis de la vacuna (el día de la dosis 2), 16 (0.1%) de 14.964 participantes en el grupo vacuna y 62 (1.3%) de 4902 en el grupo de placebo se confirmó que tenían COVID-19; la eficacia de la vacuna fue 91.6% (IC del 95%: 85.6–95.2). La mayoría de los eventos adversos notificados fueron de grado 1 (7.485 [94.0%] de 7.966 eventos totales). 45 (0.3%) de 16.427 participantes en el grupo de la vacuna y

23 (0.4%) de 5.435 participantes en el grupo de placebo tuvieron efectos adversos graves; ninguno se consideró asociado con la vacunación, con la confirmación del comité de seguimiento de datos independiente. Se informaron cuatro muertes durante el estudio (tres [$<0,1\%$] de 16.427 participantes en el grupo de la vacuna y uno [$<0,1\%$] de 5435 participantes en el grupo placebo), ninguno de los cuales se consideró relacionado con la vacuna.

Interpretación. Este análisis intermedio del ensayo de fase 3 de Gam-COVID-Vac mostró una eficacia del 91.6% contra COVID-19, y fue bien tolerado en una gran cohorte.

Financiamiento. del Departamento de Salud de la ciudad de Moscú, Fondo de Inversión Directa de Rusia, Sberbank y RUSAL.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en PubMed de artículos de investigación publicados hasta el 25 de enero de 2021, sin restricciones de idioma, utilizando los términos "SARS-CoV-2" o "COVID-19", "vacuna", "ensayo clínico" y "eficacia". Encontramos tres publicaciones revisadas por pares disponibles sobre la eficacia de las vacunas contra el SARS-CoV-2: AZD1222 (AstraZeneca/Universidad de Oxford), una vacuna basada en ChAdOx1 con eficacia de 70.4% y dos vacunas basadas en ARNm: BNT162b2, (Pfizer/BioNTech) con una eficacia informada del 95%, y ARNm-1273 (Moderna/NIAID), con una eficacia informada del 94,1%. Hemos publicado anteriormente los resultados de seguridad e inmunogenicidad de Gam-COVID-Vac en ensayos clínicos de fase 1/2.

Valor agregado de este estudio

Informamos sobre los resultados provisionales de eficacia clínica de la vacuna COVID-19 basada en los vectores rAd26 y rAd5 Gam-COVID-Vac, en un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en Moscú, Rusia, con 21.862 participantes.

Describimos los primeros resultados de inmunogenicidad del ensayo, que incluyen los títulos de IgG específicos del dominio de unión al receptor, títulos de anticuerpos neutralizantes y respuesta a IFN- γ . El régimen de vacunación de prime-boost heterólogo proporciona unas fuertes respuestas inmunes celulares, con 91.6% (95% CI 85.6–95.2) eficacia contra COVID-19. La vacuna se almacena y distribuye a -18°C , pero el almacenamiento es a $2-8^{\circ}\text{C}$, un perfil de temperatura favorable para distribución global, que también ha sido aprobado por el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Un enfoque de todo el sistema para detener la pandemia de COVID-19 requiere la introducción de diferentes vacunas basadas en diferentes mecanismos de acción para cubrir la diversidad de las demandas de la salud mundial, con métodos rentables y adaptados a la región. Nuestra vacuna, junto con otras vacunas contra el SARS-CoV-2, ayuda a diversificar la línea mundial de vacunas contra el SARS-CoV-2.

Introducción

La pandemia de COVID-19 ha provocado más de 98 millones de casos confirmados y más de 2 millones de muertes (en el momento de la publicación). Hay algunas vacunas autorizadas contra el COVID-19 provisionalmente y los esfuerzos globales se centran en el desarrollo de vacunas seguras y eficaces para la prevención del COVID-19. Según el borrador de la OMS el panorama de las vacunas contra el COVID-19,¹ 64 candidatas están en evaluación clínica (incluidos 13 en la fase 3) y 173 están en análisis preclínicos. Las vacunas candidatas de fase 3 incluyen una variedad de plataformas de vacunas: vacunas con vector (Centro Nacional de Investigación de Gamaleya para Epidemiología y Microbiología [NRCEM; este estudio], Universidad de Oxford/AstraZeneca,² CanSino Biological Inc/ Instituto de Biotecnología de

Beijing y Janssen Pharmaceutical Companies), vacunas basadas en ARNm (Moderna / Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas³ y BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer⁴), vacunas inactivadas (SinoVac, Instituto de Productos Biológicos de Wuhan de / Sinopharm, Instituto de Productos biológicos de Beijing/ Sinopharm y Bharat Biotech) y nanopartículas proteicas recombinantes con adyuvante (Novavax).

La seguridad de las vacunas de vectores adenovirales ha sido estudiada ampliamente y se utilizan en la práctica clínica fármacos terapéuticos basados en vectores adenovirales.⁵⁻⁷ Se sabe que los antígenos inducen tanto la inmunidad celular como humoral después de una sola inmunización, lo que permite su uso como herramienta de profilaxis de emergencia en una pandemia. Además, el uso de dos inmunizaciones da una respuesta inmune duradera y a largo plazo.^{8,9} Estas características, hacen que las vacunas basadas replicación recombinante deficiente de adenovirus (rAd) sean adecuadas candidatas para los perfiles de producción de vacunas de la OMS, para la protección a largo plazo de personas con alto riesgo de COVID-19 en entornos de brotes, porque estimulan el inicio rápido de la inmunidad protectora.

Aunque los vectores adenovirales pueden inducir respuestas contra los componentes del vector y atenuar las respuestas inducidas por antígenos, la vacunación de cebado y el refuerzo heterólogo con 2 vectores diferentes permite la minimización de este efecto⁹⁻¹¹ Por lo tanto, el enfoque más eficaz para generar una respuesta inmune potente y duradera, que no dependa de la presencia de una respuesta inmune preexistente al vector, es el enfoque de vacunación prime-boost heterólogo. Usamos este enfoque cuando desarrollamos una vacuna para la prevención del COVID-19.

Gam-COVID-Vac es una vacuna de vector combinado, basado en rAd tipo 26 (rAd26) y rAd tipo 5 (rAd5), ambos portadores del gen de longitud completa de la glicoproteína S de SARS-CoV-2 (rAd26-S y rAd5-S). rAd26-S y rAd5-S se administran por vía intramuscular, por separado, con un intervalo de 21 días. Los ensayos clínicos de fase 1/2 de la vacuna se completaron en agosto de 2020.¹² Los resultados demostraron que la vacuna fue bien tolerada y altamente inmunogénica en los participantes sanos. Como resultado, la vacuna candidata fue aprobada provisionalmente en Rusia, según la legislación nacional. Dicho registro permite a la vacuna ser utilizada en grupos de alto riesgo, con mejor farmacovigilancia, mientras que es conducido un estudio de eficacia post- comercialización. A continuación, presentamos la eficacia preliminar y resultados de seguridad de un estudio multicéntrico de fase 3 utilizando Gam-COVID-Vac en adultos, con un sub- análisis de adultos mayores de 60 años.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

Este es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico de fase 3 para evaluar la eficacia, inmunogenicidad, y seguridad de la vacuna de vector combinado contra el COVID-19, Gam-COVID-Vac, realizado en 25 hospitales y policlínicos en Moscú, Rusia (apéndice págs. 14-15). Solo sitios acreditados por el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia para la realización de investigaciones clínicas fueron aprobados para participar.

El protocolo del ensayo fue revisado y aprobado por las autoridades competentes, incluidas las Regulaciones de Circulación de Medicamentos del Ministerio de Salud de la Federación de Rusia, dependiente del Departamento de Estado (número de aprobación 450, desde el 25 de agosto de 2020), el Comité de Ética Independiente de la Ciudad de Moscú y comités de ética locales independientes de los sitios clínicos.

El estudio utilizó estrategias de reclutamiento que incluyeron el uso de la plataforma en línea del Gobierno de Moscú y sus centros de llamadas, esfuerzos de alcance comunitario y reclutamiento en los sitios clínicos aprobados, para lograr un alto nivel de participación en el estudio. El estudio involucró a todos que firmaron el consentimiento informado y pasaron la evaluación.

Los criterios de elegibilidad fueron 18 años o más; resultados negativos de las pruebas de VIH, hepatitis B y C y sífilis; anticuerpos IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 y pruebas de PCR del SARS-CoV-2 negativos; sin antecedentes de COVID-19; no contacto con cualquier persona con COVID-19 en los 14 días previos; consentimiento para utilizar métodos anticonceptivos eficaces; prueba de embarazo en orina negativa (para mujeres en edad fértil potencial); pruebas

negativas de drogas y alcohol en visita de selección; sin antecedentes de reacciones inducidas por vacunas; y ninguna enfermedad infecciosa o respiratoria aguda en los 14 días antes de la inscripción.

