

Inmunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Borobia AM et al. Lancet 2021; 398: 121-130

Revisión y análisis de artículo el 30 de septiembre del 2021, por Mar Gómez (MIR de medicina interna del hospital general de Valencia), Miguel Ángel García (Adjunto de medicina intensiva del hospital de Sagunto) y Alejandra Wandurraga (MIR de medicina intensiva del hospital clínico de Valencia).

Vacunas frente a la COVID-19:

- mRNA:

o BNT162b2 BioNTech (GER) (Pfizer) o Cx024414 Moderna (USA)

- Adenovirus:

o ChAdOx1-S (Astra-Zeneca, Oxford, UK) o Ad26.CoR.S (Jansen BELG)

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

- Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?SÍ

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

Estudio CombiVacs: multicéntrico (5 hospitales universitarios en España: Cruces, Vall Hebrón, Clínic de Barcelona, Clínico San Carlos de Madrid, La Paz en Madrid), fase 2, abierto, controlado. Fase 2 (¿es eficaz el tratamiento?, no se incluyen placebos) frente a fase 3 (¿es mejor el nuevo tratamiento bajo estudio que el tratamiento convencional?)

Hipótesis del estudio: la inmunogenicidad tras la segunda dosis con la vacuna Pfizer podría ser superior, que no vacunar a pacientes que han recibido la primera dosis de Astra.

P: individuos sanos o clínicamente estables, VOLUNTARIOS, adultos 18-60 años (los eventos adversos en relación a la vacuna de Astra se han documentado en la literatura sobre todo en mayores de 60 años), que han recibido una primera dosis de la vacuna de Astra 8-12 semanas (50 – 84 días) antes de la visita de screening. La inclusión se produjo entre el 24 y el 30 de abril de 2021. Criterios de exclusión:

- Pacientes con COVID-19 confirmado por PCR-RT,
- Pacientes vacunados con cualquier otra vacuna desde la primera dosis.
- Enfermedad aguda clínicamente significativa.

- Temperatura de al menos 38°C en las 24 horas previas a la dosis planeada de la vacuna en estudio.
- Manifestaciones clínicas compatibles con COVID.
- Cualquier condición que contraindique o desaconseje la administración de la vacuna de Pfizer, incluido el embarazo.

La información sobre el desarrollo del estudio se distribuyó a través de redes sociales y los candidatos interesados contactaron con el sitio web. Todos los participantes dieron su consentimiento informado antes de la inclusión.

I: recibir una inyección IM de vacuna Pfizer (0,3 ml) vs mantener observación sin conducta activa ninguna (grupo control).

O: medidas de respuesta inmune humoral:

Respuesta inmune humoral: 2 inmunoensayos comerciales y un ensayo de neutralización de pseudovirus.

- Anticuerpos anti receptores del dominio de unión (RBD) de la proteína S spike, rango 0,4 – 250 U/ml; >0,8 BAU (unidades de AC unido) son positivos.
- Anticuerpos IgG unidos al trómero de glicoproteína S; rango de 4,81 – 2080 BAU/ml, etc.

Respuesta inmune celular: cuantificar IFN-gamma en la estimulación de toda la noche por pools (agregados) de péptidos de las proteínas spike de SARS-CoV2 o control con dimetil sulfoxido en cultivos de sangre completa. Cuantificar citoquinas con ELISA de próxima generación

- **RESULTADO PRINCIPAL: MEDIDA DE RESPUESTA INMUNE HUMORAL** con los títulos de los AC anti proteínas spike medidos con radioinmunoensayo, **14 días tras la dosis de vacuna de Pfizer**. ESTUDIO DE FASE 2.
- Segunda medida de inmunogenicidad título de AC neutralizantes medidos con el test de neutralización del virus **a los 14 días**.
- Se planeó valorar la seguridad al año de la inclusión en el estudio.
- Valorar relación entre AC neutralizantes y AC contra la proteína spike y la respuesta celular a la vacunación medida por producción de IFN-gamma contra la proteína spike el día 14.
- Se planean otras medidas secundarias y exploratorias los días 28, 90, 180 y 360.

El trabajo en la actualidad sigue en desarrollo.

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? ...Sí

- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Asignación aleatoria (ratio vacuna : control = 2:1). La secuencia de aleatorización se generó de forma centralizada usando el programa SAS v9.4. También se estratificó (se hicieron grupos en función del cumplimiento de una premisa) por varias variables: sitio de estudio, sexo, edad (18-49 y 50-59 años) para conseguir una aleatorización balanceada

en los 2 grupos de estudio. La lista de aleatorización se importó a través de la plataforma REDCap.

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.....SÍ

- ¿El seguimiento fue completo?
- ¿Se interrumpió precozmente el estudio?
- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?

