

Lima, abril de 2022

SERIE NOTA TECNICA COVID-19 N° 021-2022

Eficacia y seguridad de la vacuna QazCovid (QazVac) contra el COVID-19

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 021-2022: Eficacia o efectividad y seguridad de la vacuna QazVac (IPPSB) contra el COVID-19

POBLACIÓN: Adultos mayores de 18 años

TECNOLOGÍA: 2 dosis de vacuna COVID-19 QazCovid (QazVac), desarrollada por el Instituto de Investigación sobre Problemas de Seguridad Biológica del Ministerio de Educación y Ciencia de la República de Kazajstán (IPPSB).

FECHA: 19 de abril de 2022

ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud del Viceministerio de Salud Pública.
- El país de Kazajstán elaboró una vacuna hecha con coronavirus inactivado en el verano del 2020. La fase 1 de la vacuna se registró en agosto del 2020 y en diciembre se completó la fase 2; la vacuna comenzó a administrarse en Kazajstán en abril 2021 y luego en Kirguistán (1).
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de 2 dosis de 5 µg vía intramuscular de la vacuna QazVac (IPPSB) contra el COVID-19 en adultos.

ANÁLISIS

MÉTODOS

1. Pregunta PICO

¿En población mayor de 18 años, cuál es la eficacia y seguridad de la vacuna QazVac, desarrollada por el IPPSB, contra el COVID-19?

Población	- Adultos (> 18 años)
Exposición	Administración de 2 dosis de: - Vacuna COVID-19 QazCovid (QazVac), desarrollada por el Instituto de Investigación sobre Problemas de Seguridad Biológica del Ministerio de Educación y Ciencia de la República de Kazajstán (IPPSB) (2 dosis de 5 µg vía intramuscular en un intervalo de 21 días)
Comparación	- Placebo o no vacunación
Desenlaces	Eficacia: - Infección sintomática por COVID-19 - Hospitalización asociada a COVID-19 - COVID-19 severo o crítico - Mortalidad Seguridad: - Eventos adversos locales (en el lugar de la inyección) - Eventos adversos sistémicos - Eventos adversos serios

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces. En ausencia de resultados de eficacia para alguno de los desenlaces, se considerará los resultados de efectividad a partir de estudios de cohorte o test negativo.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión y manuscritos no revisados por pares.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Los ensayos clínicos fueron identificados desde las siguientes fuentes (búsqueda realizada en 19 de abril de 2022):

- Recurso web del Centro de Vacunas de London School of Hygiene & Tropical Medicine (https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/).
- Página web de la Iniciativa COVID-19 - living NMA (<https://covid-nma.com/>).
- Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/en/>).
- Bases de datos electrónicas: MEDLINE/Pubmed, Embase y Cochrane Library.

Para identificar los estudios que reportan efectividad, se consideró la revisión sistemática de estudios de efectividad de vacunas contra la COVID-19 preparada por International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health y la OMS, disponible en VIEW-hub (<https://view-hub.org/covid-19/>).

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada por un solo revisor y no se efectuó una evaluación de riesgo de sesgo de los estudios identificados.

RESULTADOS

1. Eficacia/efectividad y seguridad de la vacuna QazCovid (QazVac)

En la búsqueda bibliográfica se identificaron 3 estudios que evaluaron los desenlaces propuestos. Se encontró 1 estudio de efectividad (2), 1 estudio de seguridad y eficacia (3), y 1 estudio de seguridad e inmunogenicidad (4). La vacuna QazVac se aplicó en 2 dosis de 5 µg vía intramuscular en un intervalo de 21 días.

Eficacia/Efectividad

Efectividad

Nabirova et al. (2) realizaron una investigación que tuvo como objetivo evaluar la efectividad de cuatro vacunas en la prevención de la infección por SARS-CoV-2 en Kazajstán. El diseño del estudio fue de tipo cohortes retrospectivo donde la población de estudio fueron personas de ambos sexos mayores de 18 años que recibieron 2 dosis de las vacunas QazCovid (QazVac), Sputnik V, Hayat-Vax y CoronaVac. Se consideró como persona completamente vacunada a aquella que tiene dos dosis de las vacunas mencionadas y no se incluyeron a las personas que tuvieron un periodo menor de 14 días post-vacunación. Adicionalmente se excluyeron del estudio a personas con 1 dosis y personas con diagnóstico de COVID-19 antes de las 2 semanas post-vacunación. La fuente de datos provino del Centro Operacional de Emergencia del Centro Nacional de Salud Pública del Ministerio de Salud de Kazajstán. El periodo que comprendió la base de datos fue del 1 de febrero al 1 de setiembre de 2021. En el estudio no se indicó cual fue la variante del SARS-CoV-2 en circulación. Los resultados mostraron que hubo 747,558 personas completamente vacunadas (QazVac: 14,488; Sputnik-V: 668,452; Hayat-Vax: 42,437; CoronaVac: 22,181), dentro de este grupo hubo 11,472 casos de infección por SARS-CoV-2 (sexo masculino: 39.7%; mediana de edad: 45 años). La efectividad ajustada de las cuatro vacunas en conjunto fue 76.4% (IC95%: 75.9% - 76.9%); la efectividad solamente de QazVac fue 78.6% (IC95%: 75.3 - 81.4%), de Sputnik-V fue 77.0% (IC95%: 76.5% - 77.5%), de Hayat-Vax fue 71.2% (IC95%: 69.3% - 73.0%), y de CoronaVac fue 69.5% (IC95%: 66.7% - 72.0%).

