

REPORTE BREVE N° 05-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON



Última actualización: 11 de julio de 2021

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
2. José Alfredo Zavala Loayza – Sub Gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
3. Carlos Jesús Toro Huamanchumo – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Reporte Breve N° 05-2021. Eficacia y seguridad de la vacuna contra COVID-19 de Janssen/Johnson & Johnson. Lima, Perú. 2021.

I. INTRODUCCIÓN

La COVID-19, enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como SARS-CoV-2, representa un grave problema de salud pública en el mundo por las alarmantes cifras que presenta. Hasta finales de mayo del 2021, se han confirmado más de 169 millones de casos en todo el mundo y las muertes acumuladas han superado los 3.5 millones (Johns Hopkins University 2021). En Perú, el número acumulado de casos de COVID-19 supera los 1.9 millones de casos, con más de 68 mil muertes reportadas.

Las personas de 65 años a más, las gestantes, los fumadores y quienes padecen ciertas comorbilidades subyacentes tienen un mayor riesgo de progresar a COVID-19 grave. Estas comorbilidades incluyen el tener enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de células falciformes, diabetes, cáncer, obesidad o enfermedad renal crónica. El riesgo también es mayor en los receptores de trasplante o terapia inmunosupresora (COVID-19 Treatment Guidelines Panel 2021).

Las vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 se consideran el enfoque más prometedor para frenar la pandemia. El objetivo antigénico principal de las vacunas contra COVID-19 es la codificación de la *spike glycoprotein* (conocida en español como proteína de pico o glicoproteína de la espícula) de SARS-CoV-2 en las células huésped (Edwards and Orenstein 2021). La Organización Mundial de la Salud (OMS) mantiene una lista actualizada de vacunas candidatas en evaluación (World Health Organization 2021a). En la actualidad, más de 100 vacunas candidatas están siendo evaluadas en ensayos en humanos y más de 180 en ensayos preclínicos.

Las vacunas COVID-19 se están desarrollando utilizando tecnologías o plataformas diferentes. Algunas de estos son enfoques tradicionales, como virus inactivados o plataformas de virus vivos atenuados; otros son enfoques más nuevos, como proteínas recombinantes y vacunas de vectores virales; y algunos nunca se han empleado previamente para el desarrollo de vacunas, como las vacunas de ARN mensajero y ADN (Edwards and Orenstein 2021).

Al igual que con el desarrollo de productos farmacéuticos, el desarrollo de vacunas avanza a través de la evaluación preclínica y tres etapas clínicas distintas (World Health Organization 2021b):

- Ensayos de fase I: La vacuna se administra a una pequeña cantidad de voluntarios para evaluar su seguridad, confirmar que genera una respuesta inmune y determinar la dosis correcta. Generalmente, en esta fase, las vacunas se prueban en voluntarios adultos jóvenes y sanos.

REPORTE BREVE N° 05-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

- Ensayos de fase II: la vacuna se administra a varios cientos de voluntarios para evaluar aún más su seguridad y capacidad para generar una respuesta inmune. Los participantes en esta fase tienen las mismas características (como edad, sexo) que las personas a las que está destinada la vacuna.
- Ensayos de fase III: la vacuna se administra a miles de voluntarios y se compara con un grupo similar de personas que no recibieron la vacuna, pero recibieron un producto de comparación (otra vacuna o placebo), para determinar si la vacuna es eficaz contra la enfermedad. Además, en esta fase se estudia su perfil de seguridad en un grupo mucho más grande de personas.



Tradicionalmente, estos pasos se realizan de forma secuencial y, por lo general, cada uno tarda varios años en completarse. Sin embargo, el desarrollo de la vacuna COVID-19 se ha acelerado a un ritmo sin precedentes, y cada paso ocurre durante algunos meses. Esto debido a que diferentes organismos reguladores en el mundo han adaptado mecanismos que aceleran la autorización de uso de vacunas en situaciones de emergencia (Edwards and Orenstein 2021).



Los resultados de los ensayos de fase III son necesarios para evaluar la eficacia de la vacuna contra COVID-19. Según los criterios mínimos de eficacia establecidos por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), la eficacia de la vacuna debe ser al menos del 50%, con un límite inferior de un intervalo de confianza (IC) del 95% mayor al 30% (Food and Drug Administration 2020). La OMS ha propuesto los mismos objetivos mínimos de eficacia (World Health Organization 2021d). El desenlace clínico primario de los estudios de eficacia es generalmente la prevención de casos sintomáticos y confirmados de COVID-19 (Food and Drug Administration 2020). La prevención de casos graves de COVID-19 también es un criterio de valoración adicional.



Actualmente, las vacunas contra COVID-19 aprobadas por la OMS son: vacuna de ARNm BNT162b2 (vacuna Pfizer-BioNTech), vacuna de ARNm ARNm-1273 (vacuna Moderna), vacuna de vector de adenovirus de COVID-19 Ad26.COVS (vacuna Janssen/Johnson & Johnson), ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (Universidad de Oxford, AstraZeneca y Serum Institute of India), NVX-CoV2373 (Novavax), BBIBP-CorV (Sinopharm) y CoronaVac (Sinovac) (World Health Organization 2021b). Algunas de estas vacunas están disponibles para su uso en diferentes países.

Por otro lado, cabe mencionar que se han identificado en todo el mundo varias variantes del SARS-CoV-2 con potencial de escape inmunológico (p. Ej., B.1.1.7 (Alfa) variante identificada en el Reino Unido, B.1.351 (Beta) variante identificada en Sudáfrica, P.1

REPORTE BREVE N° 05-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

(Gamma) variante identificada en Japón/Brasil, B.1.427/B.1.429 (Epsilon) variantes identificadas en los Estados Unidos (California) y B.1.617.2 (Delta) variante identificada en la India) (Mayo Clinic 2021). Los datos sobre si la inmunidad inducida por vacunas puede proteger contra estas variantes son limitados (Edwards and Orenstein 2021). En Perú, según un comunicado emitido por el Instituto Nacional de Salud el 28 de junio de 2021, y basado en la secuenciación genómica de 2010 muestras, la variante de SARS-CoV-2 más prevalente es la Lambda (C.37) con 1416 casos detectados (70.4%); seguida de la variante Gamma (P.1) con 305 casos (15.2%). Asimismo, en porcentajes menores al 1%, se han identificado las variantes Alfa (B.1.1.7), Epsilon (B.1.429), Zeta (P.2) y Delta (B.1.617.2) (Instituto Nacional de Salud 2021).

En nuestro país, la vacunación contra COVID-19 se inició en febrero de 2021 con un millón de dosis de la vacuna Sinopharm. El grupo priorizado para la vacunación fue el personal del sector salud. Se continuó con el personal activo de la Policía Nacional del Perú, las Fuerzas Armadas y los Bomberos, a medida que se recibieron 250 mil dosis de la vacuna Pfizer. Además, el Gobierno de Transición y de Emergencia describió el cumplimiento de contratos suscritos con Covax Facility (el Fondo de Acceso Global para vacunas COVID-19) y AstraZeneca. Asimismo, según lo descrito en el Plan Nacional Actualizado de Vacunación contra la COVID-19, se tienen negociaciones con el Fondo Ruso de Inversión Directa por la vacuna Sputnik V, así como con Moderna, Janssen/Johnson & Johnson, Sinovac, Curevac y otras compañías farmacéuticas que garantizan una cantidad de dosis que permita cubrir las necesidades del país (Ministerio de Salud del Perú 2021).

El propósito del presente reporte es evaluar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la vacuna contra COVID-19 de Janssen, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Personas de cualquier edad*
I	Vacuna frente a COVID-19 (Ad26.COVS.S [recombinante])**
C	Placebo
O	Desenlaces de eficacia: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Hospitalización • Ingreso a UCI • Necesidad de ventilación mecánica

	<ul style="list-style-type: none"> • Casos confirmados***, sintomáticos de COVID-19 (cualquier severidad†) • Casos confirmados***, asintomáticos de COVID-19 <p>Desenlaces de seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos
--	---

*Con o sin infección previa por SARS-CoV-2.

**Vacuna de Janssen/Johnson & Johnson.

***Con resultado de prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR) positivo para SARS-CoV-2.

†Según definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization 2021a). *Casos leves*: pacientes sintomáticos que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia. *Casos moderados*: pacientes con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) pero sin signos de neumonía grave, incluida saturación de oxígeno (SpO2) ≥ 90% en el aire ambiente. *Casos graves*: pacientes con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min; dificultad respiratoria severa; o SpO2 <90% en aire ambiente. *Casos críticos*: definido por los criterios para el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis, shock séptico u otras afecciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital, como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o terapia vasopresora.

A. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

La vacuna contra COVID-19 de Janssen (Ad26.COV2.S) es una vacuna monovalente recombinante compuesta por un vector de adenovirus tipo 26 humano no replicativo que codifica una glicoproteína de la espícula (S) de longitud completa del SARS-CoV-2 en una conformación estabilizada. Tras la administración, la glicoproteína S del SARS-CoV-2 se expresa de manera transitoria, estimulando tanto los anticuerpos neutralizantes como otros anticuerpos funcionales específicos anti-S, así como respuestas inmunes celulares dirigidas contra el antígeno S, que pueden contribuir a la protección frente a COVID-19.

La vacuna contra COVID-19 de Janssen recibió autorización de comercialización condicional por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), el 11 de marzo de 2021 (European Medicines Agency 2021b), y por la FDA, el 27 de febrero de 2021 (Food and Drug Administration 2021b). Asimismo, el 17 de marzo de 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió unas recomendaciones provisionales sobre el uso de la vacuna Ad26.COV2.S de Janssen contra la COVID-19 (World Health Organization 2021c). Esta vacuna está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por SARS-CoV-2 en personas de 18 años de edad y mayores. Se administra en una dosis única de 0.5 ml por inyección intramuscular únicamente. Una dosis

REPORTE BREVE N° 05-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

(0.5 ml) contiene adenovirus tipo 26 que codifica la glicoproteína de la espícula del SARS-CoV-2 (Ad26.COV2.S), no menos de 8.92 log₁₀ unidades infecciosas.

Los efectos secundarios muy frecuentes ($\geq 1/10$) de la vacuna COVID-19 de Janssen son dolor en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, cansancio, dolor muscular y náuseas. Estos son generalmente leves o moderados y mejoran en 1 o 2 días después de la vacunación. Los efectos secundarios frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) son tos, dolor en las articulaciones, fiebre, escalofríos y enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección. Los efectos secundarios poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) son estornudos, temblores, dolor de garganta, erupción cutánea, sudoración, debilidad muscular, dolor en brazos y piernas, dolor de espalda, debilidad y malestar general. Además, los efectos secundarios raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) son hipersensibilidad (alergia) y erupción cutánea con picazón, y los efectos secundarios muy raros ($< 1/10.000$) son trombosis (formación de coágulos de sangre en los vasos sanguíneos) en combinación con trombocitopenia (niveles bajos de plaquetas en sangre). En estudios clínicos, se han notificado reacciones alérgicas graves, incluida anafilaxia, tras la administración de la vacuna Janssen (European Medicines Agency 2021a).

