

## Vacunas de refuerzo heterólogas contra el SARS-CoV-2 - Informe preliminar

**Título:** *Ensayo de refuerzo de la vacuna contra el SARS-CoV-2*

**Fondos:** National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Robert L. Atmar, M.D.\*, Kirsten E. Lyke, M.D.\*, Meagan E. Deming, M.D., Ph.D, Lisa A. Jackson, M.D., M.P.H., Angela R. Branche, M.D., Hana M. El Sahly, M.D., Christina A. Rostad, M.D., Judith M. Martin, M.D., Christine Johnston, M.D., M.P.H., Richard E. Rupp, M.D., Mark J. Mulligan, M.D., Rebecca C. Brady, M.D., Robert W. Frenck, Jr., M.D., Martín Bäcker, MD, Angelica C. Kottkamp, M.D., Tara M. Babu, M.D., M.S.C.I., Kumaravel Rajakumar, M.D., M.S., Srilatha Edupuganti, M.D., M.P.H., Ann R. Falsey, M.D., Christine M. Posavad, Ph.D., Janet I. Archer, M.Sc., Sonja Crandon, B.S.N., Seema U. Nayak, M.D., Daniel Szydlo, M.S., Jillian Zemanek, M.P.H., Clara P. Dominguez Islas, Ph.D, Elizabeth R. Brown, Sc.D., Mehul S. Suthar, Ph.D., M. Juliana McElrath, M.D., Ph.D., Adrian B. McDermott, Ph.D., Sarah E. O'Connell, M.S., David C. Montefiori, Ph.D., Amanda Eaton, M.B.A., Kathleen M. Neuzil, M.D., David S. Stephens, M.D., Paul C. Roberts, Ph.D., John H. Beigel, M.D., The Mix and Match Team Group

medRxiv preprint, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>, 13 de octubre, 2021.

### RESUMEN

**Fondo.** Si bien las vacunas contra el Covid-19 son altamente efectivas, las infecciones irruptivas siguen ocurriendo. Las vacunas de refuerzo han recibido recientemente una autorización de uso de emergencia (EUA) para ciertas poblaciones, pero están restringidas a vacunas de ARNm homólogas. Evaluamos la vacunación de refuerzo homóloga y heteróloga en personas que habían recibido un régimen de vacuna Covid-19.

**Métodos.** En este ensayo clínico abierto, de fase 1/2, realizado en 10 sitios de Estados Unidos, los adultos que recibieron 1 de las 3 vacunas Covid-19 autorizadas, al menos 12 semanas antes de la inscripción, y que no tenían antecedentes informados de infección SARS-CoV-2, recibieron una inyección de refuerzo con una de las 3 vacunas (Moderna mRNA-1273 100- $\mu$ g, Janssen Ad26.CoV2.S,  $5 \times 10^{10}$  partículas de virus, o Pfizer-BioNTech BNT162b2 30  $\mu$ g; 9 combinaciones). Los resultados primarios fueron seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad humoral en los días 15 y 29 del estudio.

**Resultados.** Se inscribieron 458 personas: 154 recibieron vacunas de refuerzo ARNm-1273, 150 recibieron Ad26.CoV2.S y 154 recibieron BNT162b2. La reactogenicidad fue similar a la informada para la serie primaria. En más de la mitad de los participantes se produjo dolor en el sitio de inyección, malestar general, dolor de cabeza y mialgias.

Las vacunas de refuerzo aumentaron la actividad neutralizante contra un pseudovirus D614G (4,2-76 veces) y los títulos de anticuerpos de unión (4,6-56 veces) para todas las combinaciones; el refuerzo homólogo aumento de los títulos de anticuerpos neutralizantes 4,2-20 veces mientras que el refuerzo heterólogo aumentó los títulos entre 6,2 y 76 veces. Los títulos de anticuerpos neutralizantes y de unión al día 15 varió en 28,7 veces y 20,9 veces, respectivamente, en las nueve combinaciones de prime-boost (esquema + refuerzo).

**Conclusión.** Las vacunas de refuerzo homólogas y heterólogas fueron bien toleradas e inmunogénicas en los adultos que completaron un régimen de vacunación Covid-19 primario al menos 12 semanas antes.

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo exitoso de vacunas seguras y efectivas dirigidas a los pacientes con SARS-CoV-2 es un logro notable. La alta eficacia de la vacuna contra los resultados clínicos, la tolerabilidad y la seguridad dieron como resultado la Autorización de uso de emergencia (EUA, *Emergency Use Authorisation*) por parte de la FAD de los Estados Unidos de 3 vacunas Covid-19 entre diciembre del 2020 y febrero del 2021.<sup>1-3</sup>

El despliegue generalizado de estas vacunas, así como de vacunas de otros fabricantes en todo el mundo, ha resultado en la administración de más de 6.400 millones de dosis de vacuna, con 187,2 millones de personas en Estados Unidos (65,3% de la población) totalmente vacunadas al 8 de octubre del 2021.<sup>4</sup>

Aunque las vacunas actualmente aprobadas o disponibles bajo EUA en los Estados Unidos brindan altos niveles de protección contra la enfermedad grave y la muerte, el aumento de la transmisión de la variante Delta resultó en un número creciente de infecciones irruptivas en los individuos completamente vacunados.<sup>5-7</sup> Esto coincidió con la evidencia de la disminución de la inmunidad en algunas poblaciones vacunadas.<sup>6-8</sup>

Las vacunas de refuerzo pueden mejorar la disminución de la inmunidad y ampliar la cobertura de estas contra las variantes de preocupación del SARS-CoV-2. Los niveles de los anticuerpos de unión y de los neutralizantes se correlacionan con la eficacia de la vacuna, tanto para las vacunas ARNm como para las basadas en adenovirus, y es probable que tengan utilidad para predecir la eficacia después del refuerzo.<sup>9-12</sup>