Los criterios de exclusión fueron cualquier vacunación en los 30 días antes de la inscripción; esteroides o inmunoglobulinas en los 30 días antes de la inscripción; inmunosupresión en los 3 meses antes de la inscripción; embarazo o lactancia; síndrome coronario agudo o accidente cerebrovascular en el año anterior a la inscripción; tuberculosis o infecciones sistémicas crónicas; alergia o hipersensibilidad al fármaco o componentes; neoplasias; donación de sangre en los 2 meses anteriores a la inscripción; esplenectomía; neutropenia, agranulocitosis, pérdida de sangre significativa, anemia grave o inmunodeficiencia en los 6 meses previos a la inscripción; forma activa de una enfermedad causada por VIH, sífilis o hepatitis B o C; anorexia o deficiencia de proteínas; grandes tatuajes en el sitio de inyección; historial de adicción al alcohol o las drogas; participación en cualquier otro ensayo clínico; personal del centro de estudios u otro empleado directamente involucrados en el ensayo, o sus familias; o cualquier otra condición considerada un problema por el médico estudio. Todos los participantes proporcionaron el consentimiento informado firmado para ser incluidos en la base de datos para su participación en el estudio.

Aleatorización y enmascaramiento

Los participantes inscritos se dividieron en cinco estratos de edad (18 a 30 años, 31 a 40 años, 41 a 50 años, 51 a 60 años y > 60 años), y fueron asignados a dos grupos de estudio, utilizando un sistema de respuestas web interactivo estratificado (tamaño de bloque 4) (IWRS), y se aleatorizaron en una proporción de 3: 1 a grupo vacuna grupo o grupo placebo. Los participantes del estudio fueron asignados a una única asignación al azar numérica que permaneció sin cambios a lo largo del estudio. El estadístico generó una secuencia, según la cual la droga fue etiquetada. El fármaco y el placebo eran aparentemente indistinguibles (empaquete, etiqueta y contenido). Los investigadores participantes, y todo el personal del estudio estaban enmascarados para la asignación de cada grupo.

Procedimientos

Todos los participantes que dieron su consentimiento para participar asistieron a una visita de screening para examen físico, controles de signos vitales (por ejemplo, presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura), y análisis de sangre para detectar infecciones (VIH, hepatitis B y C, y sífilis) y recopilación de características de la inmunogenicidad basal. Se realizaron análisis de orina para detectar drogas y alcohol en todos los voluntarios y pruebas de embarazo, en las mujeres. También se realizaron pruebas de cribado con hisopados PCR SARS-CoV-2 por el laboratorio central de Moscú para excluir a los participantes con COVID-19. En el screening, la información sobre la presencia de enfermedades concomitantes y ser grupo de alto riesgo de infección por SARS-CoV-2, se ingresó en el formulario de los participantes. Alto riesgo denota a aquellas personas cuyo trabajo implica la interacción con pacientes con un diagnóstico confirmado de COVID-19; riesgo medio son los que tienen contacto profesional con un gran número de personas, tales como médicos generales, trabajadores sociales y asistentes de tiendas; y el riesgo general denota aquellos sin riesgos adicionales asociados con sus actividades profesionales. La duración prevista de la participación de los individuos en el ensayo fue de 180 días después de la primera dosis de la vacuna o placebo. Una visita de selección y cinco visitas in situ se planificaron al sitio clínico, durante el transcurso del ensayo.

La vacuna consta de dos componentes del vector, rAd26-S y rAd5-S. Una dosis completa de la vacuna fue de 10^{11} partículas virales por dosis, para cada adenovirus recombinante; 0.5 mL / dosis para inyección intramuscular. El placebo consiste en la composición del tampón de la vacuna, pero sin los adenovirus recombinantes, compuestos para igualar el volumen de vacuna. Fueron desarrolladas, fabricadas y almacenadas la vacuna y el placebo por Gamaleya NRCEM (Moscú, Rusia) de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación. La vacuna y el placebo se utilizaron en forma líquida (congelada). Se describen las composiciones de la vacuna y el placebo en el apéndice (p 1). La vacuna (primera dosis de rAd26, segunda dosis de rAd5) o placebo se administraron por vía intramuscular en el músculo deltoides, con un intervalo de 21 días entre las dosis.

Se planificaron visitas de observación posteriores para el día 28 (± 2 días), día 42 (± 2 días) y día 180 (± 14 días). Durante las visitas de observación se evaluaron los signos vitales en todos los participantes del ensayo y cambios en la condición y en el bienestar, en comparación con el registro de 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 los casos sintomáticos y asintomáticos de

COVID-19. En la presencia de signos clínicos de infección respiratoria y una prueba de PCR positiva, el participante no era vacunado con la segunda dosis y era referido al equipo médico para el tratamiento del COVID-19. Los participantes sin signos de infección respiratoria, se vacunaron antes de que los resultados de la PCR fueran recibidos. En el caso de un resultado positivo de la prueba de PCR, los participantes fueron clasificados como asintomáticos y no eran contados como casos de COVID-19 en el análisis de eficacia, según protocolo. Durante el ensayo, aparte de la visita de screening y la del día de la segunda dosis, no se realizaban pruebas de PCR, excepto cuando los pacientes informaban síntomas de COVID-19.

El patrocinador organizó visitas de observación adicionales a distancia, como consultas de telemedicina. Se alentaron las consultas de telemedicina para realizar quejas o preguntas por parte de los participantes, sobre los procedimientos del estudio. Todos los participantes recibieron los contactos del equipo de estudio al firmar el consentimiento informado y fueron instruido para contactar al equipo según fuera necesario, pero principalmente para informar cualquier signo o síntoma que pudiera ser indicativo de un evento adverso. A todos los participantes se les ofrecieron agendas electrónicas para ser instaladas en sus dispositivos de teléfonos inteligentes para monitorear su estado de salud. La información de aquellos participantes que optaron por no usar los diarios electrónicos fue recopilada por el personal del sitio, a través de teleconsultas. Los datos recopilados de estas consultas de telemedicina fueron ingresados por los investigadores del sitio directamente en el historial médico del participante.

Una plataforma de registros médicos electrónicos (EHR) para toda la ciudad, el Sistema Unificado de Información Médica y Analítica (UMIAS) está en vigor en Moscú. El UMIAS EHR es una historia clínica electrónica controlada utilizada por todas las Instituciones sanitarias de Moscú para la prestación de cuidados a los residentes de Moscú. Las HCE de los participantes del ensayo fue actualizada para indicar su participación en el ensayo y se utilizó como fuente para la captura de datos electrónicos y verificación del origen de estos mediante la investigación por monitores contratados por la organización. Además del protocolo de las visitas y de las teleconsultas definidas por el protocolo, los investigadores principales y los equipos de estudio pudieron rastrear el estado de los pacientes a través de esta plataforma EHR en toda la ciudad, que incluye los posibles ingresos hospitalarios y el uso de servicios ambulatorios. Los diarios electrónicos de los participantes que acordaron utilizarlo, también se integraron en el UMIAS EHR. Para aquellos participantes que optaron por no utilizar diarios electrónicos, se recopilaron los datos sobre el estado de los participantes por el personal del sitio a través de teleconsultas y fueron ingresados en el EHR por los investigadores del sitio. Todos los eventos adversos fueron seguidos por un investigador clínico hasta su resolución y fueron revisados por la junta de seguridad y el monitoreo de datos, y verificados por el monitor de prueba. Cuando se sospechaba COVID-19, los participantes fueron evaluados según los protocolos de diagnóstico de COVID-19, incluidas las pruebas de PCR, en un laboratorio central de Moscú. La gravedad de la enfermedad se estableció tras la confirmación del diagnóstico de COVID-19 por los investigadores del sitio. Una descripción de los criterios de evaluación de la gravedad de COVID-19 se encuentran en el apéndice (pág. 2).