Eficacia

Khairullin et al. (3) realizaron una investigación que tuvo como objetivo evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna QazCovid-in. El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado en

fase 3, multicéntrico, simple ciego, controlado por placebo con 180 días de seguimiento que iniciaba desde el día 14 después de la primera inmunización. La duración de la investigación fue del 25 de diciembre del 2020 hasta el 11 de julio de 2021. Los grupos de estudio fueron las personas mayores de 18 años, sanos, sin comorbilidades que recibieron la vacuna (n = 2,400; sexo masculino: 50.21%; mediana de edad: 35.0 años) y un grupo placebo (n = 600; sexo masculino: 52.17%; mediana de edad: 34.0 años). Se excluyeron a personas con antecedentes de diagnóstico de COVID-19, personas con anticuerpos contra SARS-CoV-2 y contactos cercanos de personas infectadas por SARS-CoV-2. En el grupo de personas que recibieron la 2^o dosis (n = 2,329) se evaluó eficacia, seguridad e inmunogenicidad. El principal desenlace de eficacia fue la incidencia de COVID-19 sintomático manifestado desde el día 14 post-vacunación con 1^o dosis. Los desenlaces secundarios de eficacia fueron la tasa de hospitalización y muerte, nivel de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2, tasa de seroconversión, entre otros. Los desenlaces de seguridad fueron la incidencia de reacciones locales observadas en los participantes durante 2 horas post-vacunación (1^o y 2^o dosis), así como la incidencia de eventos adversos desde la primera vacunación hasta 180 días después. El análisis para la evaluación de la eficacia se realizó con 2,329 participantes en el grupo intervención y 585 participantes en el grupo control; mientras que el análisis de seguridad al día 180 se realizó con 2,275 participantes en el grupo intervención y 560 en el grupo control.

Respecto de la eficacia, desde el día 14 hasta el día 180 post-vacunación de la 1^o dosis se confirmaron 31 casos de COVID-19 en receptores de vacuna (leve: 30; severo: 1) y 43 casos en el grupo placebo (leve: 43). La eficacia de la vacuna QazCovid-in fue 87.5% (IC95%: 86.4% - 88.5%) en el día 90 y 82% (IC95%: 81.0% - 82.9%) en el día 180.

Inmunogenicidad

En la investigación de Khairullin et al. (3), la vacunación completa con QazCovid-in incrementó en 4 veces los títulos de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en 99% de los participantes (seroconversión: 99% [IC95%: 98% - 99%]), con una media geométrica de títulos de anticuerpos (GMT, por sus siglas en inglés) máximo de 109 (IC95%: 105 - 113) en el día 42 post-vacunación (1^o dosis) y decayeron hasta una GMT de 9.1 (IC95%: 8.4 - 9.8) en el día 180. Se encontraron respuestas de inmunidad celular con incremento significativo de los niveles de IFN- α , IFN- γ , IL-6 y TNF- α en los días 90 y 180 post-vacunación, respecto del día 1.