Un refuerzo homólogo con 30 µg de BNT162b2 aumentó los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus de tipo salvaje y la variante Delta a más de 5 veces más alto que después de la dosis 2.<sup>13</sup>

Una inyección de refuerzo de 50 µg de ARNm-1273 aumentó los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el virus de tipo salvaje y la variante Delta 3.8 veces y 2.1 veces más altos, respectivamente, que después de la serie primaria.<sup>14</sup>

Basado en la evidencia de un aumento de los títulos de neutralización después de una tercera dosis de vacuna, la vacunación de refuerzo homóloga BNT162b2 recibió una EUA, y actualmente está recomendada para poblaciones de alto riesgo y aplicaciones seleccionadas para refuerzos homólogos con vacunas ARNm-1273 y Ad26.CoV2.S están siendo revisadas por la FDA.

Las estrategias de refuerzo primario heterólogo pueden ofrecer ventajas inmunológicas para optimizar la amplitud y longevidad de la protección lograda con las vacunas disponibles actualmente. La administración de una vacuna de ARNm después de la dosis inicial de ChAdOx1 como segunda dosis de un régimen de 2 dosis fue segura y había mejorado la inmunogenicidad en comparación con la vacuna ChAdOx1 homóloga de 2 dosis.<sup>15-17</sup> El uso de

las vacunas de refuerzo heterólogas, si son igualmente tolerables e inmunogénicas, también podrían simplificar la logística de administrar las vacunas de refuerzo.

Realizamos un ensayo clínico de fase 1/2 para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacunación de refuerzo, en personas que recibieron previamente una vacuna Covid-19 bajo EUA al menos 12 semanas antes, para generar rápidamente datos sobre la seguridad e inmunogenicidad de las dosis de refuerzo, incluyendo los regímenes de refuerzo heterólogos. Divulgamos los resultados iniciales de este ensayo.

## MÉTODOS

---

### Diseño del ensayo y participantes

Este ensayo clínico abierto de diseño adaptativo de fase 1/2 se realizó en etapas secuenciales en 10 sitios. Los participantes elegibles eran adultos sanos que habían recibido una vacuna Covid-19 disponible bajo EUA (Ad26.COVS.2.S [Janssen], mRNA-1273 [Moderna, Inc] o BNT162b2 [Pfizer / BioNTech]), al menos 12 semanas antes, y que no informaron antecedentes de infección por SARS-CoV-2 o infusión de anticuerpos monoclonales. No buscamos evidencia de infección por SARS-CoV-2 pasada o actual para facilitar la inscripción rápida en el estudio. Los criterios completos de elegibilidad están disponibles en el protocolo (disponible en NEJM.org).

El ensayo fue revisado y aprobado por una junta de revisión institucional central y supervisado por un comité independiente de seguimiento de la seguridad. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier actividad relacionada con el estudio.

### Vacunas

Las vacunas del estudio utilizadas fueron ARNm-1273 100 µg (Etapa 1), Ad26.COVS.2.S 5 × 10<sup>10</sup> partículas de virus (Etapa 2) y BNT162b2 30 µg (Etapa 3),<sup>1-3</sup> que proporcionan 9 combinaciones diferentes de refuerzo de la vacunación primaria (Etapa 1, grupos 1-3; Etapa 2, grupos 4-6; Etapa 3, grupos 7-9). Las vacunas se administraron según sus respectivas EUA.

### Procedimientos de prueba

Los participantes del estudio se inscribieron en 2 grupos de edad, 18-55 años y > 56 años, con números aproximadamente iguales en los dos estratos de edad y en los 3 grupos de vacunas dosificadas con EUA (N =50 / grupo). Después de obtener el consentimiento informado, los participantes fueron evaluados por historial médico, examen físico específico y prueba de embarazo en orina (si estaba indicada), y las personas elegibles recibieron la vacuna de refuerzo estudiada. Los participantes fueron observados durante 30 minutos después de la vacunación. Se recogió sangre para las evaluaciones de inmunogenicidad en los días 1 (pre-vacunación), 15 y 29.

Los participantes utilizaron una ayuda para la memoria para registrar los eventos adversos (EA) solicitados, locales y sistémicos, durante 7 días después de la vacunación. También se recogieron EA no solicitados hasta los 28 días posteriores a la vacunación.

La clasificación de EA utilizó la escala de clasificación de toxicidad de la FDA para los voluntarios adultos y adolescentes sanos inscritos en los ensayos clínicos de vacunas preventivas.<sup>18</sup> Todos los eventos adversos graves (AAG), las condiciones médicas crónicas de nueva aparición crónica (NOCMC), los eventos adversos de interés especial (AESI) o los eventos adversos de asistencia médica relacionada (MAAE) se recopilan durante la duración del estudio de 12 meses y se informan a través del estudio el día 29 en este informe.

## **Inmunogenicidad**

La inmunogenicidad se evaluó el día 1 antes de la vacunación de refuerzo, y los días 15 y 29 (no disponible para todos los grupos) después del refuerzo. Los niveles de anticuerpos de unión en suero (bAb) contra S-2P se evaluaron con el Ensayo de serología personalizado de 384 pocillos MSD® Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA de 4 plex) versión 2 (en validación) y el uso de ECLIA de 10 plexos para las variantes de las proteínas de pico del SARS-CoV-2 emergentes.<sup>19</sup> Los títulos de anticuerpos de neutralización, expresados como la dilución inhibidora del suero necesaria para alcanzar el 50% y el 80% de neutralización (ID50 e ID80, respectivamente) se determinaron por grupo, grupo de edad y punto de tiempo, utilizando lentivirus pseudotipados que presentan variantes de picos de SARS-CoV-2 D614G, y para los grupos 1 a 3, B.1.617<sup>2</sup> (Delta) y B.1.351 (Beta), como se describió anteriormente.<sup>20</sup> Se analizaron muestras para la variante Beta solo un subconjunto aleatorio (20 por vacuna EUA, distribuidas equitativamente entre los grupos de edad y lugares).