El estudio fue organizado y supervisado por la rama moscovita de la organización holandesa de investigación por contrato Crocus Medical. La gestión de datos se realizó a través del Sistema DM 365 MainEDC (desarrollado por Data Management 365), una potente plataforma integrada basada en la nube que incluye las funciones de recopilación de datos, técnicas avanzadas de aleatorización, control total sobre el suministro y dispensación de fármaco, y diarios electrónicos de los pacientes (captura de datos electrónicos, IWRS, suministro de medicamentos e informe electrónico de resultados de pacientes). El sistema cumple con todas las regulaciones internacionales aplicables, incluido el Código de Regulaciones Federales Título 21 Parte 11, Buenas Prácticas Clínicas, Buena Práctica de Fabricación Automatizada 5, y el Reglamento Seguros de Portabilidad y Responsabilidad de Datos en Salud y el Reglamento de Protección de Datos Generales. El sistema permite la recogida y validación de datos clínicos en ensayos clínicos de alta carga y apoya el monitoreo central y el monitoreo de procesos basados en riesgos, la codificación automatizada con el Diccionario Médico para actividades reguladoras (MedDRA), WhoDrugs y Nombres y Códigos de Identificadores de Observación Lógica, y el mapeo instantáneo de los datos exportados al estándar del modelo de tabulación de datos del Consorcio de Estudio de Estándares de Intercambio de Datos Clínicos.

La muestra de sangre se tomó el día de la vacunación, inmediatamente antes de la administración del fármaco del estudio. La toma de muestras de sangre para la evaluación de los parámetros de inmunogenicidad solo se realizó en

algunos centros de estudio, seleccionados en base a la cadena logística para la entrega de biomaterial al laboratorio central, donde se realizó el procesamiento primario de la sangre (recolección de sueros, alícuotas y congelación). Las muestras de sangre para análisis de IgG específicos de antígeno son se planeó para ser tomadas de hasta 9.520 participantes del ensayo antes de la finalización de la prueba. La inmunogenicidad se analizó como se describió anteriormente¹².

En resumen, la respuesta inmune humoral específica de antígeno fue analizados el día de la primera vacunación y el día 42. El título de anticuerpos específicos de glucoproteína en suero fue determinado por ELISA. Para probar IgG anti-SARS-CoV-2, utilizamos un ELISA que se desarrolló en Gamaleya NRCEM y se registró para uso clínico en Rusia (P3H 2020/10393 18/05/2020). El ELISA midió IgG específicas del dominio de unión al receptor (RBD) de la Glicoproteína S del SARS-CoV-2. El título de neutralización de los anticuerpos se midió el día de la primera vacunación y el día 42 mediante Ensayo de Microneutralización, utilizando SARS-CoV-2 (hCoV-19/ Rusia / Moscú_PMVL-1/2020) en una placa de 96 pocillos y una dosis infecciosa de cultivo de tejidos al 50% (TCID50) de 100. Se calculó la tasa de seroconversión como un aumento de cuatro veces en el título a los 42 días en comparación con el día antes de la primera vacunación. La respuesta inmune mediado por células se midió el día de la primera vacunación y el día 28 mediante la cuantificación de la secreción de IFN- γ a partir de la reestimulación con antígenos en cultivos celulares de células mononucleares de sangre periférica.

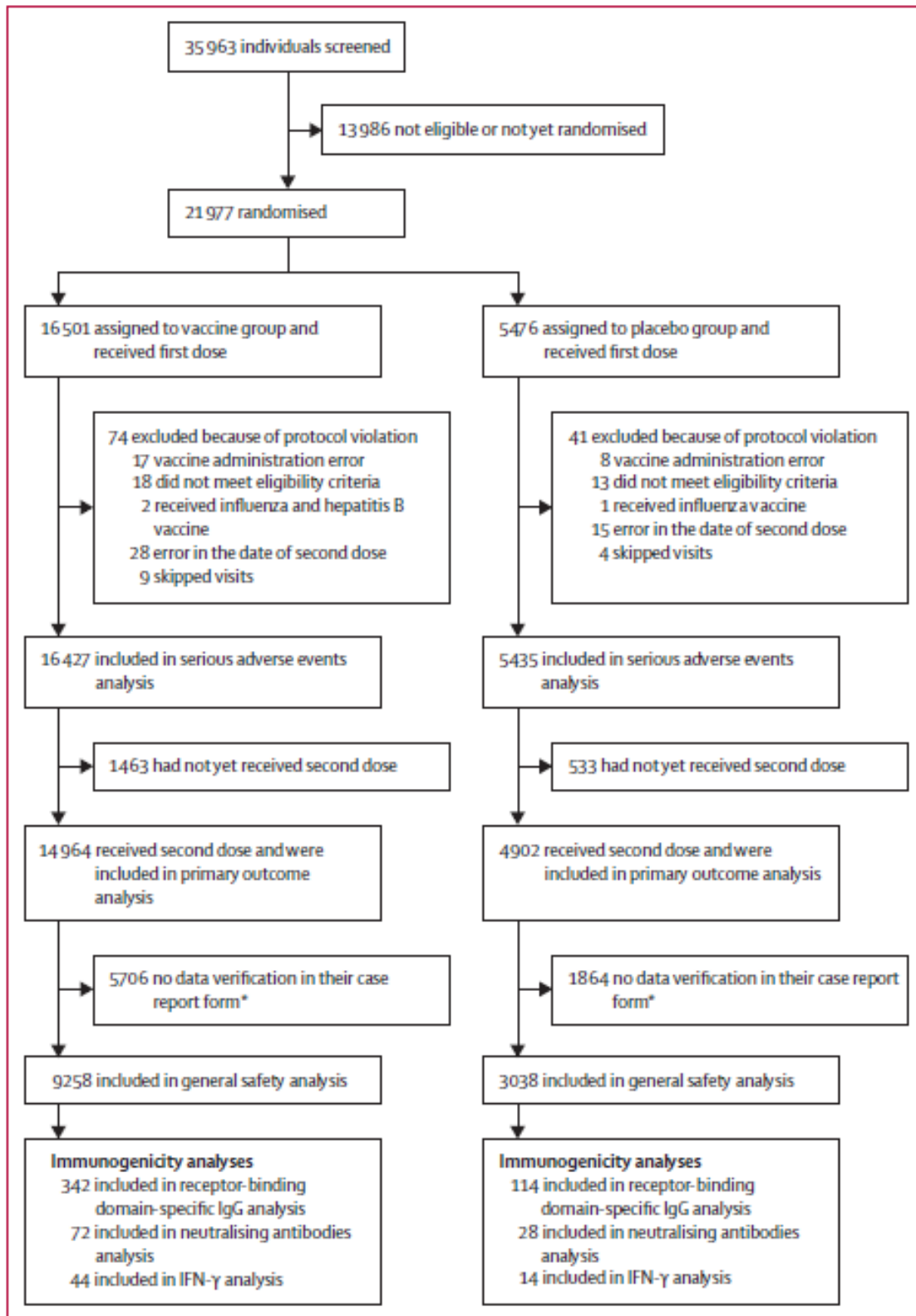


Figure 1: Trial profile

*At the time the database was locked, the data on adverse events in the case report form had not yet been verified in these participants; the data verification procedure can be done with a slight delay, thus, participants whose data were not verified were not included in this analysis.

Resultados

El resultado primario fue la proporción de participantes con COVID-19 confirmado por PCR, desde los 21 días después de recibir la primera dosis. Los resultados secundarios fueron gravedad del COVID-19; cambios en los niveles de anticuerpos contra la Glicoproteína S del SARS-CoV-2; proporción de participantes con anticuerpos contra la proteína N del SARS-CoV-2; cambios en los títulos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 (aumento de títulos); cambios en el nivel de inmunidad celular específica de antígeno (aumento de la respuesta inmune mediada por células a antígenos); e incidencia y gravedad de eventos adversos.

Los eventos adversos graves se diagnosticaron sobre la base de los eventos que requirieron un ingreso hospitalario. Aquí, informamos resultados preliminares sobre la medida de resultado primario, incidencia y gravedad de eventos adversos, inmunogenicidad, y seguridad.

Análisis estadístico

En este análisis intermedio, presentamos datos de eficacia en el punto de confirmación de 78 casos de COVID-19 entre participantes después de recibir la segunda dosis, según lo estipulado por el protocolo.

En este estudio, el criterio principal de valoración es la proporción de participantes sin COVID-19 confirmado por pruebas de laboratorio durante el estudio. La frecuencia de COVID-19 en la población general y, por tanto, la frecuencia esperada en nuestro grupo placebo, es de 20 personas por 1000 o 2 %. El estudio tiene como objetivo demostrar que proporción la de participantes con COVID-19 estará al menos un tercio más bajo en el grupo de intervención que en el grupo de control (razón de posibilidades [OR] para la hipótesis nula de 0.67), es decir, el límite superior del 95% de IC para el OR no debe exceder 0.67. El valor esperado del efecto es de aproximadamente 0.500 (OR para la hipótesis de 0.500). Con una población de estudio planificada de 40.000 participantes, y una asignación al azar de la vacuna 3: 1 para placebo, el poder de estudio será del 85%, con un nivel de significancia estadística de 0.025.

