



# Seguridad y eficacia de una vacuna COVID-19 heteróloga prime-boost heteróloga basada en vectores rAd26 y rAd5: un análisis intermedio 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 Dzhurullaeva, Anna V Kovyrshina, Nadezhda L Lubenets, Daria MGrousova, Alina S Erokhova, Andrei Grousova, Alina S Erokhova, Andrei Gaya Polkhaeva, Ilhalava, Fatima B Esmagambetov, Irina A Favorskaya, Denis I Zrelkin, Daria V Voronina, Dmitry N Shcherbinin, Alexander S Semikhin, Yana V Simakova, Elizaveta ATokarskaya, Daria A Egorova, Maksim M Shmarov, Natalia ANikitenko, Vladimir AGShmarov, Sergeevich Aikitenko, Vladimir Zushchinuki Vaya, Sergeev Simakova, Boris S Naroditsky, Alexander L Gintsburg y el Grupo de prueba de vacunas Gam-COVID-Vac †

## Resumen

**Antecedentes** Una vacuna basada en adenovirus recombinante heterólogo (rAd), Gam-COVID-Vac (Sputnik V), mostró un buen perfil de seguridad e indujo fuertes respuestas inmunes humorales y celulares en los participantes de los ensayos clínicos de fase 1/2. Aquí, informamos los resultados preliminares sobre la eficacia y seguridad de Gam-COVID-Vac 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 en Moscú, Rusia. Se incluyeron participantes de al menos 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. 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 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. Glucoproteína S. del SARS-CoV-2. El resultado primario 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: el resultado primario se evaluó en los participantes que habían recibido dos dosis de vacuna o placebo, los eventos adversos graves se evaluaron en todos los participantes que habían recibido al menos una dosis en el momento del bloqueo de la base de datos y los efectos adversos raros Los eventos se evaluaron en todos los participantes que habían recibido dos dosis y para quienes se verificaron todos los datos disponibles en el formulario de informe de casos en el momento del bloqueo de la base de datos. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04530396). Se evaluaron los 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 se evaluaron 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 casos en el momento del bloqueo de la base de datos. El ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04530396). Se evaluaron los eventos adversos graves en todos los

**Recomendaciones** Entre el 7 de septiembre y el 24 de noviembre de 2020, 21977 adultos fueron asignados al azar al grupo de vacuna (n = 16501) o al grupo de placebo (n = 5476). 19866 recibió dos dosis de vacuna o placebo y se incluyeron en el análisis de resultado primario. Desde 21 días después de la primera dosis de la vacuna (el día de la dosis 2), se confirmó que 16 (0,1%) de 14964 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). La mayoría de los eventos adversos notificados fueron de grado 1 (7485 [94 · 0%] de 7966 eventos totales). 45 (0,3%) de 16427 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. Se informaron cuatro muertes durante el estudio (tres <

**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.

**Fondos** Departamento de Salud de la ciudad de Moscú, Fondo Ruso de Inversión Directa, Sberbank y RUSAL.

**Derechos de autor** © 2021 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

## 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 con licencia provisional contra COVID-19, y los esfuerzos mundiales se centran en desarrollar vacunas seguras y eficaces para la prevención de COVID-19. Según el panorama preliminar de la OMS de las vacunas candidatas COVID-19, 64 candidatos

se encuentran en evaluación clínica (incluidos 13 en la fase 3) y 173 en análisis preclínicos. Las vacunas candidatas de fase 3 incluyen una variedad de plataformas de vacunas: vacunas vectoriales (Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología de Gamaleya [NRCEM; este estudio], Universidad de Oxford / AstraZeneca, CanSino Biological Inc / Beijing Institute of Biotechnology, y Janssen Pharmaceutical Companies), vacunas basadas en ARNm

Publicado En línea  
2 de febrero de 2021  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)

Ver Online / Comentar  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00191-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00191-4)

\* Contribuido igualmente

† Los miembros del grupo de prueba se enumeran en el apéndice

Presupuesto estatal federal  
Institución "Investigación Nacional  
Centro de Epidemiología y  
Microbiología que lleva el nombre  
Académico honorario NF  
Gamaleya" del Ministerio de Salud  
de la  
Federación de Rusia, Moscú,  
Rusia (DY Logunov DSc,  
IV Doctorado en Dolzhikova,

Se evaluaron los eventos adversos graves en todos los

AI Tukhvatulin PhD,  
OV Zubkova PhD,  
COMO Dzhurullaeva MSc,  
AV Kovyrshina MSc,  
NL Lubenets MSc,  
DMGrousova MSc,  
COMO Erokhova MSc,  
AG Botikov MSc,  
FM Izhaeva MSc, O Popova MSc,  
TAOzharovskaya MSc,  
IB Esmagambetov PhD,  
IA Favorskaya PhD, DI  
Zrelkin MSc,  
DV Voronina MSc,  
DN Shcherbinin PhD,  
AS Semikhin PhD, YV  
Simakova MSc,  
E ATokarskaya PhD,  
DA Egorova PhD,  
MM Shmarov DSc,  
NA Nikitenko PhD,  
PhD de VAGushchin,  
Profesor BS Naroditsky DSc,

Prof AL Gintsburg DSc); Estado Federal  
Autónomo Educativo  
Institución de educación superior I  
MSechenov First Moscú  
Universidad Estatal Médica del  
Ministerio de Salud de la Federación de  
Rusia (Sechenov  
Universidad), Moscú, Rusia  
(EA Smolyarchuk PhD,

Profesor AL Gintsburg), Amistad de los  
 Pueblos Universidad de Rusia  
 (Universidad RUDN), Moscú,  
 Rusia ( SK Zyryanov DSc);  
 48 Instituto Central de Investigaciones del  
 Ministerio de Defensa de la Federación  
 de Rusia, Moscú,  
 Rusia ( SV Borisevich DSc)  
 Correspondencia a:  
 Dr. Denis Logunov, Estado federal  
 Institución presupuestaria "Nacional  
 Centro de Investigación para  
 Epidemiología y Microbiología  
 nombrado en honor a Honorary  
 Académico NF Gamaleya "del  
 Ministerio de Salud de la  
 Federación Rusa,  
 Moscú 123098, Rusia  
 idenisy@gmail.com  
 Ver En línea para el apéndice  
 Para el **WHOCOVID-19**  
 tablero ver [https:// covid19.  
 quien.int](https://covid19.quien.int)

**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 una eficacia reportada del 70,4% y dos vacunas basadas en ARN: BNT162b2, ( Pfizer / BioNTech) con una eficacia informada del 95%, y mRNA-1273 (Moderna / NIAID), con una eficacia informada del 94,1%. Anteriormente, publicamos resultados de seguridad e inmunogenicidad de Gam-COVID-Vac en ensayos clínicos de fase 1/2.

**Valor agregado de este estudio**

Presentamos los resultados de eficacia interim/clínica de la vacuna COVID-19 basada en vectores rAd26 y rAd5 Gam-COVID-Vac en un multicéntrico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo. ensayo de fase 3 en Moscú, Rusia, con 21862 participantes.