La actividad neutralizante se expresó en Unidades Internacionales (UI50 / mL y UI80 / mL) para el ensayo de neutralización de D614G.

## **Análisis estadístico**

Los análisis de seguridad incluyeron a todos los participantes que recibieron las vacunas de refuerzo. Los análisis de inmunogenicidad incluyeron solo a aquellos que tenían al menos una muestra de suero posterior al refuerzo disponible para la prueba. Se planificaron comparaciones no estadísticas entre los grupos, y los análisis de los criterios de valoración de seguridad e inmunogenicidad son solo descriptivos. Los tamaños de muestra seleccionados de 50 por grupo y 25 por estrato de edad, permiten un 99,5% y 92,8% de probabilidad de observar al menos un EA con una tasa de evento real del 10%, respectivamente.

Los intervalos de confianza no se ajustaron por multiplicidad. El plan de análisis estadístico para este estudio está disponible en NEJM.org.

## **Resultados**

---

### **Población de prueba**

Se inscribieron 458 participantes: 154, 150 y 154 en cada una de las 3 etapas (**Figura S1**). Las características demográficas fueron similares en todas las etapas (**Tabla 1**).

El intervalo entre la primera vacunación y la vacuna de refuerzo fueron más breves entre los que fueron reforzados con ARNm-1273, lo que refleja la progresión temporal de la inscripción a través de las etapas secuenciales del estudio (**Tabla 1**).

Dos participantes (uno en cada grupo 4 y 6 de la Etapa 2) tenían evidencia serológica (anticuerpo anti-proteína de la nucleocápside) de una infección previa por SARS-CoV-2, y se incluyeron en los análisis.

No más del 6% de las muestras no estaban disponibles para el análisis por grupo. Un participante del grupo 5 (Etapa 2) desarrolló Covid-19 dos días antes del día 29 del estudio y se incluye en el análisis.

### **Seguridad de las vacunas**

Se notificaron 2 EAG (eventos adversos graves) no relacionados con la vacunación del estudio. Uno (insuficiencia renal aguda debido a rabdomiólisis por caída) se informó 30 días después de la vacunación con ARNm-1273, y el otro (colecistitis aguda) que ocurrió 24 días después de la vacunación con Ad26.COVS.2.S.

No se establecieron reglas preespecificadas para detener el estudio, y no se produjeron nuevas afecciones médicas crónicas hasta el día 29 del estudio.

Una AESI (Adverse Event Of Special Interest, evento adverso de especial interés) relacionado (vómitos intensos que llevaron a una visita con asistencia médica el día después de la vacunación) ocurrió en el grupo 5 (refuerzo de Ad26.COVS.2.S).

El número (y porcentaje) de participantes que informaron EA (eventos adversos) no solicitados, de cualquier grado de gravedad, que se consideró relacionado con el producto del estudio fue 24/154 (15,6%) en los destinatarios de mRNA-1273, 18/150 (12,0%) en los destinatarios de Ad26.COVS.2.S y 22/154 (14,3%) en los destinatarios de BNT162b2 (**Tabla S1-S3**).

La mayoría de los participantes que informaron EA relacionados clasificaron el EA como de gravedad de Grado 2 como máximo.

Hubo 4 EA de Grado 3 relacionados: un participante en el grupo de ARNm-1273 (vómitos) y 3 en el Grupo Ad26.COVS.2.S (uno de cada uno, con vómitos, fatiga / sensación anormal, insomnio).

Los EA en el lugar de la inyección fueron comunes, y se informó dolor o sensibilidad local en 75-86%, 71-84% y 72-92% de los receptores de ARNm-1273, Ad26COVS.2.S y BNT162b2, respectivamente (**Figura 1, Tablas S4-S6**). La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección se clasificaron como leves y solo 2 (un ARNm-1273 y un Ad26COVS.2.S) fueron reportados como severas. También se informaron con frecuencia malestar, mialgias y dolores de cabeza (**Figura 1, Tabla S7-S9**).

La proporción de participantes que informaron eventos / síntomas solicitados sistémicos graves (del total 458 inscritos en las 3 etapas) son los siguientes: malestar y / o fatiga en 2.0-4.5%, mialgias en 0-3.3%, cefalea en 0.7-3.3%, náuseas en 0-2.7%, escalofríos en 0-3.3%, artralgia en 0.6-2.0% y fiebre en 0.7-2,7%.

Las reacciones locales y sistémicas fueron más probables en los 1-3 días posteriores a la vacunación de refuerzo y no hubo patrones claros de frecuencia de reacción para EA solicitados o no solicitados por la vacuna primaria recibida o grupo de edad (**Tablas S1-S9**).