El 9 de abril de 2021, el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la EMA (PRAC, por sus siglas en inglés) inició una revisión de una "señal de seguridad"¹ para evaluar informes de eventos tromboembólicos (formación de coágulos de sangre, que resultan en la obstrucción de un vaso) en personas que recibieron la vacuna COVID-19 de Janssen. Se notificaron cuatro casos graves de coágulos sanguíneos inusuales con plaquetas bajas en sangre después de la vacunación con la vacuna COVID-19 Janssen. Un caso ocurrió en un ensayo clínico (estudio ENSEMBLE) y tres casos ocurrieron durante el lanzamiento de la vacuna en los EE. UU. Uno de ellos fue fatal (European Medicines Agency 2021d).

El 20 de abril de 2021, el PRAC concluyó que se debía agregar en la información del producto una advertencia sobre coágulos de sangre inusuales con plaquetas bajas en la sangre. El 7 de mayo de 2021, el PRAC concluyó que la información del producto también debía informar que los pacientes a los que se les diagnostica trombocitopenia, dentro de las tres semanas posteriores a la vacunación, deben ser investigados activamente para detectar signos de trombosis (European Medicines Agency 2021c).

¹ Información sobre un evento adverso nuevo o conocido que es potencialmente causado por un medicamento y que justifica una mayor investigación. Las señales se generan a partir de varias fuentes, como informes espontáneos, estudios clínicos y literatura científica (European Medicines Agency 2021).

El 13 de abril de 2021, la FDA y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) recomendaron una pausa en el uso de la vacuna COVID-19 de Janssen por precaución. Se revisaron datos que involucraron seis casos reportados en los Estados Unidos de un tipo de coágulo sanguíneo raro y severo en individuos después de recibir la vacuna. En estos casos, se observó un tipo de coágulo de sangre llamado trombosis del seno venoso cerebral en combinación con niveles bajos de plaquetas en sangre (trombocitopenia). Los seis casos ocurrieron en mujeres de entre 18 y 48 años, y los síntomas se presentaron de 6 a 13 días después de la vacunación (Food and Drug Administration 2021c). El 23 de abril de 2021 se reanudó el uso de la vacuna y la FDA modificó la autorización de uso de emergencia de la vacuna COVID-19 de Janssen para incluir información sobre un tipo de coágulo sanguíneo muy raro y grave en las personas que reciben la vacuna (Food and Drug Administration 2021d; Food and Drug Administration 2021a).

En nuestro país, con fecha 07 de julio de 2021, la vacuna de Janssen contra COVID-19 recibió la autorización por parte de la DIGEMID para su importación y uso por salud pública (MINSa 2021).

De acuerdo al “Tablero del mercado de vacunas COVID-19” desarrollado por la UNICEF (United Nations Children's Fund), herramienta interactiva con información actualizada, el precio de la vacuna Ad26.COv2.S de Janssen oscila entre \$8.50 dólares (Unión Europea) y \$10.00 dólares (Estados Unidos y Unión Africana) (UNICEF 2021).

II. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la vacuna contra COVID-19 de Janssen. La búsqueda de literatura se realizó hasta el 27 de mayo de 2021. Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, Cochrane Library y LILACS para publicaciones con revisión por pares y MedRxiv, ResearchSquare y SSRN para publicaciones sin revisión por pares (pre-impresiones). Se realizó una búsqueda complementaria en Google Scholar.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y GPC; incluyendo el *Scottish Medicines Consortium*, el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, la *Haute Autorité de*

Santé (HAS), el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de diversas organizaciones gubernamentales y/o sociedades científicas internacionales, como la OMS y los CDC. De manera adicional, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en curso en la página web administrada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y en la *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP) (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>). También se consultó la plataforma de seguimiento del desarrollo de vacunas contra la COVID-19 de la OMS (World Health Organization 2021a).

B. TÉRMINOS DE BÚSQUDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la intervención y la población de interés. Se emplearon términos MeSH² y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos se encuentran en las Tablas 1 al 3 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda bibliográfica se limitó a GPC, ETS, documentos de recomendaciones basados en la evidencia, ECA de fase III, estudios observacionales y reportes de farmacovigilancia que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen. La búsqueda se limitó a estudios en inglés y español. Se excluyeron las revisiones sistemáticas, los ensayos clínicos de fase I y II, los ensayos preclínicos, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

Con respecto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron una metodología basada en la búsqueda de la evidencia, además de un sistema de gradación de las recomendaciones brindadas. Debido a la reciente publicación del estudio de fase III que evalúa la eficacia y seguridad de la vacuna contra COVID-19 de Janssen (21 de abril de 2021), la selección de GPC y ETS se limitó a documentos publicados y/o actualizados en el último mes.

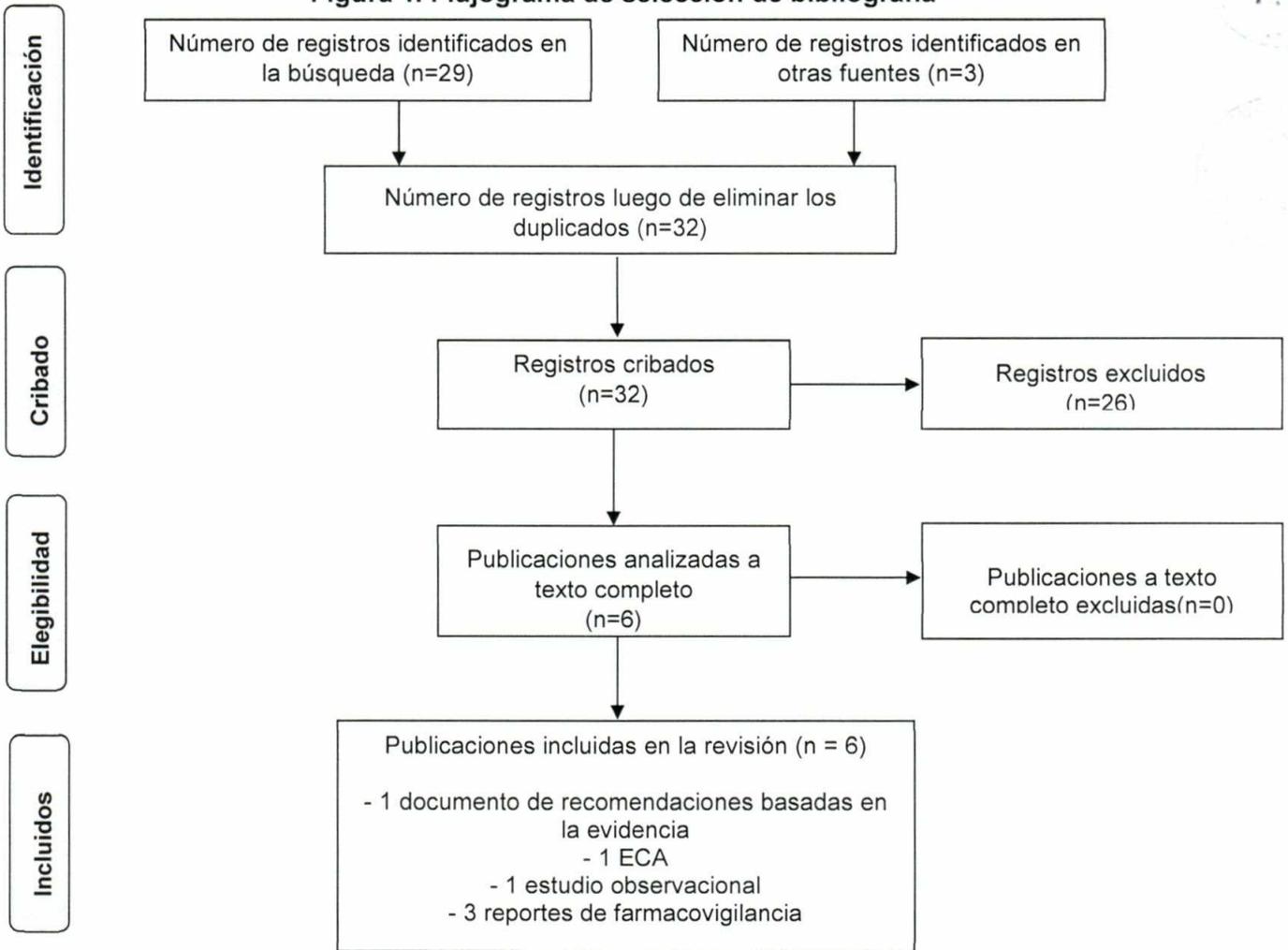
² Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

D. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores y consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>). Esta primera fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

III. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía



ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

REPORTE BREVE N° 05-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S³, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

No se identificaron GPC que abordaran la pregunta PICO de interés.

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

No se identificaron ETS que abordaran la pregunta PICO de interés.

Documentos de recomendaciones basadas en la evidencia

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COVID-19 vaccine. Interim guidance First issued 17 March 2021 Updated 15 June 2021 (World Health Organization 2021c).

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVID-19 Vaccine against Covid-19 (Sadoff et al. 2021)

Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Real-world effectiveness of Ad26.COVID-19 adenoviral vector vaccine for COVID-19. Posted April 30, 2021 (Corchado-Garcia et al. 2021).

³ El modelo de Haynes **6S** contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (**Studies** por sus siglas en inglés).

Reportes de farmacovigilancia

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine — United States, March–April 2021 (Shay et al. 2021).
- Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021 (MacNeil et al. 2021).
- Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. May 12, 2021 (Centers for Disease Control and Prevention 2021)

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados

No se identificaron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondan a la pregunta PICO del presente reporte breve.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Documentos de recomendaciones basados en la evidencia

Interim recommendations for the use of the Janssen Ad26.COVS.2 (COVID-19) vaccine. Interim guidance First issued 17 March 2021 Updated 15 June 2021 (World Health Organization 2021c).

Se trata de las recomendaciones provisionales para el uso de la vacuna Ad26.CoV2.S de Janssen contra la COVID-19 elaboradas por el Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico sobre inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) de la OMS. Las recomendaciones se realizaron por primera vez el 17 de marzo de 2021 y se actualizaron el 15 de junio de 2021.

Con base en la evidencia del estudio ENSEMBLE, la OMS apoya la conclusión de que los beneficios conocidos y potenciales de la vacuna Ad26.COVS.2 de Janssen superan los riesgos conocidos y potenciales. Así, recomienda el uso de una sola dosis de Ad26.COVS.2 en individuos con 18 años o más. La OMS refiere que las evaluaciones de riesgo-beneficio para subgrupos (por ejemplo, individuos más jóvenes frente a personas mayores) pueden diferir de un país a otro, y que, en ese sentido, los países deben considerar su situación

REPORTE BREVE N° 05-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

epidemiológica, los riesgos a nivel individual y poblacional, y la disponibilidad de otras vacunas y opciones alternativas para mitigar el riesgo. También menciona que la relación beneficio-riesgo es mayor en los grupos de mayor edad, ya que el riesgo de complicaciones asociados a COVID-19 aumenta con la edad.

En el documento se describe que se han informado casos de trombosis con síndrome de trombocitopenia (TTS, por sus siglas en inglés) aproximadamente de 3 a 15 días después de la vacunación con Ad26.COV2.S. Se menciona que la TTS generalmente involucra trombosis en ubicaciones inusuales, incluidos los senos venosos cerebrales, la vena porta, la vena esplénica y otras trombosis venosas y arteriales raras, pero también puede ocurrir en ubicaciones más comunes, causando trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Al respecto, la OMS manifiesta que se considera plausible una relación causal entre la vacuna y la TTS, aunque refiere que todavía se está investigando el mecanismo biológico de este síndrome.