Describimos los primeros resultados de inmunogenicidad del ensayo, incluidos los títulos de IgG específicos del dominio de unión al receptor, los títulos de anticuerpos neutralizantes del virus y la respuesta de IFN-γ. El régimen de vacunación heterólogo primeboost proporciona respuestas inmunitarias humorales y celulares robustas, con una eficacia del 91,6% (IC del 95%: 85,6-95,2) contra COVID-19. La vacuna se almacena y distribuye a -18 ° C, pero el almacenamiento a 2-8 ° C, un perfil de temperatura favorable para la distribución mundial, 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 las diversas demandas de 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.

(Moderna / Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas y BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer<sup>41</sup>), vacunas inactivadas (SinoVac, Instituto de Productos Biológicos de Wuhan / Sinopharm, Instituto de Productos Biológicos de Beijing / Sinopharm y Bharat Biotech) y nanopartículas de proteínas recombinantes con adyuvante (Novavax). La seguridad de las vacunas de vectores adenovirales se ha estudiado ampliamente y en la práctica clínica se utilizan fármacos terapéuticos basados en vectores adenovirales.<sup>42-44</sup> Se sabe que los antígenos administrados por vectores adenovirales inducen inmunidad tanto celular como humoral después de una única inmunización, lo que permite su uso como herramienta de profilaxis de emergencia en una pandemia. Además, el uso de dos inmunizaciones proporciona una respuesta inmune duradera y duradera.<sup>45</sup> Estas características hacen que las vacunas recombinantes basadas en adenovirus de replicación deficiente (rAd) sean candidatas adecuadas para los perfiles de productos objetivo 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 inmunidad protectora. Aunque los vectores adenovirales podrían inducir respuestas inmunes contra los componentes del vector y atenuar las respuestas inducidas por antígenos, la vacunación heteróloga de refuerzo con cebado con dos vectores diferentes permite minimizar este efecto.<sup>46-48</sup> Por lo tanto, el enfoque más eficaz para generar una respuesta inmune potente y duradera que no depende de la presencia de una respuesta inmune preexistente al vector es el enfoque de vacunación heteróloga primeboost. Usamos este enfoque al desarrollar una vacuna para la prevención de COVID-19, Gam-COVID-Vac es una vacuna de vector combinada, basada en rAd tipo 26 (rAd26) y rAd tipo 5 (rAd5), ambos portadores del gen de la glucoproteína S de longitud completa del 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 del

La vacuna se completó en agosto de 2020.<sup>49</sup> Los resultados mostraron que la vacuna fue bien tolerada y altamente inmunogénica en participantes sanos. Como resultado, la vacuna candidata fue aprobada provisionalmente en Rusia de acuerdo con la legislación nacional. Dicho registro permite utilizar la vacuna en grupos de alto riesgo, con farmacovigilancia mejorada, mientras se realiza un estudio de eficacia poscomercialización. A continuación, presentamos los resultados preliminares de eficacia y seguridad de un estudio multicéntrico de fase 3 utilizando Gam-COVID-Vac en adultos, con un subanálisis de adultos mayores de 60 años.

**Métodos**

**Diseño del estudio y participantes**

Este es un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico para evaluar la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna de vector combinado Gam-COVID-Vac contra el COVID-19 inducido por SARS-CoV-2 en adultos, realizado en 25 hospitales y políclínicos en Moscú, Rusia (apéndice págs. 14-15). Solo se aprobó la participación de los sitios acreditados por el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia para la realización de investigaciones clínicas. El protocolo del ensayo fue revisado y aprobado por las autoridades competentes apropiadas, incluido el Departamento de Regulación del Estado para la Circulación de Medicamentos del Ministerio de Salud de la Federación de Rusia (número de aprobación 450 del 25 de agosto de 2020), el Comité de Ética Independiente de la ciudad de Moscú y el comités de ética 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, la divulgación comunitaria y los esfuerzos de reclutamiento por parte de los sitios clínicos aprobados para lograr un alto nivel de participación en el estudio. El estudio involucró a todos los que firmaron el consentimiento informado y pasaron la evaluación.

Para el **MoscúGobierno**  
 plataforma online ver [https://  
 www.mos.ru/](https://www.mos.ru/)

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 negativos y pruebas de PCR de SARS-CoV-2; sin antecedentes de COVID-19; ningún contacto con nadie con COVID-19 en los 14 días anteriores; consentimiento para utilizar métodos anticonceptivos eficaces; prueba de embarazo en orina negativa (para mujeres en edad fértil); pruebas de drogas y alcohol negativas en la visita de selección; sin antecedentes de reacciones inducidas por vacunas; y ninguna enfermedad infecciosa o respiratoria aguda en los 14 días anteriores a la inscripción.

Los criterios de exclusión fueron cualquier vacunación en los 30 días anteriores a la inscripción; esteroides o inmunoglobulinas en los 30 días anteriores a 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 antes de la inscripción; forma activa de una enfermedad causada por VIH, sífilis o hepatitis B o C; anorexia o deficiencia de proteínas; tatuajes grandes en el lugar de la inyección; historial de adicción al alcohol o las drogas; participación en cualquier otro ensayo clínico; el personal del centro de estudios u otros empleados directamente involucrados en el ensayo o sus familias; o cualquier otra afección que el médico del estudio considere un problema. Todos los participantes proporcionaron un consentimiento informado firmado para ser incluidos en la base de datos para participar 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 mediante la asignación al azar estratificada (tamaño de bloque 4) del sistema interactivo de respuesta web (IWRS) en una proporción de 3: 1 al grupo de vacuna o al grupo de placebo. A los participantes del estudio se les asignaron números únicos de asignación al azar que permanecieron sin cambios durante todo el estudio. El estadístico generó una secuencia, según la cual se etiquetó el medicamento. El fármaco y el placebo eran aparentemente indistinguibles (empaquete, etiqueta y contenido). Los investigadores, los participantes y todo el personal del estudio fueron enmascarados a la asignación de grupo.

#### Procedimientos

Todos los participantes que dieron su consentimiento para participar asistieron a una visita de selección para un 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 recolección de características de inmunogenicidad basales. A todos los voluntarios se les realizaron análisis de orina para detectar drogas y alcohol y a las mujeres se les realizaron pruebas de embarazo. También se realizaron pruebas de PCR con hisopo de SARS-CoV-2 en la detección por parte del laboratorio central de Moscú para excluir