Table 1. Characteristics of the Participants at Enrollment									
Group	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Primary EUA Immunization Vaccine	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech
	Ad26.COVS-2	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COVS-2	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COVS-2	mRNA-1273	BNT162b2
	5x10 <sup>10</sup> vp	100-mcg	30-mcg	5x10 <sup>10</sup> vp	100-mcg	30-mcg	5x10 <sup>10</sup> vp	100-mcg	30-mcg
Booster	Moderna mRNA-1273 100-mcg			Janssen Ad26.COVS-2 5x10 <sup>10</sup> vp			Pfizer/BioNTech BNT162b2 30-mcg		
Total Number	53	51	50	50	49	51	53	51	50
Sex – no. (%)									
Female	26 (49.1)	32 (62.7)	29 (58.0)	27 (46.0)	16 (32.7)	23 (45.1)	29 (54.7)	26 (51.0)	23 (46.0)
Male	27 (50.9)	19 (37.3)	21 (42.0)	23 (54.0)	33 (67.3)	28 (54.9)	24 (45.3)	25 (49.0)	27 (54.0)
Age – years									
Mean (s.d.)	56.8 (14.5)	53.1 (16.2)	54.8 (17.4)	50.1 (13.9)	49.9 (16.8)	50.3 (15.4)	47.7 (14.5)	54.3 (16.8)	50.4 (17.9)
Range	24-81	24-76	22-85	24-77	20-75	20-76	22-74	23-75	19-80
Race – no. (%)									
Asian	4 (7.5)	5 (9.8)	4 (8.0)	3 (6.0)	5 (10.2)	6 (11.8)	1 (1.9)	2 (3.9)	1 (2.0)
Hawaiian or Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black/African American	1 (1.9)	2 (3.9)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)
White	46 (86.8)	41 (80.4)	43 (86.0)	44 (88.0)	43 (87.8)	40 (78.4)	50 (94.3)	47 (92.2)	43 (86.0)
Multi-racial	1 (1.9)	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (8.0)
Other	1 (1.9%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0%)
Ethnicity – no (%)									
Non-Hispanic	49 (92.5)	46 (90.2)	47 (94.0)	47 (94.0)	49 (100.0)	48 (94.1)	51 (96.2)	49 (96.1)	45 (90.0)
Hispanic/Latino	4 (7.5)	4 (7.8)	3 (6.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	2 (3.8)	2 (3.9)	5 (10.0)
Unknown/Not reported	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Boost Interval weeks									
Mean (s.d.)	13.7 (1.0)	16.4 (1.9)	16.8 (2.2)	17.7 (2.0)	19.3 (4.2)	20.6 (5.8)	19.9 (2.5)	22.9 (4.6)	24.1 (5.2)
Range	12.0-15.9	12.4-20.0	12.0-20.9	13.9-21.0	12.6-26.0	12.3-41.3	10.9-23.0	12.6-28.7	14.3-31.9

## Inmunogenicidad

### 1. Respuestas de anticuerpos de unión al SARS-CoV-2

Todos los participantes menos 1 (Ad26.COVS-2) tenían bAb (*Binding Antibody*, anticuerpos de unión) demostrables antes de la administración de la vacuna (Tabla 2, Figura 2).

El título de bAb basal de la cepa WA-1 fue de 3 a 15 veces menor en los que recibieron una dosis única Ad26.COVS-2 en comparación con las vacunas de ARNm (Tabla 2, Tablas S10-S27).

Todos los grupos demostraron un aumento de los bAb después del refuerzo.

Se observó un aumento de 2 veces o más en bAb en 98-100% de los receptores de Ad26.COVS-2, el 96-100% de los receptores de ARNm-1273 y el 98-100% de los receptores de BNT162b2 después de la dosis de refuerzo de ARNm. La media geométrica de los aumentos de veces en los títulos de bAb osciló entre 4,6 y 56 al día 15, y fueron mayores para aquellos que recibieron BNT162b2 y mRNA-1273 después de una vacunación primaria con Ad26.COVS-2 (33 y 56 veces respectivamente).

El refuerzo de Ad26.COVS-2 incrementó los títulos de bAb en todos receptores, pero los receptores con una primer vacunación con Ad26.CoV.2 alcanzaron un nivel de 7 a 10 veces

más bajo en comparación con aquellos que recibieron un régimen de primario de una vacuna de ARNm.

Los títulos de anticuerpos contra la variante Delta también fueron evaluado con el ECLIA de 10 plexos (**Tablas S28-S33**). Al inicio del estudio, los niveles de bAb para la variante Delta fueron del 34% -45% menores en comparación con los de la unión de la cepa Wa-1 en el mismo ensayo.

Tras el refuerzo, todos los participantes tenían bAb detectables a la variante Delta y el nivel era solo un 15-36% más bajo en comparación con el de la cepa Wa-1. Los sueros de los grupos de mayor y menor edad tenían niveles de bAb similares.

Las respuestas serológicas a Wa-1 y a las cepas Beta para el ECLIA 4-plex (unidades arbitrarias / mL) (**Tablas S10-S21, S34-39**), y WA-1 y Delta con los ECLIA de 10 plexos se informan en el Apéndice complementario (**Tablas S22-S27, S34-S39**).

## **2. Respuestas de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2**

Todos los sueros de los participantes que habían recibido ARNm-1273 como vacunación primaria tenían actividad neutralizante previa al refuerzo contra la cepa D614G en el momento de la inscripción en el estudio, mientras que los sueros de 24 (15,8%) individuos que habían recibieron Ad26.COVS, y 5 (3.3%) que habían recibido BNT162b2, no tenían actividad neutralizante detectable contra D614G.

Los niveles de neutralización sérica (UI50 / mL) antes de la vacunación de refuerzo fueron aproximadamente 3 y 10 veces menor para los receptores BNT162b2 y Ad26.COVS, respectivamente, en comparación con los receptores de ARNm-1273, independientemente del intervalo entre la vacunación primaria o del refuerzo de vacunación administrado (**Tabla 2, Tablas S40-S45**).