En cuanto al manejo de estos eventos de especial preocupación, debido a su potencial letalidad, la OMS subraya la importancia de la identificación temprana de TTS para iniciar el tratamiento adecuado. Al respecto, recomienda que los pacientes a los que se les diagnostica trombocitopenia (plaquetas sanguíneas bajas) dentro de los 30 días posteriores a la vacunación sean investigados activamente para detectar signos de trombosis (formación de coágulos sanguíneos en los vasos), y que los pacientes que presenten trombosis dentro de los 30 días posteriores a la vacunación sean evaluados para detectar trombocitopenia.

Con respecto a grupos de especial interés, la OMS realiza las siguientes recomendaciones:

Poblaciones para las que se dispone de datos de apoyo procedentes de ensayos clínicos

- **Personas mayores:** Los datos de ENSEMBLE indican que la eficacia y la seguridad de la vacuna son comparables en todos los grupos de edad (mayores de 18 años). Se recomienda la vacunación para personas mayores.
- **Personas con comorbilidades:** ENSEMBLE demostró que la vacuna tiene perfiles de seguridad y eficacia similares en personas con diversas afecciones médicas subyacentes, incluidas aquellas que las ponen en mayor riesgo de COVID-19 grave. Las comorbilidades estudiadas en ENSEMBLE incluyeron hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca significativa, obesidad, diabetes e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se recomienda la vacunación de

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

las personas con comorbilidades que se sabe que aumentan el riesgo de COVID-19 grave.

Poblaciones para las que existen datos limitados o nulos procedentes de ensayos clínicos

- **Niños y adolescentes menores de 18 años:** Actualmente no existen datos de eficacia o seguridad para niños o adolescentes menores de 18 años. Hasta que no se disponga de estos datos, no se recomienda de forma rutinaria la vacunación de personas menores de 18 años.
- **Mujeres embarazadas:** Si bien los datos disponibles sobre la vacunación de mujeres embarazadas con Ad26.COVS.2.S son insuficientes para evaluar la eficacia de la vacuna o los riesgos asociados a la vacuna en el embarazo, según la experiencia previa con el uso de otras vacunas durante el embarazo (no se cita un documento), se espera que la eficacia de Ad26.COVS.2.S en mujeres embarazadas sea comparable a la observada en mujeres no embarazadas en grupos de edad similares. Es de destacar que, en comparación con las mujeres no embarazadas, el embarazo se asocia con tasas más altas de trombosis, trombocitopenia y hemorragia; sin embargo, actualmente no se sabe si el embarazo está asociado con un mayor riesgo de TTS. Hasta que exista nueva evidencia disponible, la OMS recomienda el uso de Ad26.COVS.2.S en mujeres embarazadas solo si los beneficios de la vacunación para la mujer embarazada superan los riesgos potenciales.
- **Personas que han tenido previamente una infección por SARS-CoV-2:** La vacuna debe ofrecerse independientemente del historial de una persona de infección por SARS-CoV-2 sintomática o asintomática. No se recomiendan las pruebas serológicas o virales para detectar una infección previa con el fin de tomar decisiones sobre la vacunación.
- **Personas con COVID-19 agudo actual:** Las personas con cuadro agudo de COVID-19 confirmado por PCR no deben vacunarse hasta que se hayan recuperado de la enfermedad aguda y se hayan cumplido los criterios para la interrupción del aislamiento. Aún no se conoce el intervalo óptimo entre una infección natural y la vacunación.

Con respecto a las variantes de SARS-CoV-2, se menciona que en ENSEMBLE, a pesar de que la cepa predominante en Sudáfrica era la variante 20H/501Y.V2, la eficacia en esta región fue similar a la de los Estados Unidos, donde las nuevas variantes preocupantes no eran predominantes. Similares resultados se observaron en Brasil, en donde la cepa

predominante era una variante del linaje P.2. En ese sentido, la OMS recomienda el uso de Ad26.COVS aunque haya variantes de SARS-CoV-2 en un país. Al respecto, refiere que los países deben realizar evaluar los beneficios y los riesgos teniendo en cuenta la situación epidemiológica local, y en particular la extensión de la circulación de las variantes del virus. La OMS seguirá vigilando la situación, y las recomendaciones se actualizarán a medida que se disponga de nuevos datos.

ii. Ensayos clínicos aleatorizados

Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVS Vaccine against Covid-19 (Sadoff et al. 2021)



Se describen los resultados de un ensayo de fase 3 en curso (ENSEMBLE; NCT04505722) para evaluar la seguridad y eficacia de una dosis única de Ad26.COVS en 5×10^{10} partículas virales para la prevención de la infección por Covid-19 y SARS-CoV-2 en adultos. El ensayo comenzó el 21 de septiembre de 2020 y la fecha de corte de datos para el presente análisis fue el 22 de enero de 2021. Según el protocolo del estudio, la duración del estudio es 2 años. El patrocinador del estudio es la compañía farmacéutica Janssen de Johnson & Johnson.



Se trata de un ECA doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, realizado en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Perú, Sudáfrica y los Estados Unidos. Una Junta de Supervisión de Datos y Seguridad independiente no cegada monitorea continuamente la seguridad. El análisis y la interpretación de los datos fueron realizados por el patrocinador y los colaboradores.



El ensayo ENSEMBLE tuvo cuatro etapas: 1a, 2a, 1b y 2b. Las etapas 1a y 2a del ensayo se llevaron a cabo en paralelo e incluyeron adultos de 18 a 59 años y 60 años de edad o mayores, respectivamente, que tenían una salud buena o estable y no tenían afecciones coexistentes que se hayan asociado con un mayor riesgo de Covid-19 grave, incluido un IMC $<30 \text{ kg/m}^2$. Después de una revisión de la seguridad, se iniciaron las etapas 1b y 2b. Esas etapas también incluyeron adultos de los mismos rangos de edad, respectivamente, que tenían condiciones coexistentes estables y bien controladas.

Los participantes fueron excluidos si tenían una enfermedad aguda clínicamente significativa (sin incluir enfermedades leves como diarrea o infección leve del tracto respiratorio superior) o temperatura $\geq 38.0 \text{ }^\circ\text{C}$ dentro de las 24 horas anteriores a la vacunación planificada del estudio; tenían una alergia conocida o sospechosa o antecedentes de anafilaxia u otras reacciones adversas graves a las vacunas o sus

REPORTE BREVE N° 05-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

excipientes; tenían una función anormal del sistema inmunológico como resultado de condiciones clínicas (p. ej., enfermedad autoinmune o enfermedad inmunomediada potencial o inmunodeficiencia conocida o sospechada, o participante en hemodiálisis); estaban embarazadas o planeaban quedar embarazadas dentro de los 3 meses posteriores a la administración de la vacuna del estudio. Además, se excluyeron aquellos con uso crónico o recurrente de corticosteroides sistémicos dentro de los 6 meses antes de la administración de la vacuna del estudio y los que habían recibido previamente una vacuna contra el coronavirus, o un medicamento en investigación (incluidos medicamentos en investigación para la profilaxis de COVID-19) dentro de los 30 días previos. No se excluyeron a los participantes sobre la base de la infección por SARS-CoV-2 o el estado serológico.



Los participantes fueron asignados al azar en una razón de 1:1, con el uso de bloques permutados al azar, para recibir Ad26.COVS2 o un placebo de solución salina. El Ad26.COVS2 se suministró a una concentración de 1×10^{11} partículas virales por mililitro y se administró a una dosis de 5×10^{10} partículas virales en una única inyección intramuscular (0.5 ml). La aleatorización se realizó con un sistema interactivo de respuesta web y se estratificó según el sitio del ensayo, el grupo de edad y la presencia o ausencia de afecciones coexistentes que se han asociado con un mayor riesgo de COVID-19 grave. La vacuna o el placebo se administraron el día 1.



Los participantes informaron electrónicamente sobre la presencia de síntomas de COVID-19 mediante el uso de un cuestionario. Las muestras de hisopos nasales se analizaron mediante una prueba de RT-PCR autorizada por la FDA. La seropositividad para SARS-CoV-2 se evaluó mediante un inmunoensayo de nucleocápside (N-inmunoensayo) al inicio del ensayo y en los días 29 y 71.



Los dos desenlaces primarios del estudio fueron: i) la eficacia de la vacuna⁴ Ad26.COVS2 frente a la ocurrencia de casos moderados a graves/críticos de COVID-19 confirmados centralmente con un inicio al menos 14 días después de la administración de la vacuna y ii) la eficacia de la vacuna Ad26.COVS2 frente a la ocurrencia de casos moderados a graves/críticos de COVID-19 confirmados centralmente con un inicio al menos 28 días después de la administración de la vacuna. Los casos fueron clasificados por un Comité de Adjudicación de Gravedad Clínica independiente cuyos miembros desconocían las asignaciones de grupo.

⁴ Eficacia de la vacuna: $100 \times (1 - \text{relación de incidencia vacuna / placebo}) \%$

Los casos leves de COVID-19 se definieron mediante una prueba de RT-PCR positiva para el SARS-CoV-2 y en cualquier momento durante la observación, y uno de los siguientes síntomas: fiebre (≥ 38.0 °C), dolor de garganta, malestar (pérdida del apetito, malestar general, fatiga, debilidad física), dolor de cabeza, dolor muscular (mialgia), síntomas gastrointestinales, tos, congestión en el pecho, secreción nasal, sibilancias, erupción cutánea, irritación o secreción de los ojos, escalofríos, trastornos olfativos o del gusto nuevos o cambiantes, pies o dedos de los pies enrojecidos o con aspecto de magulladuras, o escalofríos.

Los casos moderados de COVID-19 se definieron por 1) una prueba de RT-PCR positiva para el SARS-CoV-2 y 2) dos o más de los siguientes síntomas (nuevos o que empeoran): fiebre o escalofríos, tos, frecuencia cardíaca ≥ 90 latidos/minuto, dolor muscular o corporal, dolor de cabeza, nueva pérdida del gusto u olfato, dolor de garganta, pies o dedos enrojecidos o con aspecto de magulladuras, náuseas, vómitos o diarrea; o uno o más de los siguientes signos o síntomas: dificultad para respirar, frecuencia respiratoria >20 respiraciones/minuto, evidencia clínica o radiológica de neumonía, trombosis venosa profunda o saturación anormal de oxígeno (pero por encima de 93%).

Los casos graves/críticos de COVID-19 se definieron mediante una prueba de RT-PCR positiva para el SARS-CoV-2 con una de las siguientes características: insuficiencia respiratoria; evidencia de shock (presión arterial sistólica <90 mm Hg, presión arterial diastólica <60 mm Hg o que requieran vasopresores); frecuencia respiratoria >30 respiraciones/minuto; frecuencia cardíaca ≥ 125 latidos/minuto; saturación de oxígeno del 93% o menos (aire ambiente al nivel del mar), o una relación entre la presión parcial de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado <300 mm Hg; ingreso a la unidad de cuidados intensivos; disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa, o muerte.

