



Resultados del Estudio de fase III con control activo para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de la vacuna MVC-COV1901 contra el SARS CoV-2 en participantes de 18 años o más

Resumen

Antecedentes

MVC-COV1901, una vacuna de proteína recombinante que contiene proteína S-2P estabilizada antes de la fusión adyuvada con CpG 1018 e hidróxido de aluminio, ha demostrado ser bien tolerada con un buen perfil de seguridad en adultos en las fases 1 y 2, y proporcionó una buena respuesta inmune celular y humoral. Presentamos los resultados de seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la Fase III realizada en Paraguay.

Método

Este es un ensayo de fase 3 multicéntrico, de dos brazos, grupo paralelo, prospectivo, doble ciego, aleatorizado y con control activo realizado en dos Hospitales: Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Departamento Central, y Hospital Fundación Tesai, Ciudad del Este, Departamento de Alto Paraná en Paraguay. Las personas de 18 años o más que en general gozaban de buena salud o tenían condiciones médicas preexistentes estables eran elegibles para la inscripción. Los criterios de exclusión incluyeron viajar al extranjero dentro de los 14 días posteriores a la selección, la intención de viajar al extranjero dentro de los 6 meses posteriores a la visita de selección y afecciones médicas preespecificadas, incluida la enfermedad inmunosupresora, antecedentes de enfermedad autoinmune, malignidad con riesgo de recurrencia, un trastorno hemorrágico, infección por VIH no controlada, infecciones por el virus de la hepatitis B y C no controladas, infecciones por SARS-CoV-1 o SARS-CoV-2, alergia a cualquier vacuna o una afección médica grave que podría interferir con el estudio. Los participantes del estudio fueron asignados al azar (1:1) para recibir dos dosis de MVC-COV1901 o AZD1222 (control activo), administradas mediante inyección intramuscular el día 1 y el día 29.

La MVC-COV1901 (producto de prueba) contenía 15 µg de proteína S-2P/0,5mL/dosis, inyección IM en la región deltoidea.

AZD1222 (control activo aprobado): inyección IM en la región deltoidea. La aleatorización se realizó de forma centralizada mediante el uso de una fórmula de aleatorización simple. Los participantes y los investigadores estaban cegados

a la asignación de grupos. Los resultados primarios fueron evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de MVC-COV1901 desde el día 1 (el día de la primera dosis) hasta el día 57 (28 días después de la segunda dosis). La seguridad se evaluó en todos los participantes que recibieron al menos una dosis. La inmunogenicidad se evaluó midiendo los títulos medios geométricos (GMT en BAU/mL) y las tasas de seroconversión e IgG específicos de antígeno en la población por protocolo.

Este estudio está registrado en [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05011526), [NCT05011526](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05011526)

Resultados

De 1128 personas evaluadas entre el 24 de setiembre de 2021 al 3 de noviembre de 2021, 1030 voluntarios fueron incluidos y se asignaron al azar: 515 al grupo MVC-COV1901 y 515 al grupo control activo. Se incluyó un total de 1030 participantes recibieron primera dosis, y 934 participantes recibieron ambas dosis.

Desde el comienzo de este ensayo de fase 3 hasta el momento del presente análisis, no se registraron eventos adversos graves relacionados con la vacuna. Los eventos adversos solicitados más comunes en todos los participantes del estudio fueron dolor en el lugar de la inyección (2346 [71,2%] de 3295 y malestar o fatiga (1186 [36,0%] y 163 [29,7 %]). Rara vez se informó fiebre (23 [0,7%] y dos [0,4%]).

Los anticuerpos específicos aumentaron a GMT máximos (95 % IC) de 23,13 (19,74–23,20) a 2366 (2142,88–2366,04) BAU/ml para la vacuna A y de 27,71 (23,05-27,69) a 1034,51 (916,2 – 1034,51) BAU/ml para la vacuna B en la cohorte estudiada.

En cuanto a la vigilancia de casos de COVID-19, se presentaron un total de 4 casos positivos (0,38%)

Interpretación

MVC-COV1901 y AZD1222 tienen un buen perfil de seguridad y provocan una respuesta de inmune importante, respecto al nivel basal.

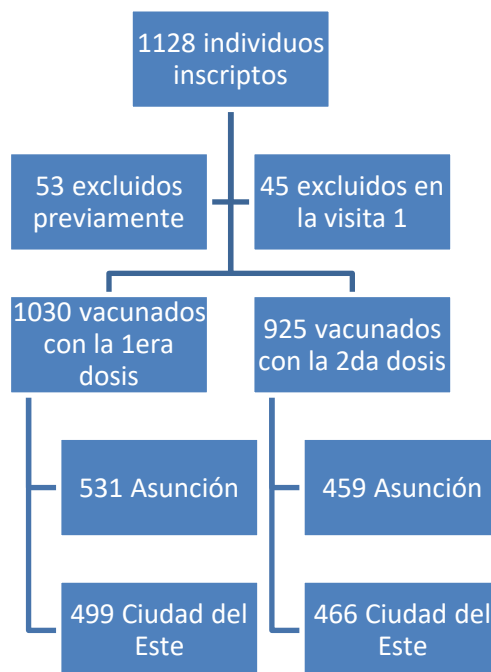
Financiado por:

Medigen Vaccine Biologics Corp.