Los títulos de neutralización posteriores al refuerzo del día de estudio 15 oscilaron entre 676,1-901,8 UI50 / ml para los participantes reforzados con ARNm-1273, 31,2-382,2 UI50 / ml para los reforzados con Ad26.COVS y 341,3-677,9 UI50 / ml para los reforzados con BNT162b2. Los aumentos de la media geométrica en los títulos de neutralización fueron mayores para los receptores de la vacuna en el esquema primario de Ad26.COVS, seguido de los receptores BNT162b2 y mRNA-1273. En general, los títulos del día 15 posteriores al refuerzo fueron más altos en participantes con una vacunación primaria con ARNm-1273, seguidos de BNT162b2 y Ad26.COVS, independientemente del refuerzo de vacuna administrado.

Las personas que recibieron una vacuna de refuerzo basada en ARNm tuvieron un aumento en su respuesta de neutralización con más frecuencia que aquellos que fueron reforzados con Ad26.COVS. Se observaron hallazgos similares cuando se evaluaron los niveles de neutralización de IU80 / mL (**Tablas S46-S51**).

En el momento de este informe, las respuestas de neutralización contra las variantes Delta y Beta están solo disponibles en los reforzados con ARNm-1273.

En general, los niveles de neutralización sérica previos al refuerzo fueron más bajos para las variantes Delta y Beta que los medidos contra la variante D614G.

Todos menos 4 participantes (2 Ad26.COVS, 2 mRNA-1273) y 2 (un Ad26.COVS, un mRNA-1273) personas tuvieron aumentos de 4 veces o más en los títulos de ID50 a las variantes Delta

y Beta, respectivamente después de la vacunación de refuerzo; se observaron hallazgos similares cuando se evaluaron los niveles de neutralización de ID80 (Tablas S64-S71).

**Table 2. SARS-CoV-2 IgG Binding and Neutralizing Antibody Assays** IgG serum antibody responses to wildtype (S-2P-WA-1) and IU<sub>50</sub> neutralizing antibody titers to pseudovirus D614G and bridged to international standards and reported as Binding Antibody Units/mL via a 4-plex ECLIA assay and international units ID50/mL (IU50/mL), respectively. Results are reported by Primary immunization EUA Vaccine, Booster vaccine and Timepoint.

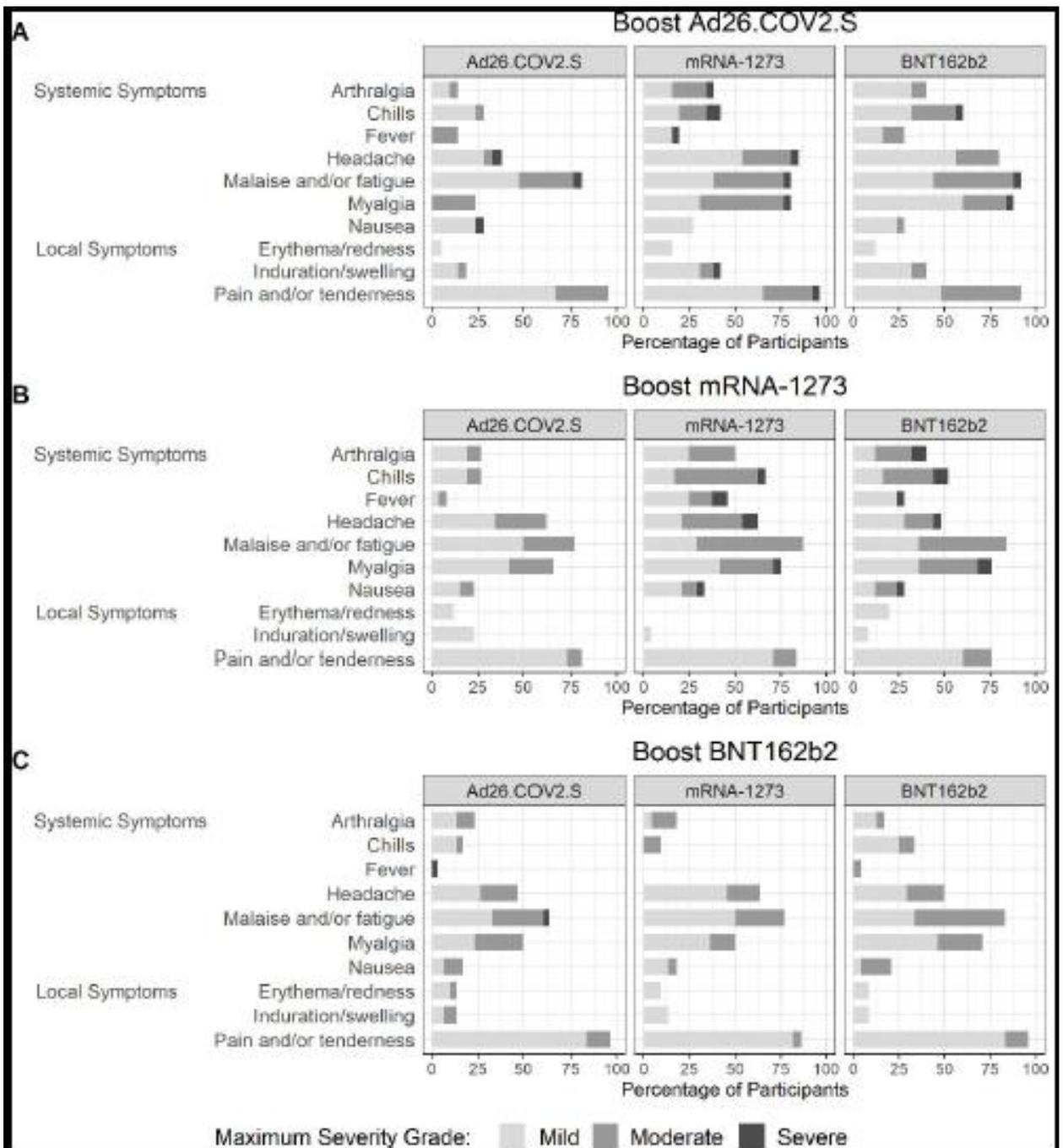
Table 2. SARS-CoV-2 IgG Binding and Neutralizing Antibody Assays									
Group	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Primary EUA Immunization Vaccine	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech
	Ad26.COVS-2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COVS-2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COVS-2-S	mRNA-1273	BNT162b2
	5x10 <sup>10</sup> vp	100-mcg	30-mcg	5x10 <sup>10</sup> vp	100-mcg	30-mcg	5x10 <sup>10</sup> vp	100-mcg	30-mcg
Booster	Moderna mRNA-1273 100-mcg			Janssen Ad26.COVS-2-S 5x10 <sup>10</sup> vp			Pfizer/BioNTech BNT162b2 30-mcg		
IgG Serum Binding Antibody (Binding Antibody Units/mL)									
Wildtype (S-2P-WA-1)									
N at Study Day 15	51	50	50	50	49	50	50	48	48
Day 1 GMT* (95% CI) †	57.1 (44.6-73.2)	859.2 (668.3-1104.6)	356.6 (262.5-484.5)	71.3 (47.9-106.2)	638.8 (513.7-794.2)	320.6 (250.7-410.1)	75.1 (54.8-102.8)	534.4 (444.8-642.0)	223.5 (177.4-281.7)
Day 15 GMT (95% CI)	3203.1 (2499.5-4104.9)	6799.8 (5771.8-8010.9)	6155.0 (4895.4-7738.7)	326.0 (235.8-450.7)	3029.4 (2433.2-3771.7)	1904.7 (1497.8-2422.2)	2549.5 (2038.1-3189.3)	5195.6 (4433.1-6089.3)	3409.1 (2760.6-4209.8)
Day 29 GMT (95% CI)	2803.1 (2263.3-3471.7)	5917.4 (5070.4-6905.9)	5170.2 (4156.9-6430.6)	368.6 (290.8-467.4)	4560.1 (3544.2-5867.2)	2599.6 (2085.9-3239.9)	In process	In process	In process
Percentage with two-	100.0%	96.0%	98.0%	86.0%	83.7%	92.0%	98.0%	100.0%	100.0%