Los eventos adversos (EA) graves se registraron a lo largo del ensayo en la población total del estudio. Los EA locales y sistémicos solicitados⁵ se registraron durante 7 días después de la administración en una subpoblación de seguridad, que comprendió aproximadamente 6000 participantes.

El análisis de los desenlaces primarios de eficacia se realizó en la población por protocolo. Esta comprendió los participantes que se sometieron a la aleatorización y recibieron una dosis de la vacuna del ensayo o placebo, fueron seronegativos o tenían un estado serológico desconocido en el momento en que se administró la vacuna o el placebo, y no

⁵ Los eventos adversos locales solicitados incluyeron dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección, eritema e hinchazón en el lugar de la inyección. Los eventos adversos sistémicos solicitados incluyeron fatiga, dolor de cabeza, mialgia, náuseas y control de la temperatura para detectar fiebre.

tuvieron desviaciones del protocolo que probablemente afectarían la eficacia de la vacuna. La población por protocolo se seleccionó como la población principal para el análisis de eficacia a fin de proporcionar una evaluación de la eficacia de la vacuna en personas sin infección por SARS-CoV-2 actual o previa. Por otro lado, los análisis de seguridad se realizaron en los participantes que se sometieron a la aleatorización y recibieron una dosis de la vacuna del ensayo o placebo.

La hipótesis nula fue que la eficacia de Ad26.CO2.S no sería superior al 30% para cada desenlace primario, según se evaluó con una prueba de razón de probabilidad secuencial truncada a un nivel de significancia unilateral de 0.025. Durante el ensayo, el tamaño de la muestra se redujo de 60,000 a aproximadamente 40,000 participantes debido a la alta incidencia de Covid-19. Esta reducción del tamaño de la muestra se pre-especificó en el protocolo del estudio en caso existiera una tasa de incidencia mayor a la estimada. El análisis primario se inició con una recomendación positiva de la junta de monitoreo de datos y seguridad, después de que se alcanzó la mediana de seguimiento de 8 semanas en al menos el 50% de los participantes especificada por la FDA.

El 11 de octubre de 2020, se informó al patrocinador de un EA grave⁶ que cumplía con una regla de pausa del estudio. Como medida de precaución, se detuvo la vacunación del ensayo. Sin embargo, esta se reanudó a partir del 27 de octubre de 2020, según la revisión y recomendación de la Junta de Supervisión de Datos y Seguridad del estudio.

Resultados

Un total de 44,325 participantes fueron aleatorizados, de los cuales 43,783 recibieron vacuna o placebo: 21,895 recibieron Ad26.CO2.S y 21,888 recibieron placebo. Las características demográficas y las condiciones coexistentes de los participantes al inicio del estudio (n=43,783) se equilibraron en los dos grupos. Un total de 9.6% de los participantes eran seropositivos al SARS-CoV-2 al inicio del estudio. El seguimiento medio fue de 58 días (rango, 1 a 124), y el 55% de los participantes tuvo al menos 8 semanas de seguimiento. El estudio incluyó 17,905 participantes de Latinoamérica (40.9%), con 1,771 participantes peruanos (40%). El reclutamiento más tardío y más lento de participantes de 60 años o más con condiciones coexistentes resultó en una duración más corta del seguimiento en este subgrupo.

⁶ Los eventos adversos graves incluyeron aquellos que resultaron en muerte, fueron potencialmente mortales, requirieron hospitalización (o prolongaron la hospitalización existente), dieron como resultado una discapacidad persistente o significativa, fueron anomalías congénitas, fueron una sospecha de transmisión de cualquier agente infeccioso a través de un medicamento, o se consideraron médicamente importantes según el criterio del investigador.

REPORTE BREVE N° 05-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

La población por protocolo para el análisis de eficacia incluyó 39,321 participantes, de los cuales 19,630 recibieron Ad26.COVID.S y 19,691 recibieron placebo. La razón principal para excluir a los participantes del análisis por protocolo fue la seropositividad inicial (9.6%). Las razones adicionales incluyeron la positividad de RT-PCR al inicio del estudio (0.5%) y desviaciones importantes del protocolo que posiblemente afectarían la eficacia (0.2%). Según los autores, las exclusiones se equilibraron entre los grupos aleatorizados.

De manera adicional, en los análisis de la eficacia de la vacuna contra la infección sintomática, se excluyeron a los participantes que resultaron positivos para RT-PCR entre los días 1 y 14 después de la administración de la vacuna o el placebo para medir la ocurrencia de casos moderados a graves/críticos de COVID-19 a partir de los 14 días después de la administración, y aquellos que resultaron positivos para RT-PCR entre los días 1 y 28 después de la administración de la vacuna o el placebo para medir la ocurrencia de casos moderados a graves/críticos de COVID-19 a partir de los 28 días después de la administración. De esta manera, los análisis de eficacia incluyeron 19,514 participantes en el grupo de la vacuna y 19,544 participantes en el grupo placebo, y 19,306 participantes en el grupo de la vacuna y 19,178 participantes en el grupo de placebo, respectivamente.

Seguridad

La subpoblación de seguridad (n=6,736) incluyó a 3,356 participantes en el grupo de la vacuna y 3,380 en el grupo de placebo. Durante el período de 7 días después de la administración de la vacuna o el placebo, los receptores de Ad26.COVID.S informaron más EA solicitados que los receptores de placebo. En el grupo de la vacuna, el dolor en el lugar de la inyección fue la reacción local más común (en el 48.6% de los participantes); las reacciones sistémicas más frecuentes fueron cefalea (en 38.9%), fatiga (en 38.2%), mialgia (en 33.2%) y náuseas (en 14.2%). La mayoría de los EA solicitados fueron de intensidad leve a moderada (grado 1 y 2), ocurrieron dentro de 1 a 2 días después de la administración de la vacuna o placebo y tuvieron una duración media de 1 a 2 días. No se informaron EA de grado 4.

En la población total de seguridad (n=43,783), 83 de 21,895 receptores de la vacuna (0.4%) y 96 de 21.888 receptores de placebo (0.4%) informaron EA graves, excluidos los relacionados con COVID-19. Se observó una diferencia numérica para los eventos tromboembólicos venosos (11 en el grupo de la vacuna frente a 3 en el grupo de placebo), uno de los cuales consistió en un evento de trombosis del seno venoso cerebral en un receptor de la vacuna (varón, 25 años). La mayoría de estos participantes tenían condiciones médicas subyacentes y factores predisponentes que, según lo descrito por los autores, podrían haber contribuido a estos eventos. También se observaron diferencias con respecto a las convulsiones (que se produjeron en 4 participantes en el grupo de la vacuna



frente a 1 en el grupo de placebo) y tinnitus (en 6 frente a 0). Además, se informaron tres muertes en el grupo de la vacuna y 16 en el grupo de placebo. Los investigadores consideraron que ninguna estuvo relacionada con la intervención del ensayo.

Eficacia

Casos confirmados sintomáticos de COVID-19 de cualquier severidad

Los casos confirmados sintomáticos de COVID-19 fueron en su mayoría de gravedad moderada. En total, se reportaron cuatro casos leves, 390 casos moderados y 74 casos graves/críticos de COVID-19 a partir de los 14 días después de la administración, y dos casos leves, 220 casos moderados y 39 casos graves/críticos de COVID-19 a partir de los 28 días después de la administración.

Con respecto a la ocurrencia de la enfermedad a partir de los 14 días después de la administración, se observaron 468 casos confirmados sintomáticos de COVID-19 de cualquier severidad: 117 casos en 19,514 participantes en el grupo de la vacuna versus 351 en 19,544 participantes en el grupo placebo, lo que indicó una eficacia de la vacuna del **66.9%** (IC del 95%, 59.1 a 73.4).

En cuanto a la ocurrencia de la enfermedad a partir de los 28 días después de la administración, se observaron 261 casos confirmados sintomáticos de COVID-19 de cualquier severidad: 66 casos en 19,306 participantes en el grupo de la vacuna versus 195 en 19,178 participantes en el grupo placebo, lo que indicó una eficacia de la vacuna del **66.5%** (IC del 95%, 55.5 a 75.1).

- **Casos confirmados sintomáticos moderados a graves/críticos de COVID-19 (desenlace primario del estudio).** Se observaron 464 casos confirmados moderados a graves/críticos de COVID-19 a partir de los 14 días después de la administración, con 116 casos en el grupo de la vacuna versus 348 casos en el grupo placebo, lo que indicó una eficacia de la vacuna del **66.9%** (IC del 95%, 59.0 a 73.4).

En cuanto a la aparición de la enfermedad a partir de los 28 días después de la administración, se observaron 259 casos confirmados moderados a graves/críticos de COVID-19, con 66 casos en el grupo de la vacuna versus 193 casos en el grupo placebo, lo que indicó una eficacia de la vacuna de **66.1 %** (IC del 95%, 55.0 a 74.8).

La eficacia contra la enfermedad a partir de los 28 días después de la administración fue similar en todos los grupos de edad, pero la eficacia contra la enfermedad con

inicio 14 días después de la administración fue mayor entre los participantes mayores (≥ 60 años de edad: 76.3; IC del 95%, 61.6–86.0) que entre los participantes más jóvenes (18-59 años de edad: 63.7; IC del 95%, 53.9–71.6).

- **Casos confirmados graves/críticos de COVID-19.** Con respecto a la ocurrencia de la enfermedad a partir de los 14 días después de la administración, se observaron 74 casos graves/críticos de COVID-19: 14 casos en el grupo de la vacuna versus 60 en el grupo placebo, lo que indicó una eficacia de la vacuna del **76.7%** (IC del 95%, 54.6 a 89.1).

En cuanto a la ocurrencia de la enfermedad a partir de los 28 días después de la administración, se observaron 39 casos graves/críticos de COVID-19: 5 casos en el grupo de la vacuna versus 34 en el grupo placebo, lo que indicó una eficacia de la vacuna del **85.4%** (IC del 95%, 54.2 a 96.9).

Hospitalizaciones relacionadas con COVID-19

Dos casos de COVID-19 que comenzaron a partir de los 14 días después de la administración en el grupo de la vacuna (2/19,514) y 29 de estos casos en el grupo de placebo (29/19,544) llevaron a la hospitalización (eficacia de la vacuna, **93.1%**; IC del 95%, 72.7 a 99.2). No hubo hospitalizaciones para los casos que comenzaron a partir de los 28 días después de la administración en el grupo de la vacuna (0/19,306), en comparación con 16 hospitalizaciones en el grupo de placebo (16/19,178) (eficacia de la vacuna, **100%**; IC del 95%, 74.3 a 100.0).

Casos asintomáticos de COVID-19

El análisis de la eficacia de la vacuna contra la infección asintomática incluyó a todos los participantes con un resultado de N-inmunoensayo recientemente positivo en el día 71 (es decir, aquellos que habían sido seronegativos o no tenían ningún resultado disponible el día 29 y que eran seropositivos el día 71). Solo 2,650 participantes tenían un resultado de N-inmunoensayo disponible el día 71 y, por lo tanto, solo se pudo realizar un análisis preliminar. Se identificaron un total de 18 infecciones asintomáticas en el grupo de la vacuna y 50 en el grupo de placebo (eficacia de la vacuna, 65.5%; IC del 95%, 39.9 a 81.1).