Resultados del Estudio de fase III con control activo para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de la vacuna MVC-COV1901 contra el SARS CoV-2 en participantes de 18 años o más

De 1.128 voluntarios que realizaron su inscripción a través de la página web entre 24 de septiembre al 3 de noviembre, fueron excluidos inicialmente 73 pacientes por haber recibido previamente vacuna contra COVID 19 o algún criterio de exclusión (figura 1).

Figura 1. Flujograma de selección de pacientes del estudio.



Del total de 1.055 participantes que reunieron los criterios de selección y fueron la visita I, 25 fueron excluidos por presentar condición médica inestable o embarazo.

Hasta la fecha de corte de los datos (22 de diciembre de 2021), un total de 1.030 participantes cumplieron los criterios de inclusión por protocolo y recibieron la primera dosis de la intervención.

La edad media de los participantes es de 32 años \pm 12,4, edad mínima 18 años y edad máxima 91 años, 61,2% de sexo masculino (Tabla 1). La mayoría de los participantes tenían un índice de masa corporal de menos de 30 kg / m².



Un total de 235 (22,8%) participantes tenían alguna comorbilidad, resumidas en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de la población de estudio.

Variable	N	%
Edad (media, años)	32,3 ± 12,4	
18 a 29 años	541	52,5
30 a 39 años	238	23,1
40 a 49 años	148	14,3
50 a 59 años	92	8,9
> 60 años	26	2,5
Sexo		
Femenino	400	38,8
Masculino	630	61,2
VIH	2	0,2
Comorbilidades		
Enfermedad cardiovascular	43	4,2
Obesidad	235	22,8
Diabetes	26	2,5
Hipotiroidismo	4	0,4
Asma	26	2,5
Enfisema	1	0,1
Fibrosis pulmonar	2	0,2
EPOC	4	0,4
Hipertensión	80	7,8
Arritmia	3	0,3
Enfermedad hepática	5	0,5
Enfermedad renal	4	0,4
Enfermedad psiquiátrica	10	1,0



Tabla 2. Datos de laboratorio

Laboratorio	X ± DE / N (%)
Hemoglobina	14, 2 ± 4
Glóbulos rojos	4.380.000 ± 533.123
HCT	44 ± 5,35
MVC	101 ± 25,51
MCH	30 ± 4,96
MCHC	29 ± 5,1,
Reticulocitos	0,895 ± 2,31
Glóbulos blancos	7.300 ± 2.276,8
Neutrófilo	70 ± 7,6
Linfocitos	25 ± 7,9
Monocito	5 ± 5,2
Eosinófilos	5 ± 5,2
Plaquetas	278.000 ± 74.796
TP	15,8 ± 2,5
TTPA	31 ± 4,2
Creatinina	0,8 ± 0,4
GOT	13,5 ± 17,9
GPT	18,5 ± 11,2
Hemoglobina glicada mayor a 7	59 (5,7%)

La aparición de los eventos adversos solicitados se resume en la figura 1 y tabla 3.



Con respecto a los eventos adversos de la primera intervención 477 (46,3%) de 1.030 participantes informaron eventos adversos locales solicitados después de recibir una dosis de la intervención del estudio que fueron en su mayoría leves (grado 1) a moderada (grado 2) en severidad (Tabla 3).

Tabla 3. Efectos adversos locales solicitados.

Signo / síntoma	Primera intervención		Segunda intervención		Ambas intervenciones	
	N= 1.030	%	N= 925	%	N= 925	%
Dolor						
Grado 1	242	23,5	175	18,9	342	37,0
Grado 2	35	3,4	12	1,3	43	4,6
Grado 3	6	0,6	5	0,5	11	1,2
Enrojecimiento						
Grado 1	14	1,4	6	0,6	20	2,2
Grado 2	6	0,6	4	0,4	10	1,1
Hinchazón / induración						
Grado 1	9	0,9	3	0,3	12	1,3
Grado 2	6	0,6	3	0,3	9	1,0
Hematoma						
Grado 1	9	0,9	2	0,2	11	1,2
Grado 2	14	1,4	2	0,2	16	1,7
Picazón						
Grado 1	112	10,9	45	4,9	157	17,0
Grado 2	10	1,0	1	0,1	11	1,2
Grado 3	5	0,5	0	0,0	5	0,5



El evento adverso sistémico solicitado más común fue el dolor de cabeza (Tabla 4). Rara vez se informó diarrea. La mayoría de los eventos adversos solicitados fueron autolimitados y se resolvieron en 7 días, con una duración media de menos de 3 días.

