

Fases Clínicas de los estudios de la vacuna RECOMBINANTE CONTRA EL CORONAVIRUS (VECTOR DE ADENOVIRUS TIPO 5)

Dra. M Teresa Valenzuela B.
Profesor Titular
Facultad de Medicina
Universidad de los Andes

Fases de los estudios clínicos vacuna recombinante contra el coronavirus (vector de adenovirus tipo 5)

Diseño de estudio y tipo de control	Ensayo clínico de fase I de escalamiento de dosis, abierto, de un solo centro. Una nueva vacuna recombinante contra el coronavirus (vector de adenovirus tipo 5) en adultos sanos de 18 a 60 años.	Ensayo clínico fase II Ensayo clínico controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado para adulto (mayores de 18 años).	Ensayo clínico de fase III global multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de diseño adaptativo en adultos de 18 años o más.

Fase I: Estudio NCT04313127/JSVCT088

Esquema	
Grupo dosis baja LD	1 vial, 5×10^{10} pv/persona. Dosis única. 0,5 mL
Grupo dosis mediana MD	2 viales, 1×10^{11} pv/ persona, 1.0 mL. Dosis única en un brazo después de mezclar.
Grupo dosis alta HD	3 viales, $1,5 \times 10^{11}$ pv/persona, 1.0 mL y 0,5 mL (3 viales). Inyección en cada brazo respectivamente.

**Sujetos de 18 a
60 años.**

N:108

Análisis de reacciones adversas después de la vacuna

Endpoint primario: Incidencia RA postvacuna

	Dosis baja (n=36)	Dosis media (n=36)	Dosis alta (n=36)
0-7 días (%)	83,3	83,3	75,0
≥ grado 3 (%)	5,6	5,6	16,7
0-14 días (%)	83,3	83,3	75,0
≥ grado 3 (%)	5,6	5,6	16,7
0-28 días (%)	83,3	83,3	75,0
≥ grado 3 (%)	5,6	5,6	16,7

CONCLUSIONES:

- No hubo diferencia entre los grupos.
- De acuerdo al grado, se encuentran en grados 1 y 2.
- Temporalidad: ocurrieron hasta los 6 días
- La reacción adversa local mas frecuentes es dolor. Las reacciones sistémicas mas frecuentes es la fiebre, fatiga, cefalea y dolores musculares.
- EA grado 3 fueron autolimitados y se resolvieron en 72-96 hrs.

Resultados Fase I – Inmunidad humoral

Endpoints secundarios: Respuesta inmunidad humoral y celular

Rol de anticuerpos neutralizantes contra Ad5 (antes de la vacunación).

- La tasa de seroconversión, GMT, GMI de sujetos vacunados con concentración de Ad5 \leq 200 fueron significativamente mas elevados que con concentración de Ad5 \geq 200.
- Los anticuerpos neutralizantes medidos por pseudovirus contra proteína S y S-RBD (ELISA) muestran patrones similares.
- **Conclusión:** Un alto nivel de anticuerpos Ad5 puede debilitar el rol de anticuerpos neutralizantes post vacunación.

- 108 sujetos: anticuerpos Nt contra virus vivo y por pseudovirus fueron negativos.
- Los anticuerpos neutralizantes contra virus vivo post- vacunación: La tasa de seroconversión de anticuerpos Nt, GMT, GMI fueron significativamente mas altos en el día 28 comparados con el día 14.
- GMT y anticuerpos Nt: no hubo diferencias entre LD y MD pero significativamente mas baja que HD.

Resultados Fase I – Inmunidad celular

- Los niveles de respuesta IFN- γ (ELISA) al día 14, son significativamente mas altos que a los 28 días.
- No hay diferencia entre la respuesta de IFN- γ entre los grupos MD y HD, pero con diferencias significativamente mas bajas en el grupo LD.
- Los niveles de IL-2; IFN- γ TNF- α expresado por los LTCD4⁺ y CD8⁺, muestran un patrón similar a la anterior.
- La respuesta celular también se ve afectada por la presencia de anticuerpos Ad5 >200

Conclusión

- La vacuna COVID-19 vectorizada con Ad5 es segura e inmunogénica en adultos sanos.
- Las reacciones adversas mas frecuentes son: fiebre, fatiga, cefalea, dolores musculares y aparecen entre 0- 7 días post vacunación.
- Los eventos adversos reportados son similares a los generados por otras vacunas cuya plataforma fue el vector Ad5, por ejemplo para Ébola.