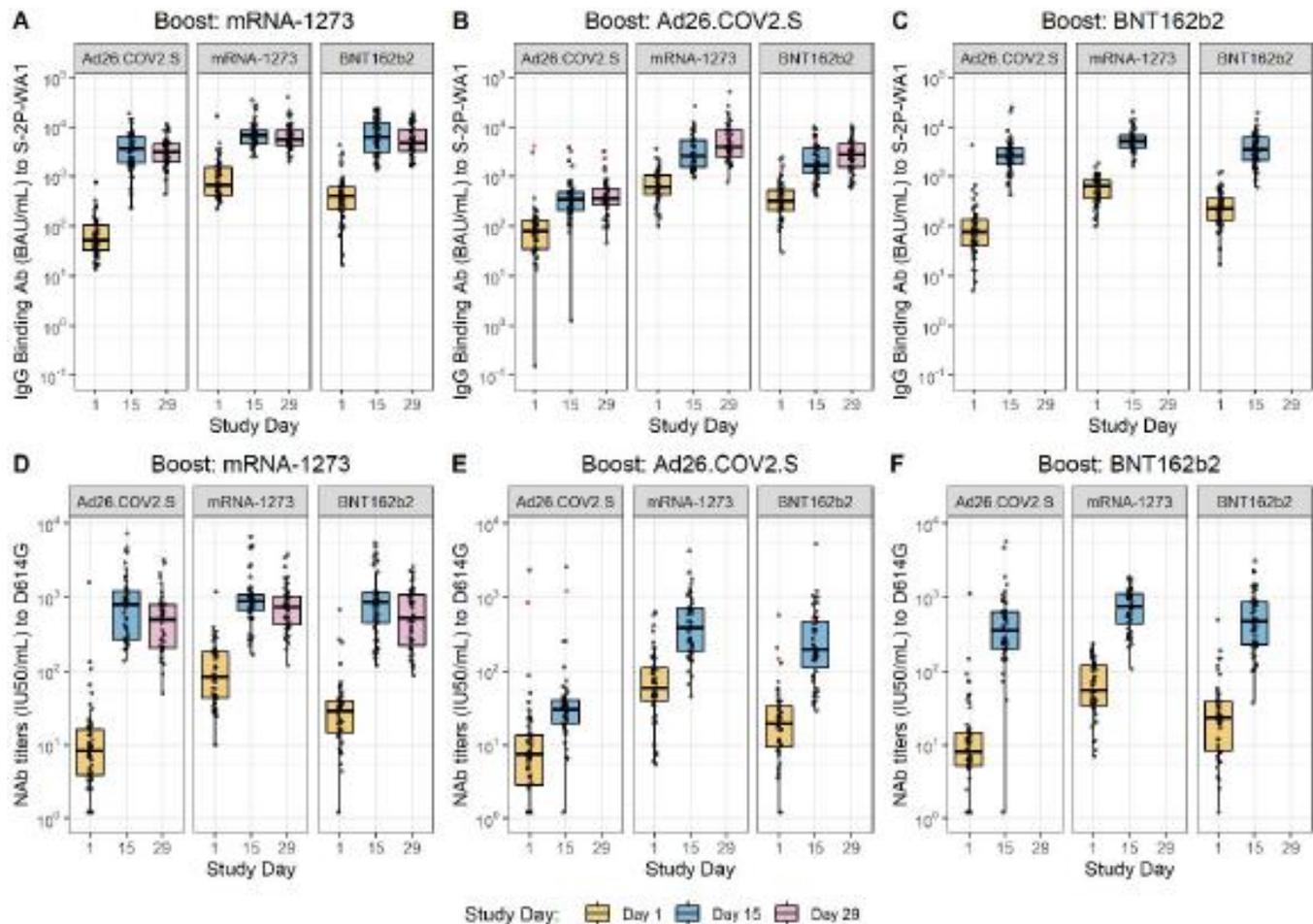
fold rise at Day 15 (95% CI)	(93.2-100.0%)	(86.3-99.5%)	(89.4-99.9%)	(73.3-94.2%)	(70.3-92.7%)	(80.8-97.8%)	(89.4-99.9%)	(92.6-100.0%)	(92.6-100.0%)
Geometric mean	56.1	7.9	17.3	4.6	4.7	6.2	32.8	9.7	14.9
fold rise (95% CI)	(40.7-77.2)	(6.2-10.1)	(13.3-22.4)	(3.7-5.7)	(3.6-6.2)	(4.7-8.1)	(24.6-43.8)	(8.0-11.8)	(11.8-18.9)
<b>Neutralizing Antibody Titer (International Unit (IU)/mL)</b>									
<b>D614G ‡</b>									
Day 1 GMT (95% CI)	8.9 (6.2-12.8)	88.7 (67.7-115.9)	24.8 (18.0-34.2)	7.6 (4.9-11.8)	61.7 (45.0-84.6)	18.6 (13.4-25.7)	9.4 (6.4-13.6)	57.6 (45.0-73.7)	21.4 (15.3-30.0)
Day 15 GMT (95% CI)	676.1 (517.5-883.3)	901.8 (727.5-1117.8)	785.8 (596.4-1035.2)	31.42 (22.3-44.3)	382.1 (290.5-502.5)	216.4 (157.8-296.9)	341.3 (239.6-486.3)	677.9 (559.4-821.3)	446.7 (340.3-586.3)
Day 29 GMT (95% CI)	431.7 (322.6-577.6)	700.0 (568.6-861.8)	495.7 (370.4-663.4)	In process	In process	In process	In process	In process	In process
Percentage with four-fold rise at Day 15 (95% CI)	100.0% (93.2%-100.0%)	86.0% (73.3%-94.2%)	100.0% (92.9%-100.0%)	50.0% (35.5-64.5%)	61.2% (46.2-74.8%)	82.0% (68.6-91.4%)	98.0% (89.0-99.9%)	93.8% (82.8-98.7%)	97.9% (88.9-99.9%)
Day 15 geometric mean	75.9	10.2	31.7	4.2	6.2	12.5	35.1	11.5	20.0
fold rise (95% CI)	(55.0-104.8)	(8.0-12.8)	(23.8-42.2)	(3.0-5.8)	(4.5-8.5)	(8.7-17.9)	(23.9-51.6)	(9.0-14.8)	(14.6-27.4)