Por otro lado, Zakarya et al. (4) realizaron una investigación que tuvo como objetivo evaluar la seguridad e inmunogenicidad de 2 dosis de la vacuna QazCovid-in en población mayor de 18 años. El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado en fase 1, simple ciego, controlado por placebo (periodo de estudio: 23 de setiembre de 2020 a 19 de marzo de 2021) y un ensayo clínico de fase 2, de etiqueta abierta con un periodo de seguimiento de 6 meses (periodo de estudio: 18 de octubre de 2020 a 17 de abril de 2021). La población consistió en población mayor de 18 años sin comorbilidades y sin antecedente de infección confirmada por laboratorio de SARS-CoV-2. En la fase 1, se aplicaron 2 dosis de la vacuna a 44 participantes (edad: 18 - 50 años) divididos en razón 1:1 en grupo intervención (vacuna) y grupo control (placebo con 0.9% de NaCl); mientras que en la fase 2 se asignaron de manera aleatoria a 200 participantes en 4 grupos divididos en razón de 1:1:1:1, de acuerdo con su edad y a su estado de vacunación. El desenlace principal fue la seguridad y la tolerabilidad, medidos a través de la medición de incidencia de reacciones adversas durante los primeros 7 días luego de la administración de cada dosis y de eventos adversos durante los primeros 21 días después de cada vacunación; el desenlace secundario de seguridad fue la medición de la ocurrencia de eventos adversos desde el día 43 hasta el día 80 y de eventos adversos serios desde el día 1 hasta el 180 post-vacunación (1^o dosis). El desenlace principal para la inmunogenicidad fue la medición de la media geométrica de los títulos de los anticuerpos específicos para SARS-CoV-2 y anticuerpos neutralizantes, medidos a los días 21 y 42 después de la vacunación. Se evaluó además la respuesta de inmunidad celular a los días 7, 21, 27, 42 y 180; así como la seroconversión de la respuesta inmune humoral, que está definida como el incremento en cuatro veces la concentración de anticuerpos, respecto de la medición basal.

Los resultados mostraron que los participantes en la fase 1 fueron 44, divididos en 2 grupos, el grupo de vacunados fueron 22 (mediana de edad: 28.0 años; sexo masculino: 77.3%) y el grupo placebo fueron 22 (mediana de edad: 28.0; sexo masculino: 54.5%). En la fase 2, En el ensayo clínico de fase 1, el porcentaje

de personas que desarrollaron seroconversión fue 59% luego de la 1° dosis y 100% luego de la 2° dosis. En la fase 1, los títulos de anticuerpos neutralizantes alcanzaron una GMT de 100 (IC95%: 77 – 129) en el día 42, los títulos de anticuerpos bajaron a una GMT de 7 (IC95%: 5 – 7) al día 180. Por otro lado, la GMT de anticuerpos IgG anti-spike presentaron un incremento en los días 21 y 42; asimismo, hubo incremento de respuesta inmunitaria celular con incremento significativo de los niveles de IFN- α , IFN- γ , IL-6, IL-4 y TNF- α en los días 7, 21, 27 y 42 post-vacunación, respecto del día 1.

En la fase 2, la seroconversión fue del 100% en las personas de 18 a 49 años luego del día 21 post-vacunación (1° dosis), la GMT fue 32 (IC95%: 22 – 47) en la 1° dosis y 30 (IC95%: 21 – 42) en la 2° dosis. Al día 42 post-vacunación, cuando los participantes recibieron la 2° dosis, la GMT incrementó a 143 (IC95%: 115 – 178). Entre las personas de 50 años a más, la seroconversión en la 1° dosis fue 92% (GMT: 24 [IC95%: 16 – 36]) y en la 2° dosis fue 94% (GMT: 24 [IC95%: 16 – 36]). Al día 42 post-vacunación, el 100% de los participantes que recibieron la 2° dosis desarrollaron seroconversión y alcanzaron niveles de GMT de 83 (IC95%: 66 – 104); sin embargo, los niveles son significativamente menores que los valores en los participantes de 18 a 49 años. Se reportó incremento de anticuerpos Ig anti-spike en el día 21 y 42 post-vacunación; por otro lado, luego de la 2° dosis se presentó un incremento en 100 veces en los títulos de anticuerpos (GMT: 205 [IC95%: 112 – 374]) en el día 42 en el grupo de 18 a 49 años; mientras que en el grupo de 50 años a más, la GMT fue 205 (IC95%: 109 – 206).

Seguridad

Reacciones adversas locales y sistémicas

En el estudio de Khairullin et al. (3), las reacciones locales más frecuentes dentro de los primeros 7 días de la aplicación fueron dolor en el lugar de inyección (1° dosis: 19.37%; 2° dosis: 6.14%), hiperemia (1° dosis: 5.04%; 2° dosis: 2.96%) e inflamación (1° dosis: 3.08%; 2° dosis: 2.02%). Las reacciones locales fueron menos frecuentes luego de la 2° dosis. Todos los eventos adversos fueron leves (Nivel 1) y de corta duración. La reacción sistémica más frecuente fue el dolor de cabeza (1° dosis: 1.83%; 2° dosis: 2.0%), todas las reacciones adversas sistémicas fueron leves (Nivel 1). Las reacciones adversas sistémicas fueron más frecuentes luego de la segunda dosis, éstas fueron dolor de cabeza (2.39%), debilidad (3.08%), dolor de garganta (1.19%), fiebre (1.37%), tos (1.02%) y secreción nasal (1.02%). Se registró en el grupo placebo una muerte por suicidio no relacionado con la vacuna.