Eficacia de la vacuna según las regiones

La eficacia de Ad26.COV2.S en la prevención de casos confirmados moderados a graves/críticos COVID-19 a partir de los 14 días posteriores a la vacunación varió según la región: 74.4% (IC del 95%, 65.0 a 81.6%; 51/9,119 en el grupo de vacuna frente a 196/9,086 en el grupo de placebo) en los Estados Unidos, 66.2% (IC del 95%, 51.0 a 77.1%; 39/3,370 en el grupo de vacuna frente a 114/3,355 en el grupo de placebo) en Brasil, y 52.0% (IC del

95%, 30.3 a 67.4%; 43/2,473 casos en el grupo de vacuna frente a 90/2,496 en el grupo de placebo) en Sudáfrica.

No obstante, la eficacia de la vacuna contra la enfermedad grave/crítica a partir de los 14 días posteriores a la vacunación fue similar en todas las regiones: 78.0% (IC del 95%, 33.1 a 94.6%; 4/9,119 en el grupo de vacuna frente a 18/9,086 en el grupo de placebo) en los Estados Unidos, 81.9% (IC del 95%, 17.0 a 98.1%; 2/3,370 en el grupo de vacuna frente a 11/3,355 en el grupo de placebo) en Brasil, y 73.1% (IC del 95%, 40.0 a 89.4%; 8/2,473 casos en el grupo de vacuna frente a 30/2,496 en el grupo de placebo) en Sudáfrica.

Similares resultados se reportaron para la eficacia de la vacuna a partir de los 28 días después de la vacunación.

Eficacia de la vacuna según variantes del SARS-CoV-2

Sobre la base de los datos de secuenciación provisionales de 512 muestras únicas positivas para RT-PCR obtenidas de 714 participantes (71.7%) con infección por SARS-CoV-2, la variante 20H/501Y.V2 (también llamada B.1.351) se detectó predominantemente en Sudáfrica (86 de 91 secuencias [94.5%]). A pesar de la alta prevalencia de esta variante en Sudáfrica, la eficacia de la vacuna se mantuvo (ver resultados según región).

Muertes relacionadas con COVID-19

Cabe resaltar que las cinco muertes relacionadas con COVID-19 en el ensayo ocurrieron en el grupo de placebo en Sudáfrica.

No se observaron diferencias significativas en la eficacia de la vacuna entre los subgrupos definidos según el sexo, la raza, el grupo étnico o la presencia o ausencia de comorbilidades.

Análisis crítico

Los resultados del estudio ENSEMBLE muestran la eficacia de la vacuna contra COVID-19 de Janssen/Johnson & Johnson en comparación con el placebo, en términos de una reducción en la ocurrencia de casos confirmados sintomáticos de COVID-19 de severidad moderada a grave/crítico a partir de los 14 días posteriores a la vacunación. Sin embargo, es necesario mencionar las limitaciones identificadas con respecto a la validez interna del estudio. En primer lugar, los análisis estadísticos de eficacia del estudio excluyeron un número importante de participantes aleatorizados. De hecho, el análisis de los desenlaces primarios se realizó con aproximadamente el 88% de los pacientes aleatorizados, lo que puede llevar a desbalances sustanciales entre las características basales de los grupos de estudio y, en consecuencia, sesgar el estimado del efecto de la vacuna. Aunque, según la

REPORTE BREVE N° 05-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

información proporcionada por los autores, el número y las razones de las exclusiones fueron similares en los grupos del estudio, esto no descarta la introducción de factores de confusión asociados a un análisis que no respetó la aleatorización inicial del estudio. En este punto, es importante mencionar que los autores no reportaron los resultados de la eficacia de la vacuna en la población de intención a tratar, es decir, en toda la población inicialmente aleatorizada, lo que aumenta la incertidumbre en relación al potencial sesgo de selección. Similar escenario se observa en el análisis de los casos asintomáticos de COVID-19, ya que este solo se realizó en un subgrupo de pacientes con resultados de N-inmunoensayo disponibles (n=2,650). En segundo lugar, si bien el estudio tuvo un diseño doble ciego, considerando los efectos adversos específicos de la vacuna, como una mayor ocurrencia de reacciones locales y dolor en comparación con el placebo, es posible que los pacientes y/o los investigadores hayan sospechado la medicación asignada y esto haya influenciado sobre el reporte de los síntomas y/o sobre las conductas relacionadas a la salud de los participantes. En otras palabras, el desenmascaramiento de la asignación debido a los efectos adversos de la vacuna podría resultar en un menor reporte de síntomas o un mayor descuido en las medidas de protección en el grupo que recibió la vacuna. Asimismo, cabe mencionar que la Junta de Supervisión de Datos y Seguridad, que se encarga de monitorizar los datos de la eficacia y seguridad de la vacuna, y que es comisionada por la compañía que produce la vacuna de Janssen, no se encuentra cegada. Esto aumenta el riesgo de sesgos a favor de la tecnología sanitaria bajo estudio. En tercer lugar, se identificó un alto riesgo de sesgo en el reporte de resultados, ya que no se informaron los resultados de los análisis de eficacia en la población que resultó positiva a COVID-19 en las pruebas serológicas o moleculares al inicio del estudio. Esto a pesar de que el protocolo contemplaba su reporte.

Con respecto a la información de relevancia para fines del presente dictamen, cabe resaltar que ENSEMBLE permite elaborar conclusiones preliminares con respecto a los desenlaces primarios del estudio, que son casos confirmados sintomáticos de COVID-19, de severidad moderada a grave/crítica, pero no con respecto a otros desenlaces clínicamente relevantes, como la mortalidad y la hospitalización debido a COVID-19. Esto debido a que ENSEMBLE no se diseñó para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento en estos otros desenlaces de importancia clínica. Debido a ello, y considerando el corto seguimiento del estudio (mediana de 2 meses), no es posible realizar conclusiones definitivas sobre los potenciales beneficios de la vacuna de Janssen en la prevención de la mortalidad y la hospitalización. Tampoco se informaron resultados para otros desenlaces de importancia clínica como el ingreso a UCI y la necesidad de ventilación mecánica. Asimismo, existe incertidumbre sobre la seguridad, específicamente los EA graves de la vacuna a largo plazo.

Los resultados de ENSEMBLE no pueden extrapolarse a una población con infección previa por SARS-CoV-2 ni tampoco a una población pediátrica ni de gestantes. Esto debido a que estos grupos de interés fueron excluidos del estudio. Tampoco permite evaluar su eficacia con respecto a las variantes de SARS-CoV-2 de especial interés, ya que el diseño de estudio no lo permite. Así, los datos de eficacia según la región y las variantes identificadas en un grupo de pacientes del estudio solo son exploratorios.

iii. Estudios observacionales

Real-world effectiveness of Ad26.COV2.S adenoviral vector vaccine for COVID-19. Posted April 30, 2021 (Corchado-Garcia et al. 2021).



Estudio observacional retrospectivo publicado el 30 de abril de 2021 en la base de datos de pre-impresiones *MedRxiv*, que describe la efectividad de la vacuna de Janssen en el mundo real en individuos adultos, en términos de prevención de casos confirmados de COVID-19 (sintomáticos y asintomáticos). Se utilizaron los registros médicos electrónicos (EHR) del sistema de salud de Mayo Clinic de varios estados de Estados Unidos (Minnesota, Arizona, Florida, Wisconsin, Iowa), los que se colectaron entre el 27 de febrero y el 14 de abril de 2021. Se excluyeron los individuos con prueba de PCR de SARS-CoV-2 positiva antes de la fecha de administración de la vacuna o al comienzo del período de estudio. El estudio no recibió fondos externos y los autores declararon no tener conflicto de interés con Janssen/Johnson & Johnson.



En el estudio se comparó la tasa de infección de 2,195 personas que recibieron una sola dosis de la vacuna Ad26.COV2.S de Janssen/Johnson & Johnson con la tasa de infección de 21,950 personas no vacunadas, y se utilizó el método estadístico de pareamiento por puntajes de propensión para controlar los potenciales factores de confusión (ejemplo: residencia, edad, sexo, raza, etnia).

De los 1,779 individuos vacunados con al menos dos semanas de seguimiento, solo 3 (0.17%) dieron positivo para SARS-CoV-2 15 días o más después de la vacunación, en comparación con 128 de 17.744 (0.72%) individuos no vacunados (tasa de reducción de 4.34 veces). Esto corresponde a una efectividad de la vacuna del 76.7% (IC del 95%, 30.3 a 95.3%) para prevenir la infección por SARS-CoV-2 que comienza al menos dos semanas después de la vacunación. En el estudio no se evaluó el perfil de seguridad de la vacuna de Janssen.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

iv. Reportes de farmacovigilancia

Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine — United States, March–April 2021 (Shay et al. 2021).

Este informe resume los EA entre los receptores de la vacuna Janssen notificados al Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) entre el 2 de marzo y el 21 de abril de 2021. VAERS es un sistema de vigilancia pasiva gestionado por los CDC y la FDA de los Estados Unidos.

Se menciona que, hasta el 21 de abril de 2021, se habían administrado 7.98 millones de dosis de la vacuna Janssen en los Estados Unidos. En el periodo señalado, se notificaron un total de 13,725 EA al VAERS. La mediana de edad de los pacientes que notificaron EA fue de 42 años y el 66% eran mujeres. Del total de 13,725 EA, el 97% (13,294) se clasificaron como no graves y el 3% (431) como graves⁷, incluyendo 88 muertes. Según los revisores de los CDC y la FDA, las causas de las muertes fueron: 1) paro cardíaco o enfermedad cardiovascular (23 informes); 2) eCOVID-19 (ocho informes); 3) enfermedad cerebrovascular (cinco informes); y 4) no se pudo detallar la causa debido a que el individuo fue encontrado muerto (34 informes). Los síntomas informados con mayor frecuencia al VAERS fueron: dolor de cabeza (34%), fiebre (34%), escalofríos (33%), dolor en el lugar de la inyección (26%) y fatiga (24%). Asimismo, se confirmaron cuatro casos de anafilaxia (<0.5 casos por 1 millón de dosis administradas).

De manera adicional, se refiere que, al 25 de abril, se habían confirmado un total de 17 casos de TTS, con 14 casos de trombosis del seno venoso cerebral. En el seguimiento más reciente (28 de abril de 2021), tres pacientes con TTS habían fallecido.

Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021 (MacNeil et al. 2021).

Este informe describe los eventos de TTS entre los receptores de la vacuna Janssen notificados al VAERS entre el 2 de marzo y el 21 de abril de 2021. Además, brinda recomendaciones sobre el uso de la vacuna Janssen.

⁷ Los informes de VAERS se clasifican como graves si se informa cualquiera de los siguientes: muerte, enfermedad potencialmente mortal, hospitalización o prolongación de la hospitalización, discapacidad permanente, anomalía congénita o defecto congénito.