El protocolo del estudio no preespecificó originalmente un objetivo número de eventos en este ensayo. Sin embargo, debido al aumento en la incidencia de COVID-19 en Rusia, se realizaron cambios al protocolo del ensayo clínico el 5 de noviembre de 2020, incluyendo un análisis intermedio para calcular preliminarmente la eficacia de la vacuna y establecer la idoneidad ética de la inclusión adicional del grupo placebo en el ensayo, en el contexto de una pandemia creciente si la vacuna era eficaz. Se completaron tres análisis intermedios cuando se documentaron 20, 39 y 78 casos de COVID-19 en ambos grupos combinados. Nuestra estimación original conservadora de la eficacia fue del 50%. Si la eficacia luego era al menos del 70%, una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos se detectaría cuando alcanzaran al menos 20 eventos en los dos grupos. Si eficacia era del 65%, entonces el número de casos requeridos sería 39. La eficacia del 60% sería estadísticamente significativa cuando hubieran notificado 78 casos.

La OR y el IC del 95% se calcularon según métodos descritos anteriormente.¹³ El criterio de valoración principal se calculó utilizando la siguiente fórmula: eficacia de la vacuna (%) = (1 - OR) × 100, donde el OR es el siguiente:

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

donde **a** es el número de participantes vacunados con COVID-19, **b** es el número de participantes vacunados sin COVID-19, **c** es el número de personas participantes no vacunadas con COVID-19, y **d** es el número de participantes no vacunados sin COVID-19.

Los OR y los IC del 95% fueron obtenidos por el método de Baptista-Pike, los valores de p se obtuvieron mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher (si la frecuencia esperada en cualquier celda es <5). La incidencia acumulada se presenta mediante el método de Kaplan-Meier.

En el análisis de seguridad, los eventos adversos se codificaron utilizando MedDRA, versión 23.0. Se presentaron los eventos adversos por grupo, sistema de órganos y clase, y término preferido. La normalidad de la distribución de los datos se evaluó con test de d'Agostino-Pearson, en el análisis de los datos cuantitativos (análisis de inmunogenicidad). En el análisis de inmunogenicidad (análisis de datos paramétricos) en el caso cuando se compararon dos grupos de

datos, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney (por ejemplo, el grupo de vacuna vs. grupo placebo u hombres frente a mujeres), para muestras no apareadas y la prueba de rango con signo de Wilcoxon, para las muestras apareadas (por ejemplo, datos de respuesta celular en los días anteriores y posteriores a la vacunación). Al comparar varios grupos de datos (por ejemplo, estratos de edad), se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Al comparar los indicadores de frecuencia entre grupos, se usaron test de χ^2 y, si era necesario, se utilizó la prueba exacta de Fisher (si la frecuencia esperada en cualquiera de las celdas era <5).

El análisis de resultado primario incluyó a todos los participantes que habían recibido al menos dos dosis hasta el momento de bloqueo de la base de datos y que habían seguido el protocolo, sin infracciones.

El análisis de eventos adversos graves incluyó a todos los participantes que habían recibido al menos una dosis hasta el momento de bloqueo de la base de datos y que habían seguido el protocolo, sin violaciones. El análisis de seguridad (incluidos los eventos adversos raros) incluyó a todos los participantes que habían recibido dos dosis y para quienes se verificaron todos los datos disponibles en el formulario de informe del caso, en el momento del bloqueo de la base de datos. El análisis estadístico se realizó utilizando Stata, versión 14, y GraphPad Prism, versión 9.0. Esta prueba está registrada con ClinicalTrials.gov (NCT04530396).

Papel de la fuente de financiación

El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, análisis de datos, interpretación de datos o redacción del informe.

Resultados

Entre el 7 de septiembre y el 24 de noviembre de 2020, 21.977 adultos fueron elegibles y asignados al azar para recibir placebo (n = 5476) o vacuna (n = 16 501; **figura 1**).

El primer bloqueo de la base de datos fue el 18 de noviembre de 2020, cuando se habían notificado 20 casos de COVID-19. Se realizó un análisis de seguridad interino (análisis de eventos adversos raros) con datos hasta el primer bloqueo de la base de datos. Dado que hubo un aumento de la incidencia de COVID-19 en Moscú durante noviembre, se realizó el segundo bloqueo de la base de datos el 24 de noviembre de 2020, cuando 78 casos de COVID-19 fueron informados. Los datos para el análisis de eficacia intermedio y el análisis de eventos adversos graves, se presentaron hasta el segundo bloqueo de la base de datos. 74 participantes del grupo de vacuna y 41 del grupo de placebo se excluyeron de los análisis (**figura 1**). Este análisis preliminar incluyó a 16.427 participantes en el grupo de la vacuna y 5.435 en el grupo placebo, que recibieron al menos una dosis y continuaron participando en la prueba. 14.964 en el grupo de la vacuna y 4.902 en el grupo placebo había recibido dos dosis en el momento del bloqueo de base de datos (24 de noviembre de 2020) y se incluyeron en el análisis de resultado primario (**tabla 1**). El tiempo medio desde que los participantes recibieron la primera dosis hasta la fecha de bloqueo de la base de datos fue de 48 días (IQR 39-58). Entre los participantes que recibieron dos dosis, la edad media fue de 45.3 años (DE 12.0) en el grupo de vacuna y 45.3 años (DE 11.9) en el grupo placebo; la distribución por sexo ($p = 0.619$), la incidencia de enfermedades concomitantes ($p = 0.420$), y el riesgo de infección ($p = 0.851$) fue similar entre los dos grupos (**tabla 1**).

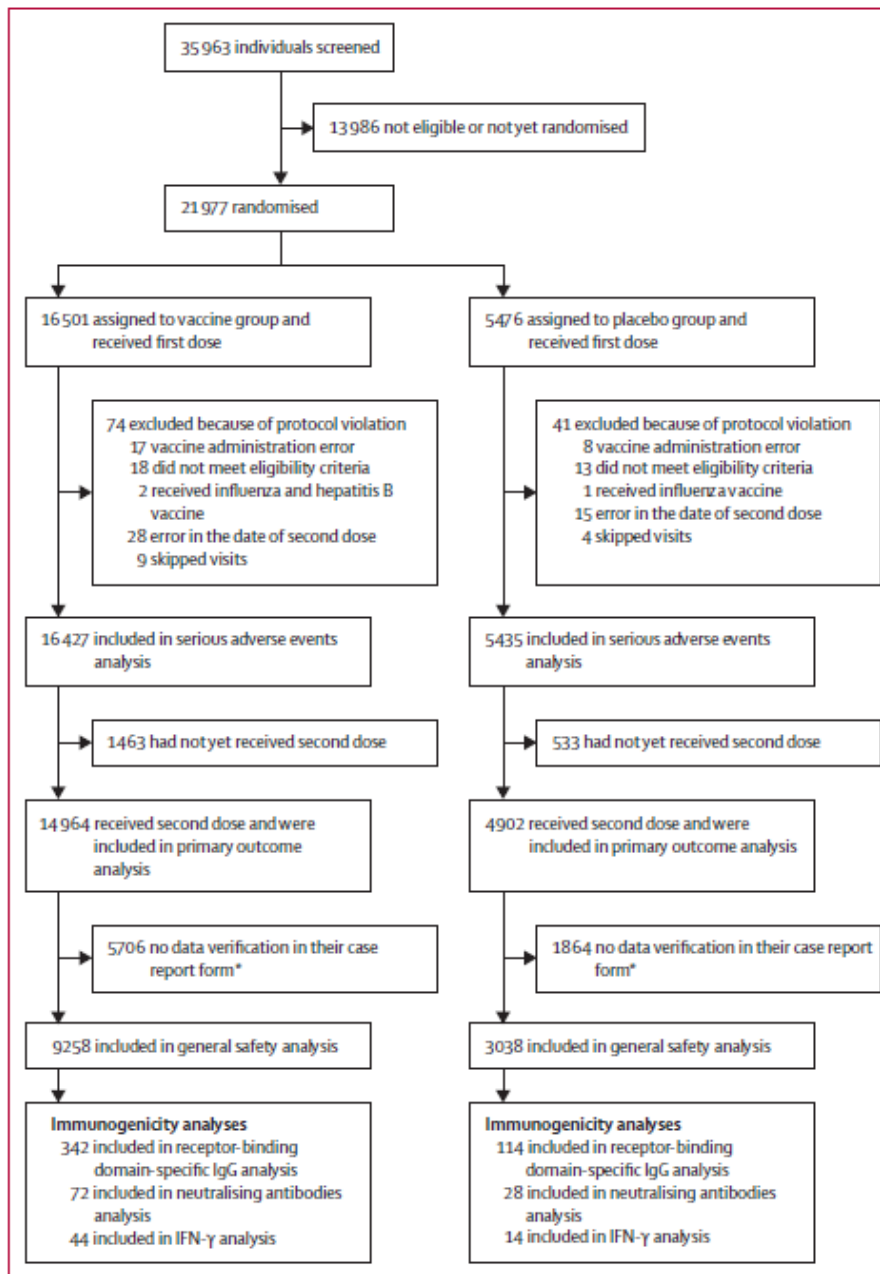


Figure 1: Trial profile

* At the time the database was locked, the data on adverse events in the case report form had not yet been verified in these participants; the data verification procedure can be done with a slight delay, thus, participants whose data were not verified were not included in this analysis.