De acuerdo con los resultados de Zakarya et al. (4), la vacuna QazCovid-in fue segura y bien tolerada. Los efectos adversos fueron leves y no se registraron eventos adversos serios en ambos ensayos. En la fase 1, no se reportaron reacciones dentro de las primeras 2 horas post-vacunación. Durante los primeros 7 días post-vacunación (1° dosis) se reportó eventos adversos leves en 6 participantes (27%) y se reportó 1 caso de incremento de temperatura (37.1°C) luego de 1 día luego de la 1° dosis. No se observaron eventos adversos en el grupo vacunación o placebo luego de la 2° dosis. En la fase 2, el 77% (77/100) de los participantes de 18 a 49 años y el 39% (39/100) de los participantes de 50 años a más reportaron eventos adversos locales y sistémicos luego de la 1° dosis de la vacuna. Las reacciones locales más frecuentes en el grupo de 18 a 49 años que recibieron la 1° dosis de la vacuna fueron dolor (75%), hiperemia (14%) e induración (7%); las reacciones locales más frecuentes en el grupo de participantes de 50 años a más fueron dolor (39%), hiperemia (6%) e induración (1%). Las reacciones locales luego de la 2° dosis de la vacuna fueron menos frecuentes que la primera, las reacciones más frecuentes fueron dolor (grupo 18-49 años: 12%; grupo \geq 50 años: 14%) e hiperemia (grupo 18-49 años: 4%; grupo \geq 50 años: 16%). Los eventos sistémicos más frecuentes luego de la 1° dosis fueron fiebre (4%), debilidad general (1%) y fatiga (1%). Luego de la 2° dosis, los eventos adversos sistémicos (fiebre y fatiga) fueron menores de 2% en el grupo de 18 a 49 años y en el grupo de 50 años a más.

CONCLUSIONES

- El objetivo de la nota técnica fue sintetizar la evidencia disponible sobre eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna QazCovid (QazVac) (2 dosis de 5 µg vía intramuscular en un intervalo de 21 días), desarrollada por Instituto de Investigación sobre Problemas de Seguridad Biológica del Ministerio de Educación y Ciencia de la República de Kazajstán (IPPSB).
- En un estudio de cohortes retrospectivo realizado en la población de Kazajstán, la efectividad de QazVac en la prevención de la infección por SARS-CoV-2 fue 78.6% (IC95%: 75.3 – 81.4%).
- En un ECA fase 3, multicéntrico, simple ciego, controlado por placebo, la eficacia de la vacuna QazCovid-in fue 87.5% (IC95%: 86.4% - 88.5%) en el día 90 y 82% (IC95%: 81.0% – 82.9%) en el día 180.
- Se reportaron niveles de seroconversión superiores al 99% luego de 2 dosis de QazCovid-in al día 42 post-vacunación. Los niveles de títulos de anticuerpos alcanzaron medias geométricas superiores a 100 al día 42 post-vacunación, pero decayeron al día 180. Asimismo, hubo incrementos en la respuesta inmunitaria celular con incremento de los niveles de IFN- α , IFN- γ , IL-6, IL-4 y TNF- α .
- Respecto de la seguridad, las reacciones locales más frecuentes luego de la 1° dosis fueron dolor (19.37%) e hiperemia (5.04%), las reacciones fueron menos frecuentes luego de la 2° dosis. La reacción adversa sistémica más frecuente fue el dolor de cabeza (1.83%) luego de la 1° dosis. Las reacciones adversas fueron más frecuentes luego de la 2° dosis, pero con frecuencias menores de 5%.

REFERENCIAS

1. The New York Times. Coronavirus Vaccine Tracker [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
2. Nabirova D, Horth R, Smagul M, Nukenova G, Yesmagambetova A, Singer D, et al. Effectiveness of Four Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection in Kazakhstan. medRxiv [Internet]. 2022 Jan 1;2022.04.14.22273868. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/04/18/2022.04.14.22273868.abstract>
3. Khairullin B, Zakarya K, Orynbayev M, Abduraimov Y, Kassenov M, Sarsenbayeva G, et al. Efficacy and Safety of an Inactivated Whole-Virion Vaccine Against COVID-19, QazCovid-in®, In Healthy Adults: A Multicentre, Randomised, Single-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Clinical Trial With a 6-Month Follow-Up. SSRN Electron J [Internet]. 2022; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=4016484>
4. Zakarya K, Kutumbetov L, Orynbayev M, Abduraimov Y, Sultankulova K, Kassenov M, et al. Safety and immunogenicity of a QazCovid-in® inactivated whole-virion vaccine against COVID-19 in healthy adults: A single-centre, randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1 and an open-label phase 2 clinical trials with a 6 months follow-up in K. EClinicalMedicine [Internet]. 2021 Sep;39:101078. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537021003588>

Autor

Daniel Enrique Rojas Bolívar¹
Diana Gonzáles Zurita¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.