Seguimiento muy corto, 14 días. 450 en la rama de cambio de vacuna, y 226 en la rama control, con sólo 2+1 retiradas de consentimiento a participar en el estudio, y 7+3 excluidos al llegar al 14º día. En la figura 1 se aprecian menores cifras de seguimiento en los estudios de funcionalidad de anticuerpos y de inmunidad celular.

*Tener en cuenta que un individuo que fue aleatorizado al grupo control recibió por error la intervención, teniendo que cambiar de grupo.

- Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?NO

CEGAMIENTO: El personal sanitario que efectuó la vacunación y los participantes eran conscientes de la asignación al grupo de tratamiento, pero no se implicaron de ninguna forma en la recolección de datos o en los procedimientos del estudio. Es un estudio OPEN-LABEL

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.....SÍ

En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.

Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio se describen en la tabla. 43-45% hombres, edad media 44 años, 65% ≤ 49 años y 35% 50-59 años, con un tiempo desde la primera dosis de la vacuna de 8-9 semanas (61%) y 10-12 semanas (39%).

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....APARENTEMENTE SÍ

Se cumplió el objetivo principal de inmunogenicidad, y bajo la perspectiva de una reactogenicidad aceptable, a los participantes del grupo control se les ofreció a los 28 días la opción de vacunación con pfizer o Aztra (según pauta de autoridades sanitarias locales).

En la visita de aleatorización, a todos los participantes se les realizó una prueba de RT-PCR de SARS-CoV-2 y determinaciones serológicas basales para detectar el estado serológico basal frente al COVID.

Tras la administración de la vacuna, se realizó un periodo de observación durante 15 minutos, con registro de cualquier evento adverso. Visitas de seguimiento (días 7 y 14) pautadas para valorar signos vitales, efectos adversos, actualizaciones médicas y registros de medicación, y control analítico. Llevaron un diario electrónico durante los siguientes 14 días, registrando efectos adversos de forma sistemática o voluntaria (tipo, gravedad, relacionada o no con la vacuna).

B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

- Efecto significativo a nivel estadístico sin repercusión clínica importante en el momento.

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

Grupo intervención (vacuna Pfizer) 450 participantes vs grupo control 226. LOS VALORES PERDIDOS NO FUERON IMPUTADOS.

- Título **a los 14 días** de AC anti RBD (media geométrica) 7756,68 BAU grupo intervención vs 99,84 BAU ($p < 0,001$).
- Respuesta inmunogénica **al séptimo día** también fue mayor en el grupo intervención (4353,5 vs 90,1 BAU). ($p < 0,001$).
- AC anti proteína trimérica S por quimioluminiscencia **a los 14 días** 3684,9 vs 101,2 BAU; (aumento x 37). ($p < 0,001$).
- **A los 7 días** diferencia de título de Anticuerpos a favor del grupo intervención: 2246,3 vs 102,3 BAU. ($p < 0,001$).

En análisis de subgrupos: respuesta inmune frente a RBD y a la proteína trimérica S fue estadísticamente significativa menor en hombres, sin diferencias en cuanto al grupo de edad.

También hubo una fuerte correlación entre la respuesta inmune valorada por título de anticuerpos y el aumento de la capacidad de neutralización.

Reactogenicidad: Efectos adversos notificados son, 44% cefalea, 43% mialgia, 42% malestar general. Más eventos adversos entre las mujeres; quizás esa mayor respuesta inmune observada en mujeres se relacione con una mayor tasa de efectos adversos.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
..... SI y NO

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

Tener en cuenta que eran pacientes voluntarios y jóvenes. Creemos que no constituye una visión global de nuestros pacientes.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

En la fase que se encuentra el estudio (corto periodo de observación, muestra baja, ETC.), no hay datos sobre la relevancia clínica en el momento, solo se ha evidenciado estadísticamente una mayor respuesta inmune, sin aparente efectos adversos relevantes; con la continuación del estudio y la transformación de los objetivos, se podrá ver si este aumento de la respuesta inmune tiene una repercusión clínica significativa, tanto de forma positiva o negativa (Severidad del cuadro clínico, hospitalización, mortalidad, reinfección, infecciones oportunistas, ETC,)

Además, faltan otras ramas de grupo control (segunda dosis con Astra) que permitan dilucidar, si los resultados encontrados son superiores o no (Vacunación homologa vs heteróloga). Posiblemente sería interesante realizar un estudio de comparación con una cohorte retrospectiva con pacientes que han recibido las 2 dosis de Astra.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?
APARENTEMENTE SÍ.

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo, ¿qué piensas tú al respecto?*

Por analogía, parece que los resultados apoyan el uso de este esquema vacunal heterólogo en comparación a otros homólogos, dada la situación sanitaria de la pandemia, la disponibilidad de vacunas y las alertas generadas ante eventos adversos en tratamientos con poca experiencia.