**Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria) przeciwko COVID-19 u dorosłych**

24.11.2021

Omówienie artykułu\*: Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) COVID-19 vaccine

Falsey A.R. i wsp.

The New England Journal of Medicine, 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2105290

**Opracowała** Małgorzata Ściubisz

**Skróty:** analiza *per protocol* – analiza w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania, CI – przedział ufności, COVID-19 (*coronavirus disease*) – choroba spowodowana przez SARS-CoV-2, ECMO – pozaustrojowa oksygenacja przezbłonowa, GKS – glikokortykosteroidy, ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) – szczepionka wektorowa przeciwko COVID-19 firmy AstraZeneca (nazwa handlowa Vaxzevria), NOP – niepożądane odczyny poszczepienne, OIT – oddział intensywnej terapii, RCT – badanie z randomizacją, RT-PCR – reakcja łańcucha polimerazy z odwrotną transkrypcją, SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2, SpO2 – wysycenie tlenem hemoglobiny krwi tętniczej mierzone pulsoksymetrem

**Wnioski:** U osób w wieku ≥18 lat szczepionka ChAdOx1 nCoV-19, w porównaniu z placebo, w okresie około 2 miesięcy znacznie zmniejszyła ryzyko zachorowania na objawową COVID-19 potwierdzoną laboratoryjnie i COVID-19 o ciężkim lub krytycznym przebiegu, a także ryzyko zakażenia SARS-CoV-2. Poza samoistnie ustępującymi miejscowymi i ogólnoustrojowymi odczynami poszczepiennymi, w większości łagodnymi lub umiarkowanie nasilonymi, nie zaobserwowano żadnych niepokojących sygnałów dotyczących bezpieczeństwa szczepionki.

**Metodyka:** RCT przeprowadzone w 88 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Chile i Peru, podwójnie ślepa próba, analiza *per protocol*, mediana okresu obserwacji wynosiła 61 dni po podaniu drugiej dawki, uwzględniono dane zbierane do 5 marca 2021 roku (*tzn. jeszcze przed dominacją wariantu Delta w analizowanej populacji – przyp. red.*).

**Populacja:** 32 379 osób w wieku ≥18 lat (śr. 50,2 lat, zakres: 18–100 lat [22,4% ≥65. rż.]; 55,6% mężczyźni), ogólnie zdrowych lub z chorobami współistniejącymi w stabilnym stanie, które nie wymagały istotnej zmiany leczenia ani hospitalizacji z powodu zaostrzenia chorób przewlekłych w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed kwalifikacją do badania (nadciśnienie tętnicze [27%], astma [10,1%], cukrzyca [8%], ciężkie choroby serca [3,3%], choroby wątroby [1,6%], zakażenie HIV [1,6%], nowotwór złośliwy w wywiadzie [6,5%], otyłość [BMI >30] aktualnie lub w przeszłości [27,2%]), narażone na zwiększone ryzyko zakażenia SARS-CoV-2, w tym objawowej COVID-19 i choroby o ciężkim przebiegu; kryteria wykluczające: ciąża lub karmienie piersią, zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzone metodą RT-PCR w przeszłości (uwzględniono 2,8% uczestników wyjściowo z dodatnim wynikiem testu serologicznego]), immunosupresja lub niedobór odporności, brak śledziony, nawracające ciężkie zakażenia, przyjmowanie leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją (prednizon w dawce ≥20 mg/24 h lub inny GKS w równoważnej dawce przez ≥15 dni w ciągu 30 dni przed podaniem szczepionki lub placebo)

**Interwencja:** 2 dawki szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 podane *i.m.* w odstępie 28 dni – 21 583 osób (grupa eksperymentalna)