participantes con COVID-19. En el cribado, la información sobre la presencia de enfermedades concomitantes y el grupo de riesgo de infección por SARS-CoV-2 se ingresó en los formularios de notificación de casos de los participantes. Alto riesgo denota a aquellos cuyo trabajo implica la interacción con pacientes con un diagnóstico confirmado de COVID-19; riesgo medio son aquellos que tienen contacto profesional con un gran número de personas, como médicos generales, trabajadores sociales y dependientes; y riesgo general denota aquellos sin riesgos adicionales asociados con sus actividades profesionales. 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 planificó una visita de selección y cinco visitas in situ a un centro clínico durante el transcurso del ensayo. La vacuna comprende dos componentes del vector, rAd26-S y rAd5-S. Una dosis completa de la vacuna fue  $10^{11}$  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, preparados para igualar el volumen de la vacuna. La vacuna y el placebo fueron desarrollados, fabricados y almacenados por Gamaleya NRCEM (Moscú, Rusia) de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación. La vacuna y el placebo se utilizaron en forma líquida (congelada). Las composiciones de la vacuna y el placebo se describen en el apéndice (p 1). La vacuna (primera dosis de rAd26, segunda dosis de rAd5) o el placebo se administraron por vía intramuscular en el músculo deltoides con un intervalo de 21 días entre las dosis. El placebo consiste en la composición del tampón de la vacuna, pero sin los adenovirus recombinantes, preparados para igualar el volumen de la vacuna. La vacuna y el placebo fueron desarrollados, fabricados y almacenados por Gamaleya NRCEM (Moscú, Rusia) de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación. La vacuna y el placebo se utilizaron en forma líquida (congelada). Las composiciones de la vacuna y el placebo se describen en el apéndice (p 1). La vacuna (primera dosis de rAd26, segunda dosis de rAd5) o el placebo se administraron por vía intramuscular en el músculo deltoides con un intervalo de 21 días entre las dosis. El placebo consiste en la composición del tampón de la vacuna, pero sin los adenovirus recombinantes, preparados para igualar el volumen de la vacuna. La vacuna

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 y fue remitido al personal médico para el tratamiento de COVID-19. Los participantes sin signos de infección respiratoria fueron vacunados antes de recibir los resultados de la PCR. En el caso de un resultado positivo de la prueba de PCR, los participantes se clasificaron como asintomáticos y no se contaron como casos de COVID-19 en el análisis de eficacia, según el protocolo. Durante el ensayo, además de la visita de selección y el día de la segunda dosis, no se realizaron pruebas de PCR adicionales, excepto cuando los participantes informaron síntomas de COVID-19.

El patrocinador organizó algunas visitas de observación adicionales de forma remota como consultas de telemedicina. Se alentó a los participantes a realizar consultas de telemedicina no programadas para quejas o preguntas sobre los procedimientos del estudio. Todos los participantes recibieron contactos con el equipo del estudio al firmar el consentimiento informado y se les indicó que se comunicaran con el equipo según fuera necesario, pero

principalmente para informar cualquier signo o síntoma que pueda ser indicativo de un evento adverso. A todos los participantes también se les ofreció la instalación de diarios electrónicos en sus teléfonos inteligentes para monitorear su estado de salud. La información de los participantes que optaron por no utilizar los diarios electrónicos fue recopilada por el personal del sitio mediante tecnología de teleconsulta. Los investigadores del sitio ingresaron los datos recopilados de estas consultas de telemedicina directamente en el registro médico del participante.

Una plataforma de historia clínica electrónica (HCE) para toda la ciudad: el Sistema Unificado de Información Médica y Analítica (UMIAS) está en funcionamiento en Moscú. El UMIAS EHR es un

registro médico electrónico controlado utilizado por todas las instituciones de atención médica de Moscú para la prestación de atención a los residentes de Moscú. Las HCE de los participantes del ensayo se actualizaron para indicar su participación en el ensayo y se utilizaron como fuente para la captura de datos electrónicos y la verificación de datos de origen por parte de los monitores de las organizaciones de investigación por contrato. Además de las visitas y teleconsultas definidas por el protocolo, los investigadores principales y los equipos de estudio pudieron rastrear el estado del paciente a través de esta plataforma de HCE en toda la ciudad, incluida la posible admisión hospitalaria y el uso de servicios ambulatorios. Los diarios electrónicos de los participantes que aceptaron utilizar los diarios electrónicos también se integraron en el UMIAS EHR. Para aquellos participantes que optaron por no usar diarios electrónicos, los datos sobre el estado de los participantes fueron recopilados por el personal del sitio a través de teleconsultas y los investigadores del sitio los ingresaron en el EHR. Todos los eventos adversos fueron seguidos por un investigador clínico hasta su resolución y fueron revisados por la junta de monitoreo y seguridad de datos y verificados por el monitor del ensayo. Cuando se sospechó COVID-19, los participantes fueron evaluados de acuerdo con los protocolos de diagnóstico de COVID-19, incluida la prueba de PCR en un laboratorio central en 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 encuentra en el apéndice (p 2). Cuando se sospechó COVID-19, los participantes fueron evaluados de acuerdo con los protocolos de diagnóstico de COVID-19, incluida la prueba de PCR en un laboratorio central en 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 encuentra en el apéndice (p 2). Cuando se sospechó COVID-19, los participantes fueron evaluados de acuerdo con los protocolos de diagnóstico de COVID-19, incluida la prueba de PCR en un laboratorio central en Moscú. La gravedad de

El estudio fue organizado y supervisado por la sucursal de Moscú de la organización de investigación por contrato holandesa Crocus Medical. La gestión de datos se realiza a través del sistema DM 365 MainEDC (desarrollado por Data Management 365), una potente plataforma basada en la nube integrada para comprender las funciones de recopilación de datos, técnicas avanzadas de aleatorización, control total sobre el suministro y dispensación de medicamentos y diarios electrónicos de los pacientes. (captura de datos electrónicos, IWRS, suministro de medicamentos y resultados electrónicos informados por el paciente). El sistema cumple con todas las regulaciones internacionales aplicables, incluido el Código de Regulaciones Federales Título 21 Parte 11, Buenas Prácticas Clínicas, Buenas Prácticas de Fabricación Automatizada 5, Portabilidad y Responsabilidad de Seguros de Salud y Regulación General de Protección de Datos.

El muestreo de sangre se realizó el día de la vacunación inmediatamente antes de la administración del fármaco del estudio. El muestreo 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 del biomaterial al laboratorio central donde se realizó el procesamiento primario de la sangre (recolección de sueros, alícuotas y congelación).

Para el DM365 MainEDC system  
consulte [https:// datamanagement365.com / services /](https://datamanagement365.com/services/)