	Vaccine (n=14 964)	Placebo (n=4902)
Sex		
Female	5821 (38.9%)	1887 (38.5%)
Male	9143 (61.1%)	3015 (61.5%)
Race		
White	14741 (98.5%)	4830 (98.5%)
Asian	217 (1.5%)	69 (1.4%)
Other*	6 (<0.1%)	3 (<0.1%)
Age group, years		
18–30	1596 (10.7%)	521 (10.6%)
31–40	3848 (25.7%)	1259 (25.7%)
41–50	4399 (29.4%)	1443 (29.4%)
51–60	3510 (23.5%)	1146 (23.4%)
>60	1611 (10.8%)	533 (10.9%)
Age, years	45.3 (12.0)	45.3 (11.9)
Bodyweight, kg	81.3 (17.5)	81.6 (17.7)
Height, cm	173.1 (9.1)	173.3 (9.0)
Body-mass index, kg/m ²	26.75 (4.56)	26.75 (4.55)
Concomitant diseases (diabetes, hypertension, ischaemic heart disease, obesity)†	3687/14 944 (24.7%)	1235/4892 (25.2%)
Risk of infection in volunteers‡		
High	65/14 567 (0.4%)	23/4778 (0.5%)
Medium	3853/14 567 (26.5%)	1280/4778 (26.8%)
General	10649/14 567 (73.1%)	3475/4778 (72.7%)

Data are n (%) and mean (SD). *Includes Black or African American, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or undefined. †Denominator shows number of participants for whom these data were available. ‡High risk denotes those whose work involves interaction with patients with a confirmed diagnosis of COVID-19; medium risk is those who have professional contact with a large number of people, such as general practitioners, social workers, and shop assistants; and general risk denotes those with no additional risks associated with their professional activities.

Table 1: Baseline characteristics of participants who received two doses of assigned treatment and were included in primary outcome analysis

A partir de los 21 días posteriores a la primera dosis de vacuna (el día de la segunda dosis), se confirmaron 16 casos de COVID-19 en el grupo de vacuna (de 14.964 participantes; 0.1%) y 62 casos en el grupo placebo (de 4.902 participantes; 1,3%); La eficacia de la vacuna fue del 91,6% (IC del 95% 85.6–95.2; Tabla 2). La eficacia de la vacuna observada fue de más del 87% en todos los subgrupos de edad y sexo. Notablemente, la eficacia de la vacuna fue del 91,8% (67.1–98.3) en los participantes mayores de 60 años. No hubo casos (grupo de vacuna) y 20 casos (grupo placebo) de COVID-19 confirmado moderado o severo al menos 21 días después de la dosis 1; así, eficacia de la vacuna contra COVID-19 moderado 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 = 0.048), luego desde el día 21, la eficacia fue del 100% (p <0.0001; apéndice p 11). 97 casos confirmados de COVID-19 (63 en la vacuna grupo y 34 en el grupo placebo) no se reflejan en el análisis del criterio de valoración principal porque ocurrieron menos de 21 días después de la dosis 1 (es decir, antes de la dosis 2; **tabla 2, figura 2**). La eficacia estimada de la vacuna contra COVID-19 confirmado que ocurre en cualquier momento después de la dosis 1 fue de 73.1% (95% CI 63.7–80.1). Cabe destacar que, en el grupo vacuna, la mayoría de los casos de COVID-19 ocurrieron antes de la dosis 2.

Las tasas de aparición de la enfermedad fueron similares para los grupos vacuna y placebo hasta aproximadamente 16–18 días después de la dosis 1, después de lo que, al inicio temprano de la protección, condujo a que el número de los casos en el grupo de la vacuna, aumentan mucho más lentamente que en el grupo placebo (**figura 2**).

	Total cases	Vaccine group	Placebo group	Vaccine efficacy (95% CI)	p value
First COVID-19 occurrence from 21 days after dose 1 (day of dose 2)*					
Overall	78	16/14 964 (0.1%)	62/4902 (1.3%)	91.6% (85.6–95.2)	<0.0001
Age group (years)					
18–30	5	1/1596 (0.1%)	4/521 (0.8%)	91.9% (51.2–99.3)	0.0146
31–40	17	4/3848 (0.1%)	13/1259 (1.0%)	90.0% (71.1–96.5)	<0.0001
41–50	19	4/4399 (0.1%)	15/1443 (1.0%)	91.3% (73.7–96.9)	<0.0001
51–60	27	5/3510 (0.1%)	22/1146 (1.9%)	92.7% (81.1–97.0)	<0.0001
>60	10	2/1611 (0.1%)	8/533 (1.5%)	91.8% (67.1–98.3)	0.0004
Sex					
Female	32	9/5821 (0.2%)	23/1887 (1.2%)	87.5% (73.4–94.2)	<0.0001
Male	46	7/9143 (0.1%)	39/3015 (1.3%)	94.2% (87.2–97.4)	<0.0001
Moderate or severe cases	20	0/14 964	20/4902 (0.4%)	100% (94.4–100.0)	<0.0001
First COVID-19 occurrence after dose 1†					
Any time after dose 1	175	79/16 427 (0.5%)	96/5435 (1.8%)	73.1% (63.7–80.1)	<0.0001
From 14 days after dose 1	109	30/14 999 (0.2%)	79/4950 (1.6%)	87.6% (81.1–91.8)	<0.0001
First COVID-19 occurrence after dose 2 (28 days after dose 1)*					
All	60	13/14 094 (0.1%)	47/4601 (1.0%)	91.1% (83.8–95.1)	<0.0001

Data are n/N (%), unless otherwise stated. *Includes those who received both doses. †Includes participants who received at least one dose.

Table 2: Interim results on vaccine efficacy

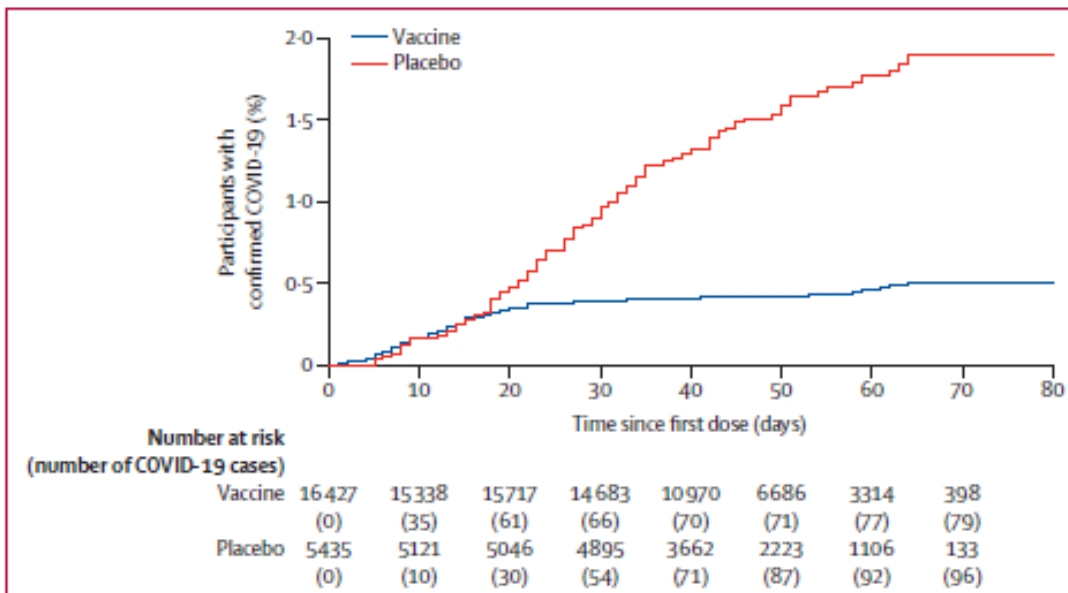


Figure 2: Kaplan-Meier cumulative incidence curves for the first symptomatic, PCR-positive COVID-19 after dose 1, in participants who received at least one dose of vaccine or placebo