**Kontrola:** placebo – 10 796 osób (grupa kontrolna)

**Wyniki:** W okresie od 28 sierpnia 2020 roku do 15 stycznia 2021 roku do badania zakwalifikowano 32 451 osób w wieku ≥18 lat. Co najmniej 1 dawkę szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 lub placebo otrzymało 32 379 osób (p. wyżej), a odpowiednio 96 i 92% otrzymało 2 dawki. Skuteczność kliniczną szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 w zapobieganiu zachorowaniom na **objawową COVID-19 potwierdzoną laboratoryjnie** (≥2 z następujących objawów: gorączka >37,8°C, kaszel o nagłym początku lub nasilenie już istniejące kaszlu, ból mięśni, zmęczenie utrudniające codzienną aktywność, wymioty i/lub biegunka, całkowita utrata węchu i/lub smaku, lub ≥1 z następujących kryteriów: zapalenie płuc potwierdzone badaniem RTG lub TK klatki piersiowej, SpO2 <94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym lub konieczność rozpoczęcia tlenoterapii, lub zwiększenie zapotrzebowania na tlen, lub duszność (albo uczucie braku tchu), a dodatkowo dodatni wynik badania metodą RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2), **COVID-19 o ciężkim lub krytycznym przebiegu** (definicja jw. + ≥1 z następujących kryteriów: w spoczynku objawy ciężkiej, ogólnoustrojowej choroby [częstotliwość oddechów >30/min, częstotliwość rytmu serca >125/min, SpO2 ≤93% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym lub PaO2/FiO2 <300 mm Hg], niewydolność oddechowa [konieczność zastosowania tlenoterapii wysokoprzepływowej, nieinwazyjnego wspomagania oddychania, wentylacji mechanicznej lub ECMO], wstrząs [ciśnienie tętnicze skurczowe <90 mm Hg, ciśnienie tętnicze rozkurczowe <60 mm Hg lub konieczność podania leków o działaniu wazopresyjnym], lub istotne zaburzenie czynności nerek lub wątroby, lub powikłania neurologiczne, lub konieczność hospitalizacji na OIT, lub zgon), oraz zapobieganiu **zakażeniom SARS-CoV-2** (dodatni wynik testu serologicznego w kierunku przeciwciał przeciwko białku N nukleokapsydu SARS-CoV-2 niezależnie od obecności objawów klinicznych po ≥15 dniach od podania drugiej dawki u osób wyjściowo seroujemnych) oceniono w podgrupach:

1. 26 212 osób w wieku ≥18 lat bez zakażenia SARS-CoV-2 wyjściowo lub w przeszłości, które otrzymały 2 dawki szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 lub placebo,
2. 27 594 osób w wieku ≥18 lat niezależnie od statusu zakażenia SARS-CoV-2 wyjściowo lub w przeszłości, które otrzymały 2 dawki szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 lub placebo.

Wykazano, że u osób w wieku ≥18 lat szczepionka ChAdOx1 nCoV-19, w porównaniu z placebo, znacznie zmniejszyła ryzyko zachorowania na objawową COVID-19 potwierdzoną laboratoryjnie oraz COVID-19 o ciężkim lub krytycznym przebiegu, a także ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 (p. tab.). Skuteczność kliniczna szczepionki była podobna niezależnie od wieku, płci, rasy, grupy etnicznej, przewlekłych chorób współistniejących, również w podgrupie 775 ochotników, którzy z powodu czasowego wstrzymania badania otrzymali drugą dawkę szczepionki po upływie >28 dni (*w badaniu nie analizowano jednak szczegółowo zależności między skutecznością szczepionki a dawkami – przyp. red.*). Odnotowano łącznie 2 zgony z powodu COVID-19, wszystkie w grupie placebo.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabela. Skuteczność kliniczna szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria), w porównaniu z placebo, w zapobieganiu zachorowaniom na COVID-19 potwierdzoną laboratoryjnie u osób w wieku ≥18 lata** | | | |
| **Punkt końcowy** | **Grupa szczepionab** (n = 17 662) | **Grupa kontrolnab** (n = 8550) | **Skuteczność (95% CI)** |
| COVID-19 potwierdzona laboratoryjnie | 73 | 130 | 74% (65,3–80,5) |
| 18–64 lat | 68 | 116 | 72,8% (63,4–79,9) |
| ≥65 lat | 5 | 14 | 83,5% (54,2–94,1) |
| choroby współistniejące tak, ≥1 nie | 43 30 | 82 48 | 75,2% (64,2–82,9) 71,8% (55,5–82,1) |
| COVID-19 wymagająca konsultacji na SOR | 1 | 9 | 94,8% (59–99,3) |
| COVID-19 o ciężkim lub krytycznym przebiegu | 0 | 8 | 100% (od 71,6 do ??)c |
| zakażenie SARS-CoV-2 | 156 | 202 | 64,3% (56,1–71) |
| a Uwzględniono osoby bez zakażenia SARS-CoV-2 wyjściowo lub w przeszłości, które otrzymały 2 dawki szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 lub placebo; uwzględniono pierwszy epizod COVID-19, który wystąpił ≥15 dni po drugiej dawce (analiza *per protocol*). b Liczba osób, u których rozpoznano dany punkt końcowy (definicje – p. tekst). c 97,5% CI (ze względu na brak przypadków w grupie eksperymentalnej nie można było oszacować górnej granicy przedziału ufności) SOR – szpitalny oddział ratunkowy | | | |