Fase II

Esquema	
Grupo Placebo	2 viales, 0pv/persona. Dosis única.
Grupo dosis baja	1 vial, 5×10^{10} pv/persona. Dosis única
Grupo dosis mediana	2 viales, 1×10^{11} pv/persona, 1.0mL. Dosis única en un brazo después de mezclar.

Sujetos de 18 años y más.

N:508

Fase III

	Esquema
Grupo placebo	Recibe una inyección de una solución que contiene los mismos compuestos excepto el antígeno de la vacuna.
	1 jeringa, 5×10^{10} pv/persona. Dosis única.
Grupo estudio	Una dosis adicional en todos o en algunas cohortes de edades basados en nuevos datos que provengan de los estudios clínicos fase I/II.

Sujetos de 18 años y más

N: 40.000 – 54.000

Fase III : Estudio clínico multicéntrico

Cohorte	Tamaño muestral total	Pakistán	México	Chile	Argentina	Rusia
Total	40.000 – 54.000	18.000	15.000	5.000	8.000	8.000
Eficacia tradicional	37.000 – 51.000	17.400	13.950	4.650	7.370	7.630
Seguridad y eficacia ampliada	2400	500	800	300	480	320
Eficacia extendida seguridad-inmunogenicidad	400	50	150	50	100	50
Eficacia y Seguridad extendida e inmunogenicidad	200	50	100	0	50	0

Tamaño Muestra esperada para cada sitio

Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, evalúa eficacia, seguridad e inmunogenicidad de vacuna recombinante contra Coronavirus, adultos de 18 años o más.

Dosis: 5×10^{10} pv ($\geq 4 \times 10^{10}$ pv)

Estudio Fase III

Hipótesis del estudio:

La eficacia se concluirá si el límite inferior 95%, ajustado por seguimiento secuencial del intervalo de confianza de la eficacia de la vacuna (VE) supera el 30%, de acuerdo con el mínimo requisito indicado en el Perfil de producto objetivo de la OMS.

- **Hipótesis nula (H0):** Límite inferior del IC del 95% de $VE \leq 30\%$
- **Hipótesis alternativa (H1):** Límite inferior del IC del 95% de $VE > 30\%$.

Objetivo: Prevención de infecciones confirmadas virológicamente, PCR+, COVID-19 que se presenta entre 28 ds post-vacuna-52 semanas.

- Grupo experimental y control cumplen con la homogeneidad.
- Validez interna y externa.
- Principios éticos.

Análisis estadístico para eficacia de la vacuna:

Análisis del tiempo transcurrido hasta el evento mediante “modelo de riesgos proporcionales de Cox, con la prueba de rango logarítmico utilizada para probar la hipótesis de la eficacia de la vacuna”.

Eficacia vacunación:

Sujetos	Vacunados	Placebo
Aleatorizados	17.320	17.322
Sujetos con una dosis	17.176	17.193
Razón primaria para el retiro precoz (SAE)	4 (3,2%)	2 (1,7%)

Número de casos COVID-19 en > 55 años y ≤ 55 años					
Grupo Edad	Placebo		Ad5-nCoV		Total
	N	%	N	%	N
≤ 55 años	60	75,0	20	25,0	80
> 55 años	15	71,4	6	28,6	21

Eficacia vacuna: Casos COVID-19 confirmados por PCR (28 días – 52 semanas)

Muestra	N° total casos	N° casos vacunados	Sujetos vacunados	N° casos placebo	N° sujetos placebo	EV (%)	LCL 98,7%	LCL 95%	P-value
17.944	101	26	9.011	75	8.983	65,7	39,5	46,4	0,0009

UCL 98,74% = 80,6
UCL 95,0% = 78,0

Conclusiones

- Los estudios clínicos cumplieron con los estándares éticos.
- La vacuna es tolerable e inmunogénica 28 días después de la vacunación.
- En cuanto a eficacia se rechaza la Hipótesis Nula, los LI superan los mínimos estipulados por la OMS.
- La estimación puntual de la eficacia de la vacuna de Ad5-nCoV fue del 65,7%, superior al requisito mínimo del 50% indicado en el Perfil de producto objetivo de la OMS. El límite más bajo del IC intervalo del 98,74% fue del 39,5%, que es superior al requisito mínimo en el nivel inferior del 30%.

Fases Clínicas de los estudios de la vacuna
RECOMBINANTE CONTRA EL CORONAVIRUS
(VECTOR DE ADENOVIRUS TIPO 5)