El análisis de inmunogenicidad provisional incluyó a las muestras transferidas del laboratorio central que fueron recopiladas antes del 30 de noviembre de 2020 y mostraron que la vacuna induce una respuesta inmunitaria en los participantes. Antes de la primera vacunación, no se detectaron anticuerpos específicos de RBD (de 456 participantes probados) o anticuerpos neutralizantes del virus (de 100 participantes analizados) en la sangre de los participantes. 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 placebo) para detectar la presencia de anticuerpos específicos del dominio de unión al receptor de la glicoproteína S SARS-CoV-2, 42 días desde el inicio de la vacunación (**figura 3A**). En el grupo de la vacuna, la IgG específica de RBD fue detectado en 336 (98%) de 342 muestras, con un patrón de título geométrico medio (GMT) de 8.996 (95% CI 7610–10 635), y una tasa de seroconversión del 98.25%. En el grupo de placebo, se detectó IgG específica de RBD en 17 (15%) de 114 muestras, con un GMT de 30.55 (20.18–46.26), y una tasa de seroconversión de 14.91% (p

<0.0001 frente al grupo de vacuna). Cuando comparamos el nivel de anticuerpos específicos de RBD entre estratos de edad, notamos que el grupo de 18 a 30 años (hombres y mujeres combinados) tuvieron un mayor GMT que el resto de los grupos de edad ($p = 0.0065$). No hubo diferencias entre los otros grupos de edad ($p = 0.343$) en los niveles de anticuerpos, y no difirieron significativamente entre hombres ($n = 179$) y mujeres ($n = 159$; $p = 0.258$). Las estadísticas descriptivas por estrato de edad y sexo se encuentran en el apéndice (p. 3).

Para evaluar la inducción de la respuesta inmune humoral, las muestras de suero de 100 participantes fueron analizadas para la presencia de anticuerpos neutralizantes en el día 42 después de la primera vacunación (**figura 3B**); el GMT de anticuerpos neutralizantes fue 44.5 (95% CI 31.8–62.2) y el nivel de seroconversión fue 95.83% en el grupo vacuna. El GMT en el grupo placebo fue 1.6 (1.12–2.19) y la tasa de seroconversión fue de 7.14%, que fue significativamente menor que en el grupo de la vacuna ($p < 0.0001$). Los niveles de anticuerpos neutralizantes fueron similares entre estratos de edad ($p = 0.222$) y entre hombres y mujeres ($p = 0.639$). La estadística descriptiva por estratos de edad y sexo se encuentran en el apéndice (pág. 3).

La respuesta inmune celular en los participantes fue caracterizada por la secreción de IFN- γ de células mononucleares de sangre periférica, a partir de la reestimulación en cultivos con la glicoproteína S del SARS-CoV-2. Para evaluar la respuesta inmune celular, muestras de suero de 58 participantes (44 del grupo de la vacuna y 14 del grupo placebo) fueron analizadas. El día 28 después de la primera vacunación, todos los participantes, en el grupo de la vacuna, tuvieron niveles de secreción de IFN- γ significativamente mayores tras la reestimulación con el antígeno (mediana 32.77 pg / mL [IQR 13.94–50.76]) en comparación con el día de la administración de la primera dosis (**figura 4**). Las estadísticas descriptivas de las respuestas inmunitarias al IFN- γ están en el apéndice (pág. 4).

Los análisis de seguridad general y eventos adversos raros incluyeron a 12.296 participantes que recibieron ambas dosis hasta el bloqueo de la base de datos el 18 de noviembre de 2020. Los eventos adversos más frecuentes fueron enfermedades similares a la gripe, reacciones en el lugar de la inyección, dolor de cabeza y astenia. La mayoría de los efectos adversos notificados (7.485 [94.0%] de 7.966) fueron de grado 1; 451 fueron grado 2 (5.66%) y 30 eran grado 3 (0.38%). Se informaron 122 eventos adversos raros en el estudio (91 en la vacuna grupo y 31 en el grupo placebo; apéndice págs. 8 y 9).

El análisis de eventos adversos graves incluyó 21.862 participantes que recibieron al menos una dosis (de los cuales 19.866 recibieron dos dosis) hasta el bloqueo de la base de datos el 24 de noviembre de 2020. Se registraron 70 episodios de eventos adversos graves, considerados no relacionados con COVID-19, se registraron en 68 participantes: en 45 (0.3%) de 16 427 participantes del grupo de la vacuna y 23 (0.4%) de 5435 participantes del grupo placebo (apéndice págs. 5-7). Ningún evento adverso serio se consideró asociados con la vacunación, según lo confirmado por el comité independiente de seguimiento de datos (IDMC).

Debido a que hubo pocos eventos adversos graves, fue posible procesar y verificar todos los datos de los eventos adversos graves hasta el segundo bloqueo de la base de datos; sin embargo, los datos completos de los eventos adversos, que aún no han sido procesados, serán proporcionados en una publicación posterior para evitar discrepancias, con el informe final, una vez terminado el procesamiento completo de los datos.

Durante el estudio, se registraron cuatro muertes: tres (<0,1%) de 16.427 participantes en el grupo de vacuna y uno (<0,1%) de 5435 participantes en el grupo placebo. No se informaron muertes relacionadas con la vacuna. En el grupo de vacuna, una muerte se asoció con fractura de una vértebra torácica y las otras dos estaban asociadas con COVID-19 (un paciente con antecedente de enfermedad cardiovascular grave que desarrolló síntomas el día 4 después de la primera dosis y un paciente con antecedentes de comorbilidades endocrinológicas que desarrolló síntomas en el día 5 después de la primera dosis; apéndice p 12). Basado en el período de incubación de la enfermedad, ambos participantes fueron considerados ya infectado antes de ser incluidos en el estudio, a pesar de una prueba de PCR negativa. En el grupo placebo, la muerte se asoció con un ACV hemorrágico.

El estudio incluyó a 2.144 participantes mayores de 60 años (1.611 en el grupo de la vacuna y 533 en el grupo 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 placebo (apéndice p 10). Las edades máximas de los participantes fueron 87 años en el grupo de la vacuna y 84 años en el grupo del placebo. Las proporciones de participantes entre los grupos vacuna y placebo, por sexo ($p = 0.378$), incidencia de

enfermedades concomitantes ($p = 0.774$), y riesgo de infección ($p = 0.090$) fueron similares. La vacuna fue bien tolerada en estos participantes. 1.369 participantes mayores de 60 años (que recibieron dos dosis y para los cuales se verificaron los datos en el formulario de informe de caso en el momento del bloqueo de la base de datos [18 de noviembre de 2020]) se incluyeron en el análisis de seguridad. Los eventos adversos más comunes fueron enfermedades similares a la gripe en 156 (15.2%) y reacción local en 56 (5.4%) de 1029 participantes en el grupo de la vacuna y 30 (8.8%) y cuatro (1.2%) de 340 participantes en el grupo placebo (apéndice p 11). Hubo tres episodios de eventos adversos de grado 3 o peores, 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 placebo. Todos estos eventos adversos fueron resueltos. En los participantes mayores de 60 años, tres eventos adversos graves fueron informados en el grupo de vacuna: un cólico renal y una trombosis venosa profunda (ambos asociados con comorbilidades preexistentes) y un absceso en una extremidad (debido a una lesión física, y posterior infección, de la superficie de la herida de los tejidos blandos del dedo). No se encontró asociación entre eventos adversos graves y la administración de vacunas.