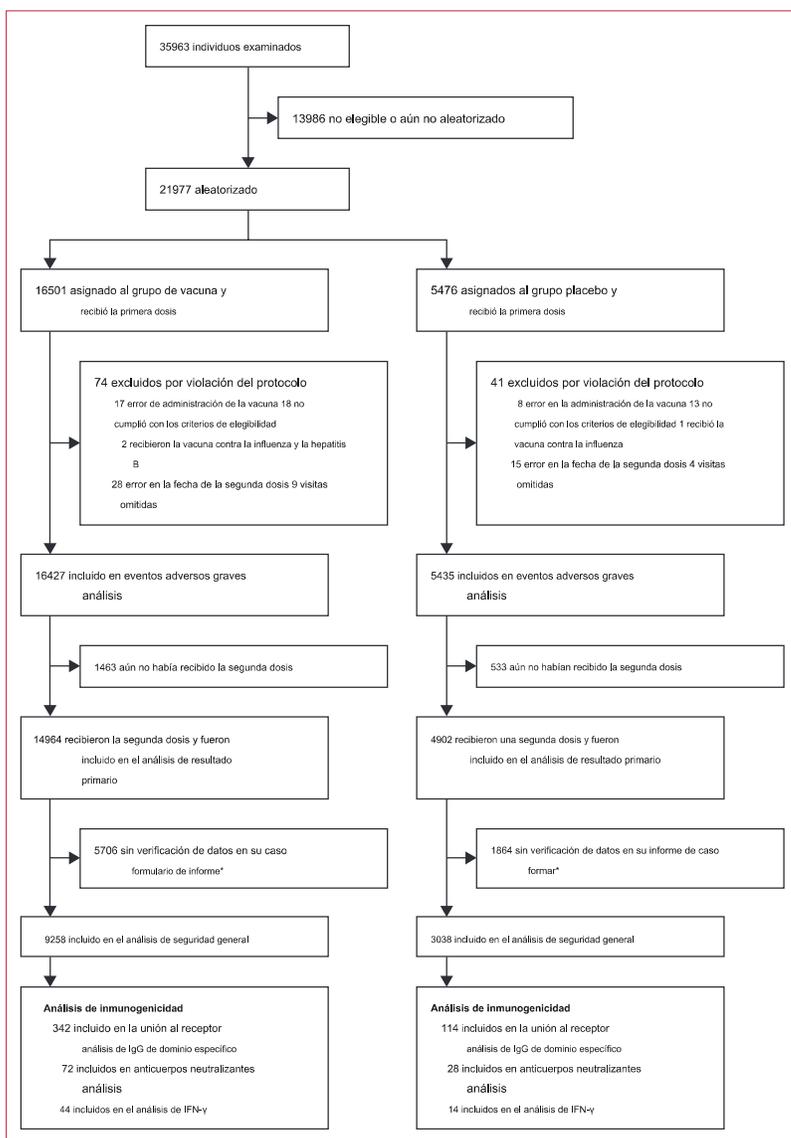


Figura 1: Perfil de prueba

\* En el momento en que se bloqueó la base de datos, los datos sobre eventos adversos en el formulario de informe de caso aún no se habían verificado en estos participantes; El procedimiento de verificación de datos se puede realizar con un ligero retraso, por lo que los participantes cuyos datos no fueron verificados no fueron incluidos en este análisis.

Se planea tomar muestras de sangre para el análisis de IgG específica de antígeno de hasta 9520 participantes del ensayo antes de completarlo.

La inmunogenicidad se analizó como se describió anteriormente.<sup>10</sup>

En resumen, se analizó la respuesta inmune humoral específica de antígeno el día de la primera vacunación y el día 42. El título de anticuerpos específicos de glicoproteína en suero se determinó mediante ELISA. Para probar IgG anti-SARS-CoV-2, utilizamos un ELISA que se desarrolló en Gamaleya NRCM y se registró para uso clínico en Rusia (P3H 2020/10393 2020-05-18). El ELISA mide las IgG específicas del dominio de unión al receptor (RBD) de la glicoproteína S del SARS-CoV-2. El título de anticuerpos neutralizantes se midió el día de la primera vacunación y el día 42 mediante un ensayo de microneutralización utilizando el 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% (TCID<sub>50</sub> de 100. La tasa de seroconversión se calculó 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 mediada por células se midió el día de la primera vacunación y el día 28 mediante la cuantificación de la secreción de IFN-γ tras la reestimulación del antígeno en cultivo de células mononucleares de sangre periférica.

## Resultados

El resultado primario fue la proporción de participantes con COVID-19 confirmado por PCR desde el día 21 después de recibir la primera dosis. Los resultados secundarios fueron la gravedad de 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 los títulos); cambios en el nivel de inmunidad celular específica de antígeno (aumento de la respuesta inmune mediada por células al antígeno); e incidencia y gravedad de eventos adversos. Los eventos adversos graves se diagnosticaron sobre la base del evento que requirió ingreso hospitalario. Aquí, informamos los resultados preliminares sobre la medida de resultado primaria, la incidencia y la gravedad de los eventos adversos, la inmunogenicidad y la seguridad.

## análisis estadístico

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

En este estudio, el criterio de valoración principal es la proporción de participantes sin COVID-19 confirmada por pruebas de laboratorio durante el estudio. La frecuencia de COVID-19 en la población general, y por lo tanto la frecuencia esperada en nuestro grupo de placebo, es de 20 personas por 1000 o 2 · 0%. El estudio tiene como objetivo mostrar que la proporción de participantes con COVID-19 será 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

O no debe exceder 0 · 67. El valor esperado del efecto es aproximadamente 0 · 500 (OR para la hipótesis alternativa de 0 · 500). Con una población de estudio planificada de 40000 participantes y una asignación al azar de la vacuna 3: 1 al placebo, el poder del estudio será del 85%, con un nivel de significación estadística unilateral de 0 · 025.

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

	Vacuna (n = 14964)	Placebo (n = 4902)
Sexo		
Hembra	5821 (38 · 9%)	1887 (38 · 5%)
Masculino	9143 (61 · 1%)	3015 (61 · 5%)
Carrera		
Blanco	14741 (98 · 5%)	4830 (98 · 5%)
asiático	217 (1 · 5%)	69 (1 · 4%)
Otro*	6 (<0 · 1%)	3 (<0 · 1%)
Grupo de edad, años		
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%)
Años de edad	45 · 3 (12 · 0)	45 · 3 (11 · 9)
Peso corporal, kg	81 · 3 (17 · 5)	81 · 6 (17 · 7)
Altura (cm)	173 · 1 (9 · 1)	173 · 3 (9 · 0)
Índice de masa corporal, kg / m <sup>2</sup>	26 · 75 (4 · 56)	26 · 75 (4 · 55)
Enfermedades concomitantes (diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica, obesidad) †	3687/14944 (24 · 7%)	1235/4892 (25 · 2%)
Riesgo de infección en voluntarios † ‡		
Alto	65/14567 (0 · 4%)	23/4778 (0 · 5%)
Medio	3853/14567 (26 · 5%)	1280/4778 (26 · 8%)
General	10649/14567 (73 · 1%)	3475/4778 (72 · 7%)

Los datos son n (%) y media (DE). \* Incluye negros o afroamericanos, nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, o indefinidos. † El denominador muestra el número de participantes para los que estos datos estaban disponibles. ‡ Riesgo alto denota aquellos cuyo trabajo implica la interacción con pacientes con un diagnóstico confirmado de COVID-19; riesgo medio son aquellos que tienen contacto profesional con un gran número de personas, como médicos generales, trabajadores sociales y dependientes; y riesgo general denota aquellos sin riesgos adicionales asociados con sus actividades profesionales.

**Tabla 1: Características iniciales de los participantes que recibieron dos dosis del tratamiento asignado y se incluyeron en el análisis de resultado primario**

La OR y el IC del 95% se calcularon de acuerdo con los métodos descritos anteriormente. El criterio de valoración principal se calculó mediante 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 participantes no vacunados con COVID-19 y d es el número de participantes no vacunados sin COVID-19.