Tabla 4. Efectos adversos sistémicos solicitados

Signo / síntoma	Primera intervención		Segunda intervención		Ambas intervenciones	
	N= 1030	%	N= 925	%	N= 925	%
Temperatura (fiebre)						
Grado 1	76	7,4	17	1,8	93	10,1
Grado 2	0	0,0	0	0,0	0	0
Grado 3	57	5,5	20	2,2	77	8,3
Malestar / fatiga						
Grado 1	149	14,5	105	11,4	254	27,5
Grado 2	35	3,4	17	1,8	52	5,6
Grado 3	4	0,4	4	0,4	8	0,9
Mialgia						
Grado 1	184	17,9	62	6,7	246	26,6
Grado 2	35	3,4	14	1,5	49	5,3
Grado 3	4	0,4	4	0,4	8	0,9
Dolor de cabeza						
Grado 1	219	21,3	80	8,6	299	32,3
Grado 2	45	4,4	22	2,4	77	8,3
Grado 3	10	1,0	3	0,3	13	1,4
Náuseas/ vómitos						
Grado 1	84	8,2	30	3,2	114	12,3
Diarrea	0	0,0	0	0	0	0
Grado 1	32	3,1	84	9,1	116	12,5
Escalofríos (Grado 1)						
Grado 1	70	6,8	26	2,8	96	10,4
Grado 2	13	1,3	5	0,5	18	1,9
Grado 3	4	0,4	1	0,1	5	0,5
Dolor articular						
Grado 1	88	8,5	26	2,8	114	12,3
Grado 2	19	1,8	11	1,2	30	3,2



Grado 3	4	0,4	3	0,3	7	0,8
---------	---	-----	---	-----	---	-----

Un total de 7 (0,67 %) participantes informaron eventos adversos no solicitados con ambas dosis. No se consideraron eventos adversos graves relacionados con la intervención del estudio.

Los eventos adversos graves reportados fueron: un caso de COVID 19 a la semana de la primera intervención, la misma fue internada por precaución, el caso fue descartado como evento adverso relacionado a la vacunación y no reportado como ESAVI (Eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación), un caso de enfermedad celiaca que inició como evento adverso esperado a los 5 días de la primera intervención y prosiguió hasta el día 8 que fue ingresada al hospital para evaluación con el diagnóstico citado.

Un caso de embarazo ectópico reportado como evento adverso grave, no relacionado a la vacunación y una pérdida de embarazo luego de la primera intervención que tampoco fue relacionado con la intervención.

No se informaron muertes o enfermedades potenciadas asociadas a la vacuna.

En la tabla 4 se resumen los motivos por lo que fueron excluidos los pacientes al ingreso y los pacientes con criterio de interrupción.

Tabla 5. Pacientes excluidos y con criterio de interrupción

Pacientes excluidos	N= 45	%
Condición médica inestable	33	73,3
Embarazo	6	13,3
Lactancia	3	6,7
Usuario de drogas	1	2,2
Menor de edad	1	2,2
VIH	1	2,2
Pacientes con criterios de interrupción	N= 11	%
Embarazo	9	81,8
Condición médica inestable	2	18,2



Tabla 6. Perdida de seguimiento

Sitio de estudio	V1 y V2	V3	V4
ASU 1	131	114	112
ASU 2	130	110	109
ASU 3	140	131	124
ASU 4	130	104	95
CDE 1	141	134	134
CDE 2	115	107	102
CDE 3	125	118	115
CDE 4	117	107	107
TOTAL	1030	925	898

Inmunogenicidad de la vacuna MVC-COV1901 en comparación con AZD1222 en participantes de 18 años o más de edad en Paraguay.

El informe preliminar del estudio incluye a 640 participantes con mediciones de niveles de anticuerpos específicos anti-SARS-CoV-2-spike basales y los catorce días después de la aplicación de la segunda dosis de cualquiera de las vacunas.

Catorce días después de la segunda vacunación (día 43), los anticuerpos específicos aumentaron a GMT máximos (95 % IC) de 23,13 (19,74–23,20) a 2366 (2142,88–2366,04) BAU/ml para la vacuna A y de 27,71 (23,05-27,69) a 1034,51 (916,2 – 1034,51) BAU/ml para la vacuna B en la cohorte estudiada.

Para el día 43, 14 días después de la segunda vacunación, se observaron tasas de seroconversión del 100% en ambas vacunas.

Los anticuerpos de unión aumentaron sustancialmente 14 días después de la segunda vacunación (día 43) para ambas vacunas.



Títulos medios geométricos de anticuerpos específicos y tasas de seroconversión.

	VACUNA A	VACUNA B
	N=406	N=414
Línea base (n)	403	400
GMT	23,13	27,71
(95% IC)	19,74 - 23,20	23,05 - 27,69
Día 14	369	399
GMT	2366	1034,51
(95% IC)	2142,88 - 2366,04	916,2 – 1034,56
Seroconversión		
SI (%)	100	100

MSc. Gladys Estigarribia
Coordinadora General

Mg. Biol. Gabriela Sanabria
Encargada de Farmacovigilancia

Prof. Dr. Julio Torales
Investigador Asociado