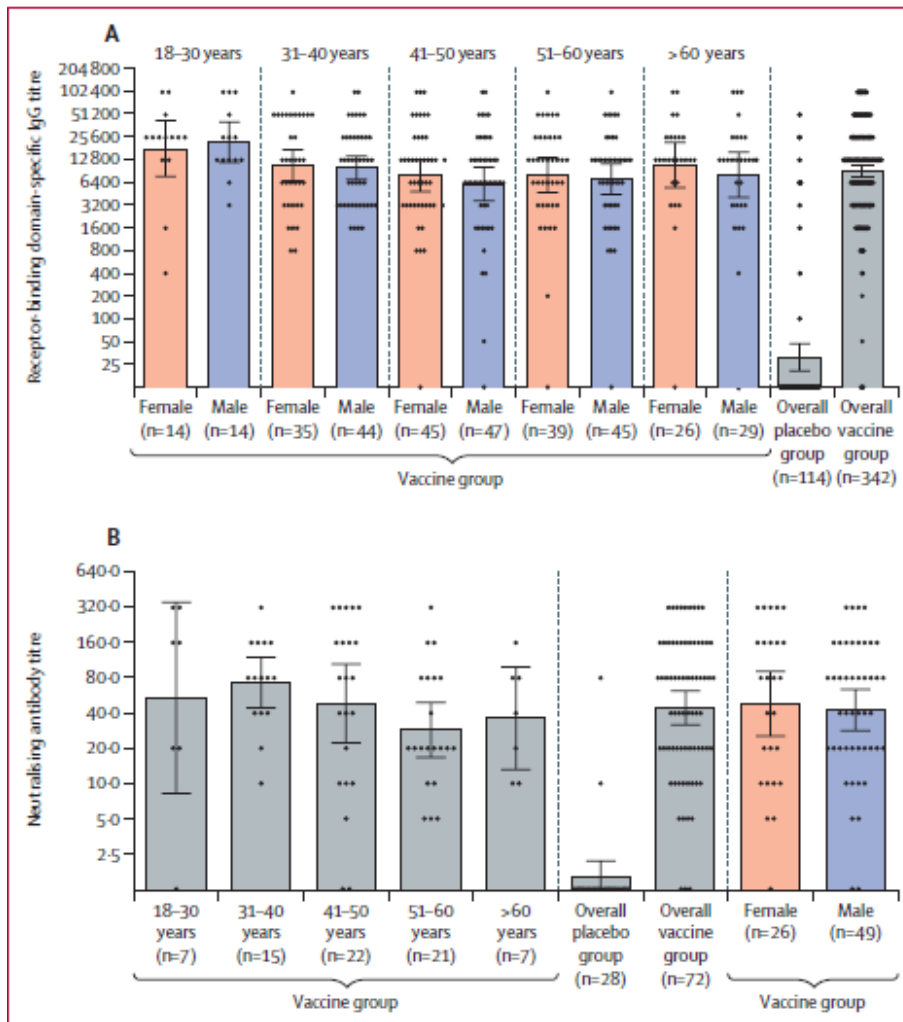


Figure 3: Humoral immune response

(A) Receptor-binding domain-specific antibodies on day 42, as measured by ELISA, in participants administered with vaccine, by age group and overall, or placebo overall. (B) Neutralising antibodies on day 42, as measured by neutralisation assay with 100 TCID₅₀, in participants administered with vaccine or placebo. Data are divided by age strata and by sex. Data of the overall vaccine group and placebo group are also presented. Dots show individual datapoints, bars show geometric mean titres, and whiskers show 95% CI. TCID₅₀=50% tissue culture infective dose.

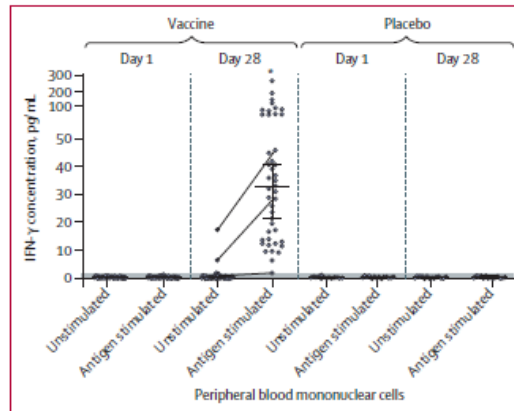


Figure 4: IFN- γ response to SARS-CoV-2 glycoprotein S of peripheral blood mononuclear cells of participants who received two doses of vaccine (n=44) or placebo (n=14). Dots show individual datapoints of intact (unstimulated) cells and cells stimulated with SARS-CoV-2 glycoprotein S (antigen stimulated). Horizontal lines show median values, whiskers show 95% CI. The threshold of detection (<2 pg/mL) is indicated with the grey shaded area. The grey lines connecting dots between unstimulated and antigen-stimulated cells show changes in IFN- γ response in some representative individuals. *p<0.0001 for day 28 antigen-stimulated cells versus day 1 antigen-stimulated cells, in the vaccine group.

Discusión

Nuestros resultados provisionales de la fase 3 del ensayo Gam-COVID-Vac muestran que la vacuna es 91.6% (95% CI 85.6–95.2) eficaz contra COVID-19 (desde el día 21 después de la primera dosis, el día de recibir la segunda dosis). Nuestros resultados también mostraron que la vacuna era un 100% (95% CI 94.4–100) eficaz contra COVID-19 grave, aunque este fue un resultado secundario, por lo que los resultados son preliminares.

La vacuna fue bien tolerada, con 45 (0.3%) de 1.427 participantes en el grupo de vacuna que informaron eventos adversos graves, todos los cuales se consideraron no relacionados con la vacuna. Según el diseño del estudio, el punto de partida para el recuento de casos de COVID-19 para la estimación de la eficacia de la vacuna, fue 21 días después de la dosis 1 (día de la administración de la dosis 2). Aunque el estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia de una dosis única, nuestro punto de partida temprano nos permite observar un posible efecto protector parcial de una sola dosis. Las curvas de incidencia acumulada de los casos de COVID-19 entre los grupos de placebo y vacuna comienzan a divergir entre 16 y 18 días después de la primera inmunización, lo que muestra el inicio temprano de un efecto parcialmente protector después una inmunización de dosis única; sin embargo, el diseño del estudio no nos permite sacar conclusiones de estas observaciones.

La vacuna indujo robustas respuestas inmunes humorales (n = 342) y celulares (n = 44) en todos los estratos de edad. En particular, hubo algunos que no respondieron en el grupo vacuna (seis de 342), posiblemente debido a la inmunosenescencia en personas mayores, características individuales de la formación de una respuesta inmune, o trastornos inmunológicos concomitantes.

17 (15%) de 114 participantes en el grupo placebo habían desarrollado anticuerpos específicos de RBD el día 42, probablemente asociados con COVID-19 asintomático; sin embargo, ninguno de estos participantes era positivo para la PCR del SARS-CoV-2, ni tampoco habían informado la aparición de síntomas respiratorios en el diario electrónico cuando fueron entrevistados como parte del seguimiento vía telemedicina.

Dada la importancia de proteger a las poblaciones en riesgo debido a la edad avanzada, evaluamos la capacidad de la vacuna para inducir una respuesta inmune y proteger contra el COVID-19, a las personas mayores de 60 años. Nuestros resultados muestran que los dos componentes de la vacuna Gam-COVID-Vac fueron capaz de inducir una respuesta humoral neutralizante del virus en participantes mayores de 60 años. Además, la eficacia de la vacuna en este grupo de participantes no difirió significativamente de la eficacia del grupo de edad de 18 a 60 años.

Las limitaciones del análisis intermedio de eficacia incluyen los tamaños de muestra pequeños 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 fueron detectados a través del autoinforme de síntomas por 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 liofilizado (que es almacenada 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 global, ha sido aprobado por el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia.

Anteriormente informamos sobre las reacciones adversas locales y sistémicas posteriores a la vacuna del Gam-COVID-Vac en una pequeña muestra de participantes.¹² En este análisis intermedio, informamos eventos adversos graves en más de 21.000 participantes (de los cuales más de 16.000 recibieron la vacuna).

Se registraron 70 episodios de eventos adversos graves en 68 participantes en los dos grupos; ninguno de esos se consideró un evento relacionado con la vacuna. Durante el estudio, se registraron cuatro muertes: tres en el grupo vacuna y una en el grupo placebo. Ninguna fue considerada relacionada con la vacuna, con confirmación por el IDMC. No se registraron eventos adversos posteriores a la vacunación, informado en cualquiera de estos participantes después de la misma.