Los OR y los IC del 95% se obtuvieron mediante el método de Baptista-Pike, los valores de p se obtuvieron mediante la prueba de  $\chi^2$  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. Los eventos adversos se presentaron por grupo, sistema de órganos y clases, y término preferido. La normalidad de la distribución de los datos se evaluó con la prueba de d'Agostino-Pearson en el análisis de datos cuantitativos (análisis de inmunogenicidad). En el análisis de inmunogenicidad (análisis de datos paramétricos) en el caso en que se compararon dos grupos de datos, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney (p. Ej., El grupo de vacuna vs

grupo placebo o hombres vs mujeres) para muestras no apareadas y la prueba de rango con signo de Wilcoxon para muestras apareadas (por ejemplo, datos de respuesta celular en días antes y después de la vacunación). Al comparar varios grupos de datos

(por ejemplo, estratos de edad), se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Para comparar los indicadores de frecuencia entre grupos se utilizó la prueba de la  $\chi^2$  y, en caso necesario, la prueba exacta de Fisher (si la frecuencia esperada en alguna de las celdas era <5).

El análisis de resultado primario incluyó a todos los participantes que habían recibido al menos dos dosis en el momento del bloqueo de la base de datos y siguieron el protocolo sin infracciones. 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. 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 de casos 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. Este ensayo está registrado en ClinicalTrials.gov (NCT04530396).

**Papel de la fuente de financiación**

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

**Resultados**

Entre el 7 de septiembre y el 24 de noviembre de 2020, 21977 adultos fueron elegibles y fueron asignados al azar para recibir placebo (n = 5476) o vacuna (n = 16501; figura 1).

El primer bloqueo de la base de datos fue el 18 de noviembre de 2020, cuando se informaron 20 casos de COVID-19. El análisis de seguridad provisional (análisis de eventos adversos raros) se realizó con datos hasta el primer bloqueo de la base de datos. Dado que hubo un aumento en la incidencia de COVID-19 en Moscú durante noviembre, el segundo bloqueo de la base de datos se realizó el 24 de noviembre de 2020, cuando se informaron 78 casos de COVID-19. Los datos para el análisis de eficacia provisional y el análisis de eventos adversos graves se presentan hasta el segundo bloqueo de la base de datos.

74 participantes del grupo de vacuna y 41 del grupo de placebo fueron excluidos de los análisis (figura 1). Este análisis preliminar incluyó a 16427 participantes en el grupo de la vacuna y 5435 en el grupo de placebo, quienes recibieron al menos una dosis y continuaron participando en el ensayo. 14964 en el grupo de vacuna y 4902 en el grupo de placebo habían recibido dos dosis en el momento del bloqueo de la base de datos (24 de noviembre de 2020) y se incluyeron en el análisis de resultado primario (tabla 1). La mediana de tiempo 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 de 45 · 3 años (DE 11 · 9) en el grupo de placebo; la distribución por sexo (p = 0 · 619), la incidencia de enfermedades concomitantes (p = 0 · 420),

Desde 21 días después de la primera dosis de vacuna (el día de la dosis 2), se confirmaron 16 casos de COVID-19 en el grupo de vacuna (de 14964 participantes; 0,1%) y se confirmaron 62 casos en el grupo de placebo (de 4902 participantes; 1 · 3%); La eficacia de la vacuna fue del 91,6% (IC del 95%

	Total casos	Grupo de vacuna	Grupo placebo	Eficacia de la vacuna (IC del 95%)	valor p
<b>Primera aparición de COVID-19 desde 21 días después de la dosis 1 (día de la dosis 2) *</b>					
En general	78	16/14964 (0 · 1%)	62/4902 (1 · 3%)	91 · 6% (85 · 6-95 · 2)	<0 · 0001
Grupo de edad (años)					
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
Sexo					
Hembra	32	9/5821 (0 · 2%)	23/1887 (1 · 2%)	87 · 5% (73 · 4-94 · 2)	<0 · 0001
Masculino	46	7/9143 (0 · 1%)	39/3015 (1 · 3%)	94 · 2% (87 · 2-97 · 4)	<0 · 0001
Moderada o severa casos	20	0/14964	20/4902 (0 · 4%)	100% (94 · 4-100 · 0)	<0 · 0001
<b>Primera aparición de COVID-19 después de la dosis 1 †</b>					
En cualquier momento después de la dosis 1	79	16/427 (0 · 5%)	96/5435 (1 · 8%)	73 · 1% (63 · 7-80 · 1)	<0 · 0001
A partir de 14 días después dosis 1	109	30/14999 (0 · 2%)	79/4950 (1 · 6%)	87 · 6% (81 · 1-91 · 8)	<0 · 0001
<b>Primera aparición de COVID-19 después de la dosis 2 (28 días después de la dosis 1) *</b>					
Todos	60	13/14094 (0 · 1%)	47/4601 (1 · 0%)	91 · 1% (83 · 8-95 · 1)	<0 · 0001

Los datos son n / N (%), a menos que se indique lo contrario. \* Incluye a los que recibieron ambas dosis. † Incluye participantes que recibieron al menos una dosis.

**Tabla 2: Resultados provisionales sobre la eficacia de la vacuna**

85 · 6–95 · 2; Tabla 2). La eficacia de la vacuna observada fue superior al 87% en todos los subgrupos de edad y sexo. En particular, la eficacia de la vacuna fue del 91,8% (67,1–98,3) en participantes mayores de 60 años. 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 · 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 el grupo de vacuna y 34 en el grupo de placebo) no se reflejan en el análisis de la variable 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 el COVID-19 confirmado que se produjo 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. Las tasas de inicio de la enfermedad fueron similares para los grupos de vacuna y placebo hasta aproximadamente 16 a 18 días después de la dosis 1, después de lo cual, el inicio temprano de la protección llevó a la el número de casos en el grupo de la vacuna aumenta mucho más lentamente que en el grupo de placebo (figura 2).

El análisis de inmunogenicidad provisional incluyó muestras transferidas del laboratorio central que se recolectaron antes del 30 de noviembre de 2020 y mostró que la vacuna induce una respuesta inmune en los participantes. Antes de la primera vacunación, no se detectaron anticuerpos específicos de RBD (de 456 participantes evaluados) ni anticuerpos neutralizantes de virus (de 100 participantes evaluados) en el suero sanguíneo 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 de placebo) para detectar la presencia de anticuerpos específicos para el dominio de unión al receptor de la glicoproteína S del SARS-CoV-2 42 días desde el inicio de la vacunación (figura 3A). En el grupo de la vacuna, se detectó IgG específica de RBD en 336 (98%) de 342 muestras, con un título medio geométrico (GMT) de 8996 (IC del 95%: 7610-10635), 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 una GMT de 30 · 55 (20 · 18–46 · 26) y una tasa de seroconversión de 14 · 91% (p <0 · 0001 vs el grupo de vacunas). Al comparar el nivel de anticuerpos específicos de RBD entre los estratos de edad, notamos que el grupo de 18 a 30 años (hombres y mujeres combinados) tenía un GMT significativamente más alto que los otros grupos de edad (p = 0 · 0065). No hubo diferencias entre los otros grupos de edad (p = 0 · 343). Los niveles de anticuerpos 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 una respuesta inmune humoral, se analizaron muestras de suero de 100 participantes para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes el día 42 después de la primera vacunación (figura 3B); el GMT de los anticuerpos neutralizantes fue 44 · 5 (95% CI 31 · 8–62 · 2) y el nivel de seroconversión fue 95 · 83% en la vacuna