**Tolerancję** szczepionki oceniono w podgrupie 3000 osób, które otrzymały ≥1 dawkę szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 lub placebo. Zdefiniowane wcześniej typowe miejscowe (74,1 *vs* 24,4%) lub ogólnoustrojowe (71,6 *vs* 53%) NOP obserwowano częściej w grupie szczepionej ChAdOx1 nCoV-19 niż w grupie placebo zarówno po podaniu pierwszej, jak i drugiej dawki. W ciągu 7 dni po podaniu pierwszej lub drugiej dawki szczepionki najczęściej obserwowano ból, tkliwość, zaczerwienienie, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy, zmęczenie, ból mięśni, gorsze samopoczucie, dreszcze, nudności, gorączkę i wymioty. Miejscowe i ogólnoustrojowe NOP obserwowano częściej po podaniu pierwszej dawki szczepionki niż po dawce drugiej (różnica ta była bardziej widoczna u osób w wieku 18–64 lat). Większość NOP (96%) miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępowała w ciągu 1–2 dni.

**Bezpieczeństwo** szczepionki oceniono w grupie 32 379 osób, które otrzymały ≥1 dawkę ChAdOx1 nCoV-19 lub placebo. Zdarzenia niepożądane spontanicznie zgłaszane przez uczestników badania oraz ciężkie zdarzenia niepożądane oceniano w ciągu 28 dni po podaniu pierwszej i drugiej dawki szczepionki ChAdOx1 nCoV-19 lub placebo. Najczęściej zgłaszanymi przez uczestników zdarzeniami niepożądanymi w grupie szczepionej lub placebo były: uogólniony ból (8,2 *vs* 2,3%), ból głowy (6,2 *vs* 4,6%), ból w miejscu wstrzyknięcia (6,8 *vs* 2%), zmęczenie (5,1 *vs* 3,5%). Ciężkie zdarzenia niepożądane lub zdarzenia niepożądane wymagające interwencji lekarza zgłaszano rzadko, z podobną częstością w obu grupach (odpowiednio: 0,5 *vs* 0,5% oraz 0,6 *vs* 5,9%). Zdarzenie niepożądane o prawdopodobnym podłożu autoimmunizacyjnym oraz zdarzenia niepożądane objęte szczególnym nadzorem również występowały z podobną częstością w obu grupach (odpowiednio: 1,8 *vs* 3,4% oraz 0,3 *vs* 0,2%). Zakrzepicę żył głębokich (<0,1 *vs* <0,1%), zatorowość płucną (<0,1 *vs* <0,1%), małopłytkowość (<0,1 *vs* 0%) i małopłytkowość immunologiczną (0 *vs* <0,1%) zgłaszano rzadko, z podobną częstością w obu grupach. Nie zgłoszono żadnego przypadku zakrzepicy z małopłytkowością, zakrzepicy zatok opony twardej (CVST) lub zakrzepicy żył o nietypowej lokalizacji.