\* GMT- Geometric mean titers

† CI- Confidence Intervals

‡ Sample size matches binding antibody





**Figura 1 | Reactogenicidad.** Las Reacciones sistémicas y en el lugar de la inyección notificadas en los 7 días posteriores a la administración de los refuerzos de Ad26.COV2.S, ARNm-1273 y BNT162b2 se representan mediante el régimen de inmunización primaria. Las reacciones locales sistémicas posteriores al refuerzo se clasificaron como leves (no interfiere con la actividad), moderadas (interfiere con la actividad) o grave (impide la actividad diaria).

**Figura 2 | Títulos de anticuerpos de unión y de anticuerpos neutralizantes.** Los títulos de anticuerpos de unión a IgG de SARS-CoV-2 (A-C) y títulos de IU50 / ml de neutralización de pseudovirus (D-F) a día de estudio 1 (línea de base), Día de estudio 15 (posterior al refuerzo) y Día de estudio 29 (análisis de subconjunto; los datos del día 29 no disponible para todos los grupos). Unión de respuestas de anticuerpos al tipo salvaje (control S-2P-WA-1), medido por ECLIA y niveles de anticuerpos neutralizantes (NAb) para D614G, agrupados por inmunización primaria con EUA régimen (Ad26.COV2.S, mRNA-1273 y BNT162b2) y la dosis de refuerzo. Los títulos fueron puenteados a estándares internacionales y reportado como Unidades de Anticuerpo de Unión / mL y Unidades Internacionales (UI) 50% dosis inhibidora / mL (IU50 / mL). Los valores individuales se muestran como círculos grises. Los diagramas de caja representan la mediana (línea horizontal dentro del cuadro) y percentiles 25 y 75 (bordes inferior y superior del cuadro), y los bigotes dibujados al valor más cercano, pero dentro de, 1,5 veces el rango intercuartílico por debajo de y por encima del percentil 25 y 75, respectivamente. Los puntos rojos representan a los participantes que poseen anticuerpo detectable contra la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2 en el momento de la inscripción, indicativo de una infección por SARS-CoV-2.

## DISCUSIÓN

---

Informamos los hallazgos provisionales de este ensayo clínico que examinan la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la vacunación de refuerzo contra el SARS-CoV-2 en adultos sanos que habían recibido previamente una serie de vacunas Covid-19.

Todas las vacunas de refuerzo fueron inmunogénicas en sujetos independientemente del régimen primario recibido.

Los aumentos de los campos con respecto al valor inicial tanto en los títulos de anticuerpos de unión como en los de neutralización fueron similares o mayores después de los refuerzos heterólogos en comparación con los refuerzos homólogos.

La reactogenicidad fue similar a la descrita en evaluaciones previas de las vacunas Ad26.COVS, mRNA-1273 y BNT162b2<sup>1-3</sup> y no difirió entre refuerzos heterólogos y homólogos. No se identificaron problemas de seguridad.