Se describe que se recibieron 15 notificaciones de TTS después de la vacunación con COVID-19 de Janssen, con coágulos ubicados en los senos venosos cerebrales y otras localizaciones inusuales, incluso en la vena porta y la vena esplénica, y una combinación de trombosis venosa y arterial. Trece casos de TTS ocurrieron en mujeres de 18 a 49 años, y dos ocurrieron en mujeres de ≥ 50 años. Las tasas de notificación de TTS fueron de 7.0 casos por millón de dosis de la vacuna Janssen administradas a mujeres de 18 a 49 años y de 0.9 por millón a mujeres de ≥ 50 años. Entre los subgrupos por edad (18-29, 30-39, 40-49, 50-64 y ≥ 65 años), la tasa informada fue más alta entre las mujeres de 30-39 años, con 11.8 casos por 1 millón de dosis administradas. La mediana de edad fue de 37 años (rango, 18 a 59 años) y la mediana del intervalo desde la vacunación hasta el inicio de los síntomas fue de 8 días (rango, 6 a 15 días). Ciertos pacientes tenían condiciones médicas subyacentes o factores de riesgo de hipercoagulabilidad (por ejemplo, obesidad [siete pacientes], uso de anticonceptivos orales combinados [dos pacientes], hipotiroidismo [dos pacientes] e hipertensión [dos pacientes]). Ninguno tenía un historial documentado de eventos tromboticos previos, un diagnóstico conocido de un trastorno de coagulación subyacente o antecedentes familiares o personales de trastornos de coagulación. Ninguno de los pacientes había tenido una exposición previa conocida a la heparina. Los 15 pacientes fueron hospitalizados y 12 ingresaron en una UCI. En el seguimiento más reciente (21 de abril de 2021), tres pacientes habían muerto, cuatro permanecían en una UCI, tres permanecían hospitalizados (no en una UCI) y cinco habían sido dados de alta.

Al evaluar la evidencia para respaldar las recomendaciones provisionales actualizadas para el uso de la vacuna Janssen en los Estados Unidos, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) de los CDC realizó una evaluación de riesgo-beneficio a nivel poblacional e individual.

A nivel poblacional, los datos del modelo mostraron que, en 6 meses, la reanudación del uso de la vacuna Janssen COVID-19 entre personas ≥ 18 años al 50% de la tasa de administración previa a la pausa (población estimada = 9.8 millones) podría prevenir 3,926 a 9,395 ingresos hospitalarios relacionados con COVID-19, 928 a 2,236 ingresos en la UCI y 586 a 1,435 muertes, en comparación con 26 casos esperados de TTS. Además, estimaron que reanudar la vacunación solo entre personas ≥ 50 años (población estimada = 3.6 millones) podría prevenir 1,361 a 3,532 hospitalizaciones relacionadas con COVID-19, 295 a 799 admisiones en UCI y 54 a 257 muertes, en comparación con dos casos esperados de TTS.

A nivel individual, los datos del modelo mostraron que, en un mes, por cada millón de dosis de la vacuna Janssen COVID-19 administradas a mujeres de 18 a 49 años, se podrían prevenir 297 hospitalizaciones, 56 ingresos a UCI y seis muertes relacionadas con COVID-

REPORTE BREVE N° 05-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

19, en comparación con siete casos esperados de TTS. Además, entre las mujeres de 50 años o más, se podrían prevenir 2,454 hospitalizaciones, 661 ingresos en UCI y 394 muertes, en comparación con un caso esperado de TTS. Los beneficios (prevención de hospitalizaciones e ingresos en UCI relacionados con COVID-19) superaron los riesgos (casos esperados de TTS después de la vacunación) en todas las poblaciones. Sin embargo, el balance de riesgos y beneficios varió según la edad y el sexo porque los casos de TTS se identificaron principalmente entre mujeres de 18 a 49 años.

Así, basado en esta evaluación de riesgo-beneficio, el 23 de abril de 2021, el ACIP reafirmó su recomendación provisional para el uso de la vacuna contra COVID-19 de Janssen en todas las personas ≥ 18 años.

Update: Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS) following COVID-19 vaccination. May 12, 2021 (Centers for Disease Control and Prevention 2021)

Datos más recientes reportados en el sitio web de los CDC muestran que, al 7 de mayo de 2021, después de la administración de 8.73 millones de dosis de Ad26.COV2.S, se habían notificado 28 casos de TTS, 25 de los cuales han ocurrido en sitios inusuales (19 con trombosis del seno venoso cerebral con o sin trombosis en otros sitios, incluidos los vasos mesentéricos). Tres casos fueron fatales. Del total de los casos, 22 ocurrieron en mujeres y la mediana de edad fue de 40 años (rango, 18 a 59). De este modo, el riesgo del evento se estimó en 12.4 por millón de dosis de vacuna Janssen administradas para las mujeres de 30 a 39 años y 9.4 por millón para las mujeres de 40 a 49 años. El riesgo en otros grupos de edad y en los hombres varió de 1.3 a 4.7 por millón.

IV. DISCUSIÓN

El presente reporte breve buscó evaluar la mejor evidencia disponible hasta junio de 2021 sobre la eficacia y seguridad de la vacuna contra COVID-19 de Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) en comparación con el placebo. Los desenlaces de interés fueron la mortalidad, la hospitalización, el ingreso a UCI, la necesidad de ventilación mecánica, los casos confirmados de COVID-19 (sintomáticos de cualquier severidad y asintomáticos) y los eventos adversos. A través de una búsqueda bibliográfica sistemática, se encontró que el estudio ENSEMBLE (NCT04505722), publicado en la revista *The New England Journal of Medicine*, representaba la mejor evidencia disponible que respondía a la pregunta PICO establecida en la presente evaluación (Sadoff et al. 2021). También se identificó un estudio observacional retrospectivo, publicado en *MedRxiv*, una base de datos de pre-impresiones, que describió la efectividad de la vacuna de Janssen en el mundo real (Corchado-García et

REPORTE BREVE N° 05-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

al. 2021), y tres reportes de farmacovigilancia del sistema VAERS de los CDC de los Estados Unidos (Shay et al. 2021; MacNeil et al. 2021; Centers for Disease Control and Prevention 2021). Asimismo, se identificó el documento de recomendaciones provisionales para el uso de la vacuna Ad26.COVID.S de Janssen contra la COVID-19 elaborado por la OMS, actualizado con fecha 15 de junio de 2021 (World Health Organization 2021c).

La OMS, en su documento de recomendaciones provisionales, manifestó que la evidencia del estudio ENSEMBLE respaldaba la conclusión de que los beneficios demostrados y potenciales de la vacuna Ad26.COVID.S superaban sus riesgos conocidos y potenciales. De este modo, recomendó el uso de una sola dosis de Ad26.COVID.S en individuos con 18 años o más (World Health Organization 2021c).



El estudio ENSEMBLE es un ensayo clínico de fase 3 internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que los participantes, todos adultos, fueron asignados al azar en una razón de 1:1 a recibir una dosis única de Ad26.COVID.S o placebo. La población por protocolo utilizada para el análisis de eficacia incluyó a 39,321 participantes negativos al SARS-CoV-2 (que representa el 88% del total de la población aleatorizada), de los cuales 19,630 recibieron Ad26.COVID.S, y 19,691, placebo. La mediana de seguimiento fue de dos meses después de la vacunación.



Los resultados de ENSEMBLE mostraron una eficacia de Ad26.COVID.S del 66.9% (IC del 95%, 59.0 a 73.4) en la prevención de casos confirmados moderados a graves/críticos COVID-19 (que incluyó pacientes con neumonía, disnea, taquipnea, o al menos dos síntomas de COVID-19) a partir de los 14 días posteriores a la vacunación (116 casos en el grupo de vacuna frente a 348 en el grupo de placebo). La eficacia de la vacuna a partir de los 28 días después de la vacunación fue similar a la de los 14 días (66 frente a 193 casos; eficacia, 66.1%; IC del 95%, 55.0 a 74.8). Además, los resultados sugirieron una mayor protección contra la enfermedad grave/crítica: eficacia de la vacuna del 76.7% (IC del 95%, 54.6 a 89.1) y 85.4% (IC del 95%, 54.2 a 96.9) a partir de los 14 y 28 días después de la vacunación, respectivamente. Durante el estudio, solo se reportaron cuatro casos confirmados leves de COVID-19.



Además, la eficacia de Ad26.COVID.S en la prevención de casos confirmados moderados a graves/críticos COVID-19 a partir de los 14 días posteriores a la vacunación varió según la región: 74% (IC del 95%, 65.0 a 81.6%) en los Estados Unidos, 66% (IC del 95%, 51.0 a 77.1%) en Brasil, y 52% (IC del 95%, 30.3 a 67.4%) en Sudáfrica, donde la mayoría de las infecciones fueron causadas por la variante B.1.351. No obstante, la eficacia de la vacuna contra la enfermedad grave/crítica fue similar en todas las regiones: 78% (IC del 95%, 33.1

REPORTE BREVE N° 05-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

a 94.6%) en los Estados Unidos, 82% (IC del 95%, 17.0 a 98.1%) en Brasil, y 73% (IC del 95%, 40.0 a 89.4%) en Sudáfrica.

Con respecto a otros desenlaces de eficacia de interés, se reportó una eficacia de la vacuna de 93.1% (IC del 95%, 72.7 a 99.2) en la prevención de la hospitalización en casos confirmados de COVID-19 que iniciaron a partir de los 14 días después de la vacunación y una eficacia del 100% (IC del 95%, 74.3 a 100.0) en la prevención de la hospitalización en casos de COVID-19 que iniciaron a partir de los 28 días después de la vacunación. Además, se informó una eficacia de la vacuna de 65.5% en la prevención de casos asintomáticos de COVID-19 (IC del 95%, 39.9 a 81.1); sin embargo, este análisis fue meramente exploratorio ya que se realizó en un subgrupo de 650 participantes con resultado de N-inmunoensayo disponible en el día 71.

En cuanto a la seguridad, ENSEMBLE muestra que los efectos adversos locales y sistémicos son relativamente frecuentes; la mayoría son de gravedad leve o moderada (es decir, no impiden la realización de las actividades diarias o requieren analgésicos), de duración corta (uno o dos días) y ocurren con mayor frecuencia el primer o segundo día después de la vacunación. La reacción local más común fue el dolor en el lugar de la inyección (48.6%) y las reacciones sistémicas más comunes fueron dolor de cabeza (38.9%), fatiga (38.2%) y dolor muscular (33.2%).

Además, las tasas de EA graves en el grupo de vacuna y placebo fueron similares (0.4% para ambos grupos). Hubo más casos de eventos tromboembólicos (11 versus 3), tinnitus (6 versus 0) y convulsiones (4 versus 1) entre los que recibieron la vacuna en comparación con los que recibieron placebo, pero el número de eventos fue demasiado pequeño para determinar si hubo una asociación causal con la vacunación. Asimismo, se produjo un caso de trombosis del seno venoso cerebral con trombocitopenia en un varón joven que recibió la vacuna. Adicionalmente, se reportaron tres muertes en el grupo que recibió la vacuna (ninguna estaba relacionada con COVID-19) y 16 en el grupo que recibió el placebo (5 estaban relacionadas con COVID-19).