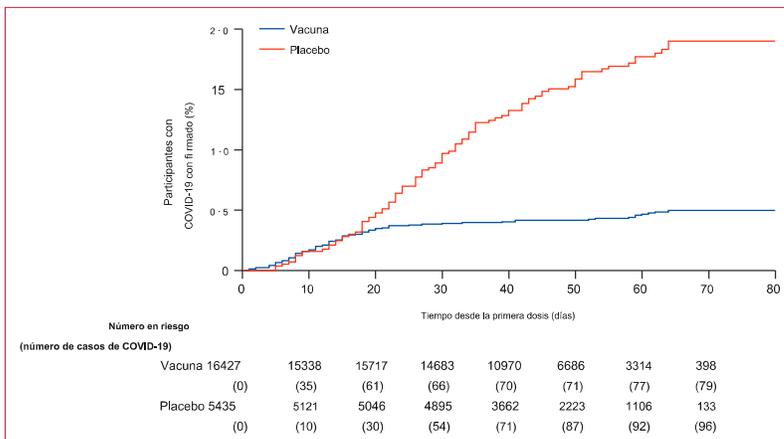


Figura 2: Curvas de incidencia acumulada de Kaplan-Meier para el primer COVID-19 sintomático, PCR-positivo después de la dosis 1, en participantes que recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo

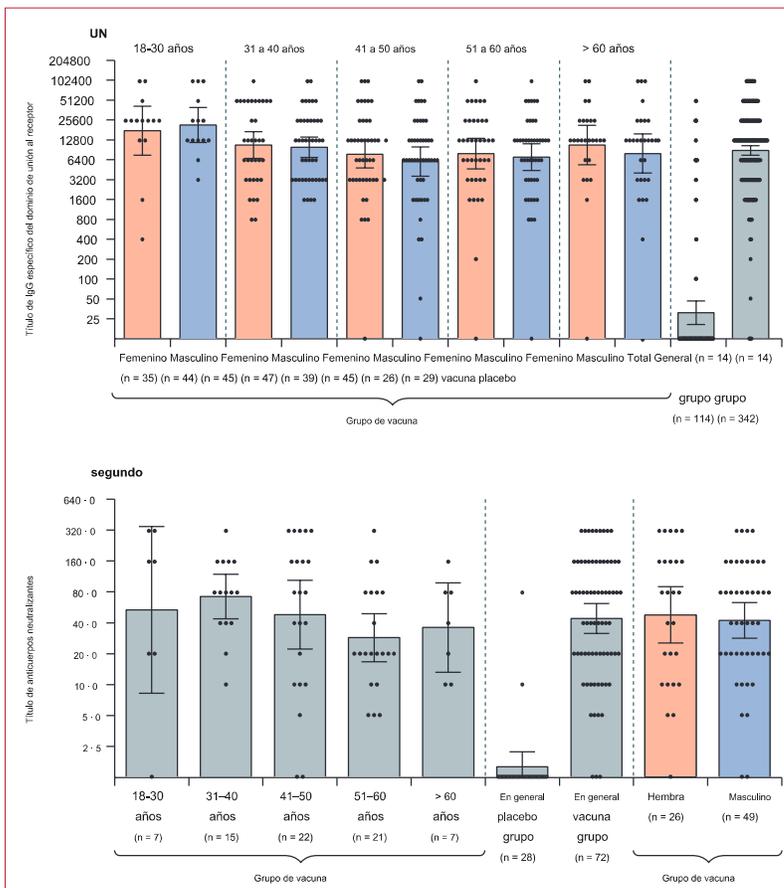
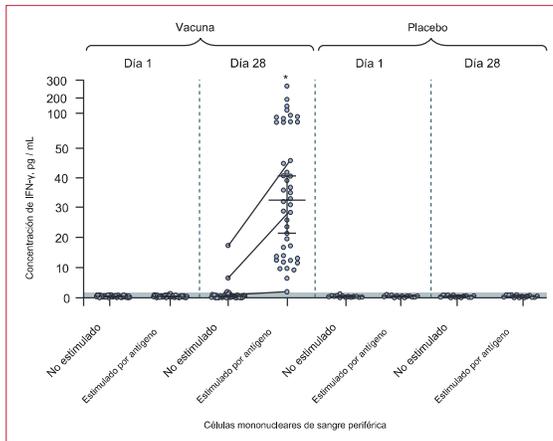


Figura 3: Respuesta inmune humoral

(A) Anticuerpos específicos del dominio de unión al receptor el día 42, medidos por ELISA, en participantes a los que se les administró la vacuna, por grupo de edad y en general, o placebo en general. (B) Anticuerpos neutralizantes el día 42, medido por ensayo de neutralización con 100TCID<sub>50</sub> en participantes administrados con vacuna o placebo. Los datos se dividen por estratos de edad y por sexo. También se presentan los datos del grupo de vacuna general y del grupo de placebo. Los puntos muestran individual puntos de datos, las barras muestran los títulos medios geométricos y los bigotes muestran un IC del 95%. TCID<sub>50</sub>: Dosis infecciosa de cultivo de tejidos al 50%



**Figura 4:** Respuesta de IFN- $\gamma$  a la glucoproteína S del SARS-CoV-2 de células mononucleares de sangre periférica de participantes que recibieron dos dosis de vacuna (n = 44) o placebo (n = 14)

Los puntos muestran puntos de datos individuales de células intactas (no estimuladas) y células estimuladas con la glucoproteína S del SARS-CoV-2 (estimada por antígeno). Las líneas horizontales muestran valores medios, los bigotes muestran 95% CI. El umbral de detección ( $< 2\text{ pg/mL}$ ) se indica con el área sombreada en gris. Las líneas grises que conectan los puntos entre las células no estimuladas y las estimuladas con antígeno muestran cambios en la respuesta de IFN- $\gamma$  en algunos individuos representativos. \*  $p < 0.0001$  para las células estimuladas por antígeno del día 28 frente a las células estimuladas por el antígeno del día 1, en el grupo de la vacuna.

grupo. GMT en el grupo de placebo fue  $1.6$  ( $1.12-2.19$ ) y la tasa de seroconversión fue de  $7.14\%$ , que fue significativamente más baja que la del grupo de vacuna ( $p < 0.0001$ ). Los niveles de anticuerpos neutralizantes fueron similares entre los estratos de edad ( $p = 0.222$ ) y entre hombres y mujeres ( $p = 0.639$ ). Las estadísticas descriptivas por estrato de edad y sexo se encuentran en el apéndice (p. 3).

La respuesta inmune celular en los participantes se caracterizó por la secreción de IFN- $\gamma$  de células mononucleares de sangre periférica tras la reestimulación de la glucoproteína S del SARS-CoV-2 en cultivo. Para evaluar la respuesta inmune celular, se analizaron muestras de suero de 58 participantes (44 del grupo de vacuna y 14 del grupo de placebo). Para el día 28 después de la primera vacunación, todos los participantes del grupo de la vacuna tenían niveles significativamente más altos de secreción de IFN- $\gamma$  tras la reestimulación del antígeno (mediana  $32.77\text{ pg/mL}$  [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- $\gamma$  se encuentran en el apéndice (pág. 4).