Las dos muertes relacionadas con COVID-19 se debieron a condiciones cardiovasculares y endocrinológicas exacerbado por el COVID-19. Teniendo en cuenta la longitud del período de incubación descrito por la OMS y el Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC),^{14,15} estos dos participantes probablemente ya estaban infectados con SARS-CoV-2 en el momento de la aleatorización y vacunación. Sobre la base de las directrices de la OMS y los CDC y la revisión de los datos clínicos subyacentes, el IDMC confirmó que los participantes estaban infectados y la enfermedad había progresado antes de que desarrollaran cualquier inmunidad por la vacuna. Una descripción detallada del estado de los participantes con COVID-19 se encuentra en el apéndice (p. 12). Entre los siete participantes asignados al grupo placebo se confirmó que tenían COVID-19 dentro de los primeros 7 días después de la primera dosis, no hubo condiciones comórbidas, en contraste con el grupo de vacuna, en el que hubo tres participantes con una comorbilidad entre los 25 que se confirmó que tenían COVID-19, dentro de los primeros 7 días.

En resumen, ambas muertes relacionadas con COVID-19 están relacionadas con varios puntos principales a considerar. Primero, a pesar la prueba de PCR negativa en la selección y la ausencia de un aumento de la temperatura en el momento de la primera dosis de la administración de la vacuna, la aparición de los primeros síntomas de COVID-19 (4 a 5 días después de la primera dosis, similar al período de incubación promedio del COVID-19) testifica que los participantes habían sido infectados con SARS-CoV-2 antes o cerca del día de vacunación, lo que fue confirmado adicionalmente por el IDMC, sobre la base de las directrices y revisión de la OMS y los CDC, de los datos clínicos subyacentes. En segundo lugar, ambos participantes consumían medicamentos antiinflamatorios no esteroideos autoadministrados sin informar a los médicos, lo que interfirió con el diagnóstico y la recepción de ayuda médica en la admisión al hospital. En tercer lugar, debido a los limitados métodos diagnósticos de screening (limitaciones de exámenes y pruebas, médicos y paciente inconsciente de comorbilidades) cada participante tenía comorbilidades que solo se conocieron después de la admisión al hospital. Los participantes que no habían desarrollado inmunidad al SARS-CoV-2 (es decir, se infectaron antes vacunación o poco después de la vacunación) mostraron el curso clínico natural de COVID-19. Hicimos otro análisis de la gravedad del curso de COVID-19 en los dos grupos, lo que mostró que en las primeras 2 semanas después de la primera dosis, no hubo diferencia significativa en la severidad del curso del COVID-19 entre los grupos vacuna y el placebo. De los 15 a los 21 días después de la primera dosis, la eficacia fue del 73.6% ($p = 0.048$), y luego, desde el día 21, la eficacia fue 100% ($p < 0.0001$; apéndice p 11). Por lo tanto, en este estudio, el análisis de eficacia se realizó 21 días después de la primera dosis, porque en ese momento, se forma la respuesta inmune.

Actualmente, continúa un escrupuloso seguimiento, en particular para casos de COVID-19. Todos los datos de seguridad serán entregados al regulador para su análisis.

En este análisis intermedio, no hemos podido evaluar la duración de la protección; el tiempo medio de seguimiento fue 48 días después de la primera dosis. Aunque el estudio inscribió participantes con comorbilidades, no todos los grupos de riesgo están representados. Es necesario investigar más a fondo la vacuna en adolescentes y niños en edad

pediátrica, así como para mujeres embarazadas y lactantes. La mayoría de los participantes en nuestro ensayo eran blancos, por lo que damos la bienvenida a una mayor investigación en una cohorte más diversa.

Se han anunciado resultados provisionales sobre eficacia para varias vacunas candidatas contra el SARS-CoV-2. El estudio de seguridad y eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) proporciona un análisis de datos de cuatro ensayos controlados aleatorios en Brasil, Sudáfrica, y el Reino Unido. 11.636 participantes fueron incluidos en el análisis primario de eficacia. Entre los participantes que recibieron dos dosis estándar, la eficacia informada de la vacuna fue 62,1%, y en los participantes que recibieron una dosis baja seguida de una dosis estándar, la eficacia fue del 90,0%, resultando en una eficacia global de 70,4%.²

BNT162b2, una vacuna basada en ARNm desarrollada por Pfizer/ BioNTech, ha informado una eficacia del 95% contra COVID-19 en un ensayo multinacional, controlado con placebo, ciego al observador, fundamentalmente para demostrar eficacia.⁴ 36.523 participantes sin infección inicial se incluyeron en el análisis de eficacia principal. Ocho casos de COVID-19 con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis se observaron en el grupo de estudio y 162 casos en el grupo placebo. Había un caso de COVID-19 severo en un grupo de estudio con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis de BNT162b.^{2,4}

Un ensayo de fase 3, aleatorizado, estratificado, ciego al observador, controlado con placebo de una vacuna mRNA-1273 ha inscrito 30.000 participantes, el 25% de los cuales tienen 65 años o más. Los resultados provisionales del ensayo sugieren una eficacia del 94,1% basados en 95 casos de COVID-19 asintomático entre los participantes: 90 en el grupo placebo y cinco en el grupo de estudio.³ Los resultados de este ensayo Gam-COVID-Vac no son diferente a los reportados para las otras vacunas.

Las estrategias de vacunación deben tener en cuenta una serie de preocupaciones sobre la prioridad de acceso a las vacunas COVID-19 en varios grupos de población, la evaluación de los riesgos de los efectos adversos de la vacunación en los grupos de la población con mayor riesgo de COVID-19 grave (adultos mayores y personas con comorbilidades), la logística de las vacunas (suministro de cadena de frío), la cobertura suficiente de inmunización y la duración de la respuesta inmune protectora. Según los perfiles a los que apunta la OMS para la producción de las vacunas COVID-19,¹⁶ las características requeridas para el uso de emergencia durante un brote incluyen la eficacia de 50% como mínimo, la idoneidad para su uso en adultos mayores, un régimen máximo de dos dosis y protección durante al menos 6 meses. Se necesitan más estudios de vacunas candidatas para obtener información sobre la duración de la respuesta inmune protectora posterior a la vacunación. Sin embargo, los resultados sobre eficacia y seguridad de los candidatos a vacuna COVID-19 hasta ahora son prometedores.

Nuestro análisis intermedio de este ensayo de fase 3 de Gam-COVID-Vac ha mostrado resultados prometedores. En paralelo con la implementación de múltiples ensayos clínicos (en Rusia, Bielorrusia, Emiratos Árabes Unidos e India), la vacuna ya ha sido lanzada en Rusia para su uso por el público, principalmente en poblaciones en riesgo, trabajadores de la salud y maestros, y al 23 de enero de 2021, ya se han administrado más 2 millones de dosis de Gam-COVID-Vac al público (la farmacovigilancia y el monitoreo de la incidencia de eventos adversos raros es controlado por el Servicio Federal de Vigilancia en Cuidados de la salud).

Estamos realizando una investigación para estudiar un régimen de una sola dosis de la vacuna (el ensayo clínico fue aprobado por el Comité Regulador y de Ética el 8 de enero de 2021, número 1). Nuestro análisis intermedio de del ensayo controlado, aleatorizado, de Fase 3 de Gam-COVID-Vac en Rusia ha mostrado alta eficacia, inmunogenicidad, y un buen perfil de tolerancia en participantes de 18 o más años.

Referencias

- 1 WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Jan 22, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accessed Jan 23, 2021).
- 2 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. 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* 2021; **397**: 99–111.
- 3 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2020; published online Dec 30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- 4 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2603–15.
- 5 Zhang C, Zhou D. Adenoviral vector-based strategies against infectious disease and cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2016; **12**: 2064–74.
- 6 Wold WS, Toth K. Adenovirus vectors for gene therapy, vaccination and cancer gene therapy. *Curr Gene Ther* 2013; **13**: 421–33.
- 7 Volpers C, Kochanek S. Adenoviral vectors for gene transfer and therapy. *J Gene Med* 2004; **6** (suppl 1): S164–71.
- 8 Tatsis N, Ertl HC. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol Ther* 2004; **10**: 616–29.
- 9 Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother* 2017; **13**: 613–20.
- 10 Lu S. Heterologous prime-boost vaccination. *Curr Opin Immunol* 2009; **21**: 346–51.
- 11 Kovyrshina AV, Dolzhikova IV, Grousova DM, et al. A heterologous virus-vectored vaccine for prevention of Middle East respiratory syndrome induces long protective immune response against MERS-CoV. *Immunologiya* 2020; **41**: 135–43 (in Russian).
- 12 Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; **396**: 887–97.
- 13 Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall, 1991.
- 14 WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. July 9, 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions> (accessed Dec 1, 2020).

15 Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Updated Dec 8, 2020.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (accessed Dec 29, 2020).

16 WHO. Target product profiles for COVID-19 vaccines. April 9, 2020.
<https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines> (accessed Dec 1, 2020).