Sobre la calidad de la evidencia respecto a la pregunta PICO en cuestión, cabe resaltar que el estudio ENSEMBLE presentó ciertas limitaciones que podrían afectar la confianza en la estimación de los efectos reportados. Primero, con respecto a las limitaciones en el diseño y la conducción del estudio, se identificaron potenciales sesgos de selección asociados a una exclusión importante de datos (aproximadamente 12% de los pacientes inicialmente aleatorizados) en los análisis primarios de eficacia, así como también en ciertos análisis exploratorios, como la prevención de casos asintomáticos de COVID-19, el cual se realizó tan solo con un pequeño grupo de pacientes con resultados serológicos disponibles

REPORTE BREVE N° 05-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

(n=2,650). Además, es posible que los efectos adversos específicos de la vacuna, como las reacciones locales y el dolor, hayan llevado al desenmascaramiento de la intervención, lo que podría haber influido en las conductas relacionadas con la salud por parte de los participantes, como una menor precaución en las medidas de protección o un menor reporte de síntomas en el grupo de la vacuna. Lo antes mencionado, podría resultar en una sobreestimación o subestimación del efecto. De igual manera, la evaluación no cegada de los datos de eficacia y seguridad del ensayo por parte de la Junta de Supervisión de Datos y Seguridad, comisionada por Janssen de Johnson & Johnson, pudo conllevar a sesgos que favorecen los resultados de la vacuna. Segundo, con respecto a la imprecisión de los resultados debido a los pocos eventos, es importante mencionar que, para ciertos desenlaces de interés, como la mortalidad por todas las causas y los EA graves, se requiere de un mayor periodo de seguimiento para realizar conclusiones definitivas. Finalmente, es importante resaltar que el estudio ENSEMBLE se realizó en una población adulta con o sin comorbilidades, y excluyó a las mujeres embarazadas y a los participantes con resultados positivos a las pruebas serológicas y/o moleculares al inicio del estudio, por lo que no es posible extrapolar los resultados de este estudio a una población pediátrica, gestantes e individuos con infección previa por SARS-CoV-2.

Con respecto a la información de relevancia del estudio ENSEMBLE para fines del presente dictamen, es de notar que el estudio permite elaborar conclusiones preliminares sobre la eficacia de la vacuna de Janssen en la prevención de casos confirmados y sintomáticos de COVID-19 de severidad moderada a grave/crítico, pero no sobre otros desenlaces de importancia clínica, como la mortalidad y la hospitalización debido a COVID-19. Esto debido a que el diseño del estudio no contempló estos desenlaces como primarios y, en consecuencia, no aseguró una potencia estadística suficiente para detectar diferencias entre ambos grupos de estudio en estos desenlaces de importancia. Además, ENSEMBLE no reportó resultados para otros desenlaces clínicamente relevantes en el contexto de COVID-19, como el ingreso a UCI y la necesidad de ventilación mecánica. Asimismo, existe incertidumbre con respecto a la seguridad de la vacuna a largo plazo y, en particular, con respecto a los EA graves. De manera similar, los resultados del estudio con respecto a la eficacia de la vacuna según región y variantes identificadas en un grupo de participantes, deben ser considerados como exploratorios.

En cuanto al estudio que evaluó la efectividad de Ad26.COV2.S en el mundo real (Corchado-García et al. 2021), se trata de un estudio retrospectivo que utilizó los datos de 2,195 personas vacunadas con Ad26.COV2.S y 21,950 personas no vacunadas, obtenidos de los registros de Mayo Clinic en Estados Unidos. Se utilizó el método estadístico de pareamiento por puntajes de propensión para controlar los potenciales factores de confusión. Los resultados de este estudio concuerdan con la eficacia informada en el

REPORTE BREVE N° 05-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

estudio ENSEMBLE: efectividad de la vacuna de 76.7% (IC del 95%, 30.3 a 95.3%) para la prevención de casos confirmados de COVID-19 sintomáticos o asintomáticos. El estudio no evaluó la seguridad de la vacuna. Así, este estudio proporciona evidencia adicional, a partir de datos post autorización, de que una sola dosis de Ad26.COVS es efectiva para prevenir la infección por SARS-CoV-2.

Con respecto a los reportes de farmacovigilancia de los CDC de los Estados Unidos (Shay et al. 2021; MacNeil et al. 2021; Centers for Disease Control and Prevention 2021), los datos de seguridad posterior a la autorización de uso de Ad26.COVS concuerdan con los resultados de seguridad de ENSEMBLE. Los síntomas informados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza (34%), fiebre (34%), escalofríos (33%), dolor en el lugar de la inyección (26%) y fatiga (24%). El 97% de los EA fueron clasificados como no graves y el 3% como graves. De manera adicional, se confirmaron cuatro casos de anafilaxia (<0.5 casos por 1 millón de dosis administradas). Además, con respecto a los casos de TTS, al 7 de mayo de 2021, se han informado 28 casos de TSS, 19 de los cuales corresponden a eventos de trombosis del seno venoso cerebral. Setenta y nueve por ciento de los casos ocurrieron en mujeres y la mediana de edad fue de 40 años (rango, 18 a 59 años). Tres de los 28 casos de TSS fueron fatales.

A pesar de que la vacuna Ad26.COVS se ha asociado con un riesgo muy raro (<1/10,000) de TTS (European Medicines Agency 2021a), diversos organismos internacionales líderes en salud pública se han pronunciado a favor del uso de la vacuna ya que los beneficios de la misma sobrepasarían los riesgos asociados a esta. Al respecto, en los Estados Unidos, el ACIP de los CDC concluyó que los beneficios poblacionales e individuales de la vacuna, incluidos la reducción de muertes y enfermedades críticas, superaban el riesgo de estos eventos, y reafirmó la recomendación para el uso de esta vacuna bajo la autorización de uso de emergencia (MacNeil et al. 2021). Similares conclusiones fueron emitidas por la FDA de los Estados Unidos, con lo que se puso fin a la pausa en el uso de Ad26.COVS que se había recomendado cuando el riesgo se hizo evidente por primera vez (Food and Drug Administration 2021d; Food and Drug Administration 2021a). En Europa, la EMA también investigó estos eventos y llegó a la misma conclusión (European Medicines Agency 2021a; European Medicines Agency 2021c).

Con respecto a otros grupos de especial interés que no fueron estudiados en ENSEMBLE, la OMS brinda las siguientes recomendaciones basada en la opinión de expertos: 1) en mujeres embarazadas, recomienda el uso de Ad26.COVS solo si los beneficios de la vacunación para la mujer embarazada superan los riesgos potenciales, 2) en niños y adolescentes menores de 18 años, no recomienda la vacunación, 3) en personas que han

tenido previamente una infección por SARS-CoV-2, recomienda la vacunación (World Health Organization 2021c).

Por otro lado, es importante mencionar que, debido a la reciente autorización de la vacuna Ad26.COVID.S, y la evolución constante del SARS-CoV-2, no hay datos suficientes sobre la eficacia de Ad26.COVID.S contra las nuevas variantes. Esto es de suma importancia ya que algunas variantes de virus nuevas pueden estar asociadas con una mayor transmisibilidad, gravedad de la enfermedad, riesgo de reinfección o un cambio en la composición antigénica que resulta en una menor efectividad de la vacuna. Al respecto, la OMS, basada en la evidencia de ENSEMBLE, recomienda el uso de Ad26.COVID.S incluso si existen variantes de SARS-CoV-2 en un país (World Health Organization 2021c).

Así, considerando la evidencia del estudio ENSEMBLE, podemos concluir que la vacuna Ad26.COVID.S tiene el potencial de reducir la morbilidad asociada a COVID-19 al evitar un número significativo de infecciones sintomáticas (eficacia del 66.9% [IC del 95%, 59.1 a 73.4]), infección moderada a grave/crítica (eficacia del 66.9% [IC del 95%, 59.0 a 73.4]), infección grave/crítica (eficacia del 76.7% [IC del 95%, 54.6 a 89.1]) y hospitalización debido a COVID-19 (eficacia del 93.1% [IC del 95%, 72.7 a 99.2]) en individuos adultos. La duración de la protección no se puede evaluar considerando los datos disponibles. En cuanto a su eficacia frente a nuevas variantes, no se puede evaluar en este momento debido al número limitado de muestras secuenciadas en el estudio ENSEMBLE. Con respecto a su eficacia frente a COVID-19 asintomático, los datos disponibles son insuficientes para evaluar el efecto de la vacuna debido a las infrecuentes mediciones serológicas y virológicas en el ensayo. Además, debido a los pocos eventos de muerte observados en el estudio, aún no se ha demostrado su eficacia para reducir las muertes por COVID-19.

Con respecto a la seguridad, esta vacuna presenta un perfil de seguridad aceptable en términos de EA a corto plazo, mientras que su seguridad a largo plazo aún no puede ser determinada dada la corta duración de la observación en el momento del reporte de los informes disponibles. Por otro lado, aunque la vacuna Ad26.COVID.S parece estar asociada con casos de TTS extremadamente raros pero potencialmente mortales, en línea con otras organizaciones líderes en salud pública, como la OMS, los CDC, la EMA y la FDA, se considera que los beneficios de la vacuna superan los potenciales riesgos. Sobre este particular, se recomienda que, de autorizarse el uso de la vacuna en el entorno nacional, se adopten medidas de farmacovigilancia intensiva junto con pautas estandarizadas para el manejo de estos EA, tal como lo recomiendan las organizaciones antes mencionadas.

En cuanto a la factibilidad del uso de Ad26.COVID.S, es de notar que la vacuna Ad26.COVID.S puede almacenarse en condiciones normales de almacenamiento en frío (de

2 a 8 grados Celsius) durante 3 meses. Esto puede llevar a que la distribución de las vacunas sea más factible desde el punto de vista logístico, favoreciendo a los pacientes que viven en áreas geográficamente aisladas. Además, en comparación con las demás vacunas contra COVID-19 que requieren 2 dosis, la vacuna Ad26.COVID.S solo requiere una sola dosis, lo que podría facilitar la finalización del programa de vacunación, especialmente para aquellos que tienen dificultades para regresar para una segunda dosis, mejorando así el cumplimiento. Además, el precio por dosis es \$10.00 dólares (Estados Unidos) (relativamente bajo comparado con otras vacunas autorizadas en los Estados Unidos) (UNICEF 2021), y los costos logísticos y operativos de la vacuna permiten que se utilice ampliamente, lo que puede brindar una oportunidad para mejorar el acceso equitativo a la vacuna y la maximización de los beneficios de la población.

V. CONCLUSIONES

- El estudio ENSEMBLE (NCT04505722) representa la mejor evidencia científica disponible para evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna contra COVID-19 de Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COVID.S).
- El estudio ENSEMBLE es un ensayo clínico de fase 3 internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que los participantes, todos adultos, fueron asignados al azar en una razón de 1:1 a recibir una dosis única de Ad26.COVID.S o placebo. La población por protocolo utilizada para el análisis de eficacia incluyó a 39,321 participantes negativos al SARS-CoV-2. La mediana de seguimiento fue de dos meses después de la vacunación.
- Los resultados de ENSEMBLE muestran que la vacuna Ad26.COVID.S reduce el riesgo de infecciones sintomáticas en 66.9% (IC del 95%, 59.1 a 73.4), infección moderada a grave/crítica en 66.9% (IC del 95%, 59.0 a 73.4), infección grave/crítica en 76.7% (IC del 95%, 54.6 a 89.1) y hospitalización debido a COVID-19 en 93.1% (IC del 95%, 72.7 a 99.2) a partir de los 14 días después de la administración. La duración de la protección no se puede evaluar considerando los datos disponibles. En cuanto a su eficacia frente a nuevas variantes, no se puede evaluar en este momento debido al número limitado de muestras secuenciadas en el estudio ENSEMBLE. Con respecto a su eficacia frente a COVID-19 asintomático, los datos disponibles son insuficientes para evaluar el efecto de la vacuna debido a las infrecuentes mediciones serológicas y virológicas en el ensayo. Además, debido a los pocos eventos de muerte observados en el estudio, aún no se ha demostrado su eficacia para reducir las muertes por COVID-19.