Los análisis de seguridad general y de eventos adversos raros incluyeron a 12296 participantes que recibieron ambas dosis hasta el bloqueo de la base de datos el 18 de noviembre de 2020. Los eventos adversos más comunes fueron enfermedad similar a la gripe, reacciones en el lugar de la inyección, dolor de cabeza y astenia. La mayoría de los eventos adversos notificados (7485 [94.0%] de 7966) fueron de grado 1; 451 eran de grado 2 (5.66%) y 30 eran de grado 3 (0.38%). En el estudio se informaron 122 eventos adversos raros (91 en el grupo de la vacuna y 31 en el grupo de placebo; apéndice págs. 8-9).

El análisis de eventos adversos graves incluyó 21862 participantes que recibieron al menos una dosis (de los cuales 19866 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, en 68 participantes: en 45 (0.3%) de 16427 participantes del grupo de vacuna y 23 (0.4%) de 5435 participantes del grupo placebo (apéndice págs. 5-7). Ninguno de los eventos adversos graves se consideró asociado con la vacunación, como lo confirmó el comité de seguimiento de datos independiente (IDMC).

Debido a que hubo pocos eventos adversos graves, fue posible procesar y verificar los datos de eventos adversos graves hasta el segundo bloqueo de la base de datos; sin embargo, los datos completos de eventos adversos, que aún no se han procesado, se proporcionarán en una publicación posterior para evitar discrepancias con el informe final después de que se complete el procesamiento completo de los datos. Durante el estudio, se registraron cuatro muertes: tres ( $< 0.1\%$ ) de 16427 participantes en el grupo de vacuna y una ( $< 0.1\%$ ) de 5435 participantes en el grupo de placebo. No se informaron muertes relacionadas 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 comorbilidades endocrinológicas que desarrolló síntomas en día 5 después de la primera dosis; apéndice p 12). Según el periodo 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.

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 (DE  $4.3$ ) en el grupo de 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 placebo. Las proporciones de participantes por sexo ( $p = 0.378$ ), la incidencia de enfermedades concomitantes ( $p = 0.774$ ) y el riesgo de infección ( $p = 0.090$ ) 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 y cuyos datos en el formulario de informe de caso se verificaron en el momento del bloqueo de la base de datos [18 de noviembre de 2020]). 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 (apéndice p 11). 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. 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. 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 in

(ambos asociados con comorbilidades preexistentes) y abscesos en las extremidades (debido a una lesión física y la 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.

## Discusión

Nuestros resultados provisionales del ensayo de fase 3 Gam-COVID-Vac muestran que la vacuna es 91,6% (IC 95% 85,6-95,2) eficaz contra COVID-19 (desde el día 21 después de la primera dosis, el día de recibiendo la segunda dosis). Nuestros resultados también mostraron que la vacuna fue 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 16 427 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 contar los 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 un régimen de 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 COVID-19 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 de una vacuna de dosis única; sin embargo, el diseño del estudio no nos permite sacar conclusiones de estas observaciones.

La vacuna indujo fuertes 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 de la vacuna (seis de 342), posiblemente debido a la inmunosenescencia en las personas mayores, las características individuales de la formación de una respuesta inmune o los trastornos inmunológicos concomitantes.

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.

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 COVID-19 en personas mayores de 60 años. Nuestros resultados muestran que la vacuna de dos componentes Gam-COVID-Vac fue 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 18 a 60 años.

Las limitaciones del análisis intermedio de eficacia incluyen 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  $-18^{\circ}\text{C}$ ) 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  $-18^{\circ}\text{C}$ . 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.

Anteriormente informamos sobre las reacciones adversas locales y sistémicas posteriores a la vacuna de la vacuna Gam-COVID-Vac en una pequeña muestra de participantes.<sup>12</sup> 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 de los dos grupos; ninguno de estos eventos se consideró relacionado con la vacuna. 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, con confirmación por parte del IDMC. No se informaron eventos adversos posteriores a la vacunación en ninguno de estos participantes después de la vacunación. Las dos muertes relacionadas con COVID-19 se debieron a afecciones cardiovasculares y endocrinológicas preexistentes exacerbadas por COVID-19. Teniendo en cuenta la duración del período de incubación descrito por la OMS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC),<sup>14,15</sup>

estos dos participantes probablemente ya estaban infectados con el SARS-CoV-2 en el momento de la asignación al azar y la vacunación. Sobre la base de las pautas 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 se desarrollara la inmunidad de la vacuna. Una descripción detallada de la condición de los participantes con COVID-19 se encuentra en el apéndice (p 12). Entre los siete participantes asignados al grupo de placebo que se confirmó que tenían COVID-19 dentro de los primeros 7 días después de la primera dosis, no hubo condiciones comórbidas, a diferencia del grupo de la vacuna, en el que hubo tres participantes con una comorbilidad entre 25 que se confirmó que tenían COVID-19 dentro de los primeros 7 días.

En resumen, ambas muertes relacionadas con COVID-19 tienen varios puntos principales a considerar. Primero, a pesar de la prueba de PCR negativa en la selección y la ausencia de aumento de temperatura en el momento de la administración de la primera dosis de la vacuna, el inicio de los primeros síntomas de COVID-19 (4 a 5 días después de la primera dosis, similar al período de incubación promedio de COVID-19) testifica que los participantes habían sido infectados con SARS-CoV-2 antes o cerca del día de la vacunación, lo cual fue confirmado adicionalmente por el IDMC, sobre la base de las pautas de la OMS y los CDC y la revisión de los datos clínicos subyacentes. En segundo lugar, ambos participantes se autoadministraron fármacos antiinflamatorios no esteroides

sin informar a los médicos, lo que interfirió con el diagnóstico y la recepción de ayuda médica al momento de la admisión al hospital. En tercer lugar, debido a los diagnósticos limitados en el cribado (limitaciones del examen y las pruebas médicas y el paciente sin conocimiento de las comorbilidades), cada participante tenía comorbilidades que solo se conocían después de la admisión al hospital. Los participantes que no han desarrollado inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2 (es decir, se infectaron antes de la 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, que mostró que en las primeras 2 semanas después de la primera dosis, no hubo diferencia significativa en la gravedad del curso de COVID-19 entre la vacuna y grupos de placebo. De 15 a 21 días después de la primera dosis, la eficacia fue del 73 · 6% ( $p = 0 \cdot 048$ ), luego, a partir del día 21, la eficacia fue del 100% ( $p < 0 \cdot 0001$ ; 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 los casos de COVID-19. Todos los datos de seguridad se proporcionarán al regulador para su análisis.

En este análisis intermedio, no hemos 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 bajo Planes de Investigación Pediátricos, 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. Se han anunciado resultados provisionales sobre la eficacia de 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. Se incluyeron 11636 participantes en el análisis de eficacia principal. <sup>2</sup>BNT162b2, una vacuna basada en ARNm desarrollada por Pfizer / BioNTech ha informado de una eficacia del 95% contra COVID-19 en un ensayo de eficacia fundamental, multinacional, controlado con placebo, ciego al observador. <sup>3</sup>Se incluyeron 36523 participantes sin infección inicial en el análisis primario de eficacia. En el grupo de estudio se observaron ocho casos de COVID-19 que comenzaron al menos 7 días después de la segunda dosis y en el grupo de placebo se observaron 162 casos. Hubo un caso de COVID-19 grave en un grupo de estudio que comenzó al menos 7 días después de la segunda dosis de BNT162b2. <sup>4</sup>Un estudio de fase 3, aleatorizado, estratificado, ciego al observador y controlado con placebo de una vacuna mRNA-1273 ha inscrito a 30000 participantes, el 25% de los cuales tienen 65 años o más. Los resultados provisionales del ensayo sugieren una eficacia del 94 · 1% basado en 95 casos de COVID-19 asintomático entre

participantes: 90 en el grupo placebo y cinco en el grupo de estudio. <sup>5</sup> Los resultados de este ensayo Gam-COVID-Vac no son diferentes a los informados para las otras vacunas. Las estrategias de vacunación deben tener en cuenta una serie de preocupaciones con respecto a la prioridad del acceso a las vacunas COVID-19 en varios grupos de población, una evaluación confiable del riesgo de efectos adversos de la vacunación en grupos de población con mayor riesgo de COVID-19 grave (adultos mayores y personas con comorbilidades), logística de vacunas (suministro de cadena de frío), cobertura suficiente de inmunización y duración de la respuesta inmunitaria protectora. Según los perfiles de productos objetivo de la OMS para las vacunas COVID-19, <sup>6</sup>deberían ser las características requeridas para el uso de emergencia durante un brote incluyen eficacia de al menos el 50%, idoneidad para su uso en adultos mayores, 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 inmunitaria protectora posterior a la vacuna. Sin embargo, los resultados sobre la eficacia y seguridad de los candidatos a la vacuna COVID-19 hasta ahora son prometedores. Nuestro análisis intermedio de este ensayo de fase 3 de Gam-COVID-Vac ha mostrado resultados prometedores. Paralelamente a la implementación de múltiples ensayos clínicos (en Rusia, Bielorrusia, Emiratos Árabes Unidos e India), la vacuna ya se ha lanzado en Rusia para su uso por parte del público, principalmente en poblaciones de riesgo, trabajadores médicos y maestros, y al 23 de enero de 2021,

Estamos realizando una investigación para investigar un régimen de dosis única 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 del ensayo de fase 3 aleatorizado y controlado de Gam-COVIDvac en Rusia ha demostrado una alta eficacia, inmunogenicidad y un buen perfil de tolerabilidad en participantes de 18 años o más.

#### Colaboradores

DYL es el investigador principal, realizó investigaciones y coordinó el estudio. IVD, DVS, AIT y AVK redactaron el manuscrito. IVD, NLL, YVS y EAT coordinaron el estudio. Datos recopilados de IVD, OVZ, AIT, ASD, DMG, ASE, AVK, AGB, FMI, OP, TAO, IBE, IAF, DIZ, DVV, DNS y ASS. IVD, OVZ, AIT, YVS, EAT, NLL, DAE, NAN, MMS y VAG contribuyeron al análisis e interpretación de los datos. DYL, IVD, DVS, SVB, BSN y ALG editaron el manuscrito. IVD y DVS hicieron el análisis estadístico. EAS y SKZ participaron en la organización, coordinación, realización y apoyo técnico del estudio. ALG participó en la organización de la investigación y la decisión final de publicar. Todos los autores revisaron críticamente el manuscrito y aprobaron la versión final.

#### Declaración de intereses

OVZ, TAO, IVD, OP, DVS, DMG, ASD, AIT, DNS, IBE, EAT, AGB, ASE, ASS, SVB, DYL, BSN y ALG informan las patentes de un vector de expresión inmunológica, agente farmacéutico y su método de uso para prevenir COVID-19. Todos los demás autores declaran no tener intereses en competencia.

**Compartir datos**

Los datos anónimos de los participantes estarán disponibles una vez que se completen los ensayos clínicos y se publiquen los resultados del estudio completo a solicitud del autor correspondiente. Las propuestas serán revisadas y aprobadas por el patrocinador, el departamento de seguridad, el investigador y el personal sobre la base del mérito científico y la ausencia de intereses en competencia. Una vez aprobada la propuesta, los datos se pueden transferir a través de una plataforma en línea segura después de la firma de un acuerdo de acceso a los datos y un acuerdo de confidencialidad.

**Expresiones de gratitud**

Nos gustaría agradecer a los participantes del estudio, al personal de investigación del sitio, y miembros de los grupos de gestión del ensayo, el comité de dirección del ensayo y el IDMC.

**Referencias**

- OMS. Borrador del panorama de las vacunas candidatas al COVID-19. 22 de enero de 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (consultado el 23 de enero de 2021).
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Seguridad y eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contra el SARS-CoV-2: un análisis intermedio de cuatro ensayos controlados aleatorios en Brasil, Sudáfrica y el Reino Unido. *Lanceta* 2021; **397**: 99-111.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Eficacia y seguridad de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; publicado en línea el 30 de diciembre. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Seguridad y eficacia de la vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2603-15.
- Zhang C, Zhou D. Estrategias basadas en vectores adenovirales contra las enfermedades infecciosas y el cáncer. *Hum Vaccin Immunother* 2016; **12**: 2064-74.
- Wold WS, Toth K. Vectores de adenovirus para terapia génica, vacunación y terapia génica del cáncer. *Curr Gene Ther* 2013; **13**: 421-33.
- Volpers C, Kochanek S. Vectores adenovirales para la transferencia de genes y la terapia. *J Gene Med* 2004; **6** (supl 1): S164-71.
- Talsis N, Eril HC. Adenovirus como vectores de vacunas. *Mol Ther* 2004; **10**: 616-29.
- Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, et al. Seguridad e inmunogenicidad de GamEvac-Combi, una vacuna contra el ébola heteróloga con vectores VSV y Ad5: ensayo abierto de fase I / II en adultos sanos en Rusia. *Hum Vaccin Immunother* 2017; **13**: 613-20.
- Lu S. Vacunación de refuerzo de primera calidad heteróloga. *Curr Opin Immunol* 2009; **21**: 346-51.
- Kovyrshina AV, Dolzhikova IV, Grousova DM, et al. Una vacuna vectorizada por virus heteróloga para la prevención del síndrome respiratorio de Oriente Medio induce una respuesta inmunitaria protectora prolongada contra MERS-CoV. *Immunologiya* 2020; **41**: 135-43 (en ruso).
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna COVID-19 heteróloga prime-boost basada en vectores rAd26 y rAd5 en dos formulaciones: dos estudios abiertos de fase 1/2 no aleatorizados de Rusia. *Lanceta* 2020; **396**: 887-97.
- Altman DG. Estadísticas prácticas para la investigación médica. Londres: Chapman y Hall, 1991.
- OMS. Transmisión de SARS-CoV-2: implicaciones para las precauciones de prevención de infecciones. 9 de julio de 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2> Implicaciones para la prevención de infecciones Precauciones (consultado el 1 de diciembre de 2020).
- Centros de Control y Prevención de Enfermedades. Orientación clínica provisional para el tratamiento de pacientes con enfermedad por coronavirus confirmada (COVID-19). Actualizado el 8 de diciembre de 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (consultado el 29 de diciembre de 2020).

dieciséis@OMS. Perfiles de productos objetivo para las vacunas COVID-19. 9 de abril de 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines> (consultado el 1 de diciembre de 2020).