REPORTE BREVE N° 05-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

- Con respecto a la seguridad, esta vacuna presenta un perfil de seguridad aceptable en términos de eventos adversos a corto plazo, mientras que su seguridad a largo plazo aún no puede ser determinada dada la corta duración de la observación en el momento del reporte de los informes disponibles. La reacción local más común fue el dolor en el lugar de la inyección (48.6%) y las reacciones sistémicas más comunes fueron dolor de cabeza (38.9%), fatiga (38.2%) y dolor muscular (33.2%). La mayoría de estos eventos fueron de gravedad leve o moderada y de duración corta (uno o dos días) y ocurrieron con mayor frecuencia el primer o segundo día después de la vacunación. Por otro lado, aunque la vacuna Ad26.COVID.S parece estar asociada con eventos tromboticos graves extremadamente raros, en línea con otras organizaciones líderes en salud pública, como la OMS, los CDC, la EMA y la FDA, se considera que los beneficios de la vacuna superan los potenciales riesgos.
- Con respecto a la factibilidad del uso de Ad26.COVID.S, esta vacuna tiene la ventaja de requerir condiciones normales de almacenamiento en frío (de 2 a 8 grados Celsius) durante 3 meses, lo que favorece la distribución de las vacunas. Además, comparado con el resto de vacunas contra COVID-19 que requieren dos dosis, la vacuna Ad26.COVID.S solo requiere una sola dosis, lo que podría facilitar la finalización del programa de vacunación y mejora el cumplimiento. Finalmente, el precio por dosis de la vacuna, relativamente bajo comparado con otras vacunas autorizadas en los Estados Unidos (como las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna), y los costos logísticos y operativos de la vacuna permiten que esta se utilice ampliamente, lo que brinda una oportunidad para mejorar el acceso equitativo a la vacuna y la maximización de los beneficios de la población.
- Con la evidencia disponible hasta la fecha (11 de julio de 2021), se concluye que la vacuna Ad26.COVID.S (recombinante) puede considerarse para la prevención de casos sintomáticos confirmados de COVID-19, hospitalizaciones y casos de severidad moderada a grave/crítica, en la población de 18 años a más. La data es aún limitada para concluir con respecto a la eficacia y seguridad en población pediátrica, así como durante el embarazo o periodo de lactancia, la duración de la protección de la vacuna, su eficacia contra las variantes del virus SARS-CoV-2 de interés en el país y la necesidad de una dosis de refuerzo. Respecto a los eventos adversos a corto plazo, esta vacuna presenta un perfil de seguridad aceptable y, si bien se han presentado algunos casos de trombosis en combinación con trombocitopenia, estos son muy escasos y agencias internacionales de salud pública coinciden en que los beneficios superan los potenciales riesgos.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Centers for Disease Control and Prevention. 2021. "Update: Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (TTS) Following COVID-19 Vaccination. May 12, 2021." Accessed June 12. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-05-12/07-COVID-Shimabukuro-508.pdf>.
- Corchado-Garcia, Juan, David Puyraimond-Zemmour, Travis Hughes, Tudor Cristea-Platon, Patrick Lenehan, Colin Pawlowski, Sairam Bade, et al. 2021. "Real-World Effectiveness of Ad26.COV2.S Adenoviral Vector Vaccine for COVID-19. Posted April 30, 2021." *MedRxiv*. doi:<https://doi.org/10.1101/2021.04.27.21256193>.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. 2021. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: February 11, 2021." *National Institutes of Health*. Accessed February 15. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>.
- Edwards, Authors Kathryn M, and Walter A Orenstein. 2021. "COVID-19: Vaccines to Prevent SARS-CoV-2 Infection. Last Updated: May 14, 2021." *UpToDate [Internet]*. Accessed May 23. www.uptodate.com.
- European Medicines Agency. 2021a. "COVID-19 Vaccine Janssen." Accessed May 25. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>.
- European Medicines Agency. 2021b. "EMA Recommends COVID-19 Vaccine Janssen for Authorisation in the EU." Accessed May 25. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu>.
- European Medicines Agency. 2021c. "Meeting Highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021." Accessed May 25. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-may-2021>.
- European Medicines Agency. 2021d. "Meeting Highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 6-9 April 2021." Accessed May 25. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-april-2021>.
- European Medicines Agency. 2021. "Safety Signal." <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/safety-signal>.
- Food and Drug Administration. 2021a. "Emergency Use Authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." Accessed May 25. <https://www.fda.gov/media/146304/download>.
- European Medicines Agency. 2021b. "Janssen COVID-19 Vaccine." Accessed May 25. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine>.
- European Medicines Agency. 2021c. "Joint CDC and FDA Statement on Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine." Accessed May 25. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/joint-cdc-and-fda-statement-johnson-johnson-covid-19-vaccine>.
- European Medicines Agency. 2021d. "La FDA y Los CDC Levantan La Pausa Recomendada En El Uso de La Vacuna Contra El COVID-19 de Johnson & Johnson (Janssen) Después de Una Revisión de Seguridad Exhaustiva." Accessed May 25. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-y-los-cdc-levantan-la-pausa-recomendada-en-el-uso-de-la-vacuna-contra-el-covid-19-de-johnson>.
- European Medicines Agency. 2020. "Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. Guidance for Industry." <https://www.fda.gov/media/139638/download>.
- Instituto Nacional de Salud. 2021. "INS Realizó El Secuenciamiento Genómico de Más de 2000 Muestras de Pacientes Diagnosticados Con COVID-19. Publicado El 28 Junio 2021." <https://web.ins.gob.pe/es/prensa/noticia/ins-realizo-el-secuenciamiento-genomico-de>

mas-de-2000-muestras-de-pacientes.

Johns Hopkins University. 2021. "COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University." Accessed March 11. <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.

MacNeil, Jessica R, John R Su, Karen R Broder, Alice Y Guh, Julia W Gargano, Megan Wallace, Stephen C Hadler, et al. 2021. "Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients - United States, April 2021." *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 70 (17): 651–56. doi:10.15585/mmwr.mm7017e4.

Mayo Clinic. 2021. "Variantes de COVID-19: ¿cuál Es La Causa de La Preocupación?" Accessed May 24. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/expert-answers/covid-variant/faq-20505779>.

Ministerio de Salud del Perú. 2021. "Plan Nacional Actualizado de Vacunación Contra La COVID-19." Accessed May 24. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/1838025-488-2021-minsa>.

MINSA. 2021. «El Ministerio de Salud autorizó el registro sanitario condicional de la vacuna contra la COVID-19 de la farmacéutica Johnson & Johnson [Nota de Prensa]». <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/505162-el-ministerio-de-salud-autorizo-el-registro-sanitario-condicional-de-la-vacuna-contra-la-covid-19-de-la-farmacutica-johnson-johnson/>.

Sadoff, Jerald, Glenda Gray, An Vandebosch, Vicky Cárdenas, Georgi Shukarev, Beatriz Grinsztejn, Paul A Goepfert, et al. 2021. "Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COVID.S Vaccine against Covid-19." *The New England Journal of Medicine*, 1–15. doi:10.1056/NEJMoa2101544.

Shay, David K, Julianne Gee, John R Su, Tanya R Myers, Paige Marquez, Ruiling Liu, Bicheng Zhang, Charles Licata, Thomas A Clark, and Tom T Shimabukuro. 2021. "Safety Monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine - United States, March-April 2021." *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 70 (18): 680–84. doi:10.15585/mmwr.mm7018e2.

UNICEF. 2021. "COVID-19 Vaccine Market Dashboard." Accessed June 13. <https://www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard>.

World Health Organization. 2021a. "Draft Landscape and Tracker of COVID-19 Candidate Vaccines. 21 May 2021." Accessed May 23. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

World Health Organization. 2021b. "How Are Vaccines Developed?" Accessed May 23. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>.

World Health Organization. 2021c. "Interim Recommendations for the Use of the Janssen Ad26.COVID.S (COVID-19) Vaccine. Interim Guidance First Issued 17 March 2021 Updated 15 June 2021." Accessed June 27. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COVID.S-2021.1>.

World Health Organization. 2021d. "WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines." Accessed May 24. <https://www.who.int/publications/m/item/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines>.

World Health Organization. 2021a. "Clinical Management of COVID-19 Living Guidance 25 January 2021." Geneva, Switzerland.

World Health Organization. 2021b. "COVID-19 Vaccines." *Who.Int*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>.



VII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 27 de mayo de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (Coronavirus[Mesh] OR SARS-CoV-2[Mesh] OR COVID-19[Mesh] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19*[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR SARSCoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR Coronavir*[tiab] OR Coronovir*[tiab] OR Virus Corona[tiab] OR Coronovirus[tiab] OR HCov*[tiab] OR CV19*[tiab] OR CV-19[tiab] OR N-Cov[tiab] AND (Ad26.COVS. Vaccine[Supplementary Concept] OR Ad26.COVS2*[tiab] OR Ad26COVS2*[tiab] OR Ad26COVS1*[tiab] OR Ad26.COVS1*[tiab] OR Janssen[tiab] OR "Johnson & Johnson"[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]) OR (Safety[tiab] AND Efficacy[tiab]))	16

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 27 de mayo de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	264
	#2 MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees	251
	#3 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees	337
	#4 COVID-19:ti,ab,kw	4920
	#5 COVID19*:ti,ab,kw	305
	#6 "2019-nCoV":ti,ab,kw	10
	#7 SARS-CoV-2:ti,ab,kw	223
	#8 SARS-CoV2:ti,ab,kw	54
	#9 SARSCoV2:ti,ab,kw	185
	#10 (Pneumonia AND Wuhan AND 2019):ti,ab,kw	93
	#11 Coronavir*:ti,ab,kw	2909
	#12 Coronovir*:ti,ab,kw	1
	#13 (Virus NEAR/1 Coron*):ti,ab,kw	214
	#14 HCov*:ti,ab,kw	16
	#15 CV19*:ti,ab,kw	0
	#16 CV-19:ti,ab,kw	10
	#17 N-Cov:ti,ab,kw	16

REPORTE BREVE N° 05-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA CONTRA COVID-19 DE JANSSEN/JOHNSON & JOHNSON

#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	5276
#19	Ad26.COVS1*:ti,ab,kw	0
#20	Ad26COV2*:ti,ab,kw	9
#21	Ad26COV2*:ti,ab,kw	6
#22	Ad26.COVS1*:ti,ab,kw	0
#23	Janssen:ti,ab,kw	668
#24	"Johnson & Johnson":ti,ab,kw	332
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	981
#26	#18 AND #25	14

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 27 de mayo de 2021	Resultado
Estrategia	#1 Ad26.COVS1\$ OR Ad26COV2\$ OR Ad26COV2\$ OR Ad26COVS1\$ OR Ad26.COVS1\$ [Words]	0