La actividad de los anticuerpos neutralizantes y de unión en el suero se correlaciona con la protección contra el Covid-19 después de la vacunación vectorizada con ARNm y adenovirus.<sup>9,11</sup> Sin embargo, estos correlatos de protección fueron calculado sobre la base de los datos recopilados antes de la circulación generalizada de la variante Delta, aunque un reciente análisis encontró que los niveles de anticuerpos neutralizantes también se correlacionan con la protección a las variantes de interés, incluyendo Delta.<sup>12</sup> Se observó un aumento sustancial en los títulos de anticuerpos neutralizantes en todos los participantes del estudio después de la vacunación de refuerzo, independientemente de la serie de vacuna de refuerzo y primaria.

Todos los grupos, con la excepción del grupo homólogo Ad26.COVS prime-boost, lograron una media geométrica de anticuerpos neutralizantes posterior al refuerzo, con niveles de UI50 / ml > 100, que en un estudio anterior se correlacionaban con un 90,7% de eficacia de la vacuna.<sup>9</sup> Sin embargo, este límite predice la eficacia para prevenir la enfermedad sintomática (COVID-19). Estos datos sugieren fuertemente que la vacuna de refuerzo homóloga y heteróloga aumentarán eficacia protectora contra la infección sintomática del SARS-CoV-2. Predecir la eficacia de la vacuna contra la infección y muerte por SARS-CoV-2 es significativamente más desafiante, y los anticuerpos de neutralización y de unión por sí solos pueden no reflejar las medidas de protección contra estos resultados más importantes.<sup>12</sup>

La media geométrica del nivel de neutralización de 901,8 UI50 / ml después de los receptores del refuerzo homólogo de la vacuna mRNA-1273 receptores fue sustancialmente mayor que el alcanzado (GMT 247 UI50 / mL) aproximadamente 4 semanas después de completar la serie de vacunas primarias de 2 dosis de ARNm-1273 entre las personas que no desarrollaron Covid-19,<sup>9</sup>, lo que indica una respuesta de memoria sólida después de la dosis de vacunación de refuerzo. Se han informado respuestas similares después de un refuerzo homólogo con las vacunas ARNm-1273, BNT162b2 y Ad26.COVS.<sup>13,21,22</sup>

La actividad neutralizante contra las variantes Delta y Beta también aumentó sustancialmente después de la vacunación de refuerzo entre los evaluados en la Etapa 1. Muchos de estos participantes del estudio no tenían actividad neutralizante detectable para estas variantes antes del refuerzo, pero todos tuvieron respuestas detectables después de la vacunación de refuerzo. La actividad neutralizante post-refuerzo contra la variante delta fue aproximadamente 3 veces menor en comparación con D614G, y esta disminución fue similar

independientemente de serie de vacunas primarias. Esto es similar a los valores de neutralización más bajos para Delta en comparación con D614G visto después de la vacunación primaria con ARNm-1273.<sup>19</sup> A pesar del título más bajo contra Delta, la vacuna ARNm-1273 se ha demostrado que protege contra la hospitalización y la muerte por infección por la variante Delta.<sup>23</sup> Estos datos sugieren que el refuerzo con la vacuna mRNA-1273 original podría mantener la protección contra las variantes de interés, y coincide con informes anteriores.<sup>13,14,21</sup> Los datos estarán disponibles para los títulos de neutralización contra Delta y Beta después de los refuerzos de las Etapas 2 y 3.

Nuestro estudio tiene limitaciones. No fue diseñado para comparar directamente las respuestas entre diferentes regímenes de refuerzo.

El tamaño de la muestra es insuficiente para las comparaciones entre grupos, y la demografía de los estudiados no es representativa de la población de Estados Unidos.

Los voluntarios no fueron asignados al azar a los grupos, ni estratificados con respecto a las características de la población o el intervalo desde la última vacunación.

De manera similar, el tamaño de la muestra y el período de seguimiento intermedio no fueron suficientes para identificar casos raros o tardíos de eventos adversos después de la vacunación de refuerzo, y el intervalo entre la finalización de la serie primaria y la vacunación de refuerzo evaluada es menor que los 6 meses autorizados para BNT162b2.

Los datos de inmunogenicidad se limitan a las respuestas inmunitarias hasta el día 29 del estudio, y solo se informan las respuestas. Los diferentes regímenes de vacunación homólogos y heterólogos pueden variar en términos de las respuestas inmunes celulares y humorales, así como la longevidad de la respuesta.

En resumen, este informe preliminar demuestra que el refuerzo con cualquiera de las 3 vacunas actualmente con licencia o autorización para uso de emergencia en los Estados Unidos estimulará una respuesta de memoria en las personas que hayan recibido previamente la serie primaria de cualquiera de estas vacunas.

Los refuerzos homólogos proporcionan una amplia gama de respuestas de inmunogenicidad, con los refuerzos heterólogos que proporcionan títulos más altos.

La reactogenicidad y los eventos adversos fueron similares en todos los grupos de refuerzo. Estos datos sugieren que, si se aprueba o autoriza una vacuna como refuerzo, se generará una respuesta inmune independientemente del régimen de vacunación primario Covid-19.

## Referencias

---

1. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(27):2603-2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
2. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(5):403-416. DOI:10.1056/NEJMoa2035389.

3. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cardenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(23):2187-2201. DOI:10.1056/NEJMoa2101544.
4. CDC. COVID Data Tracker: COVID-19 Vaccinations in the United States. [https://covid.cdc.gov/coviddata-tracker/#vaccinations\\_vacc-total-admin-rate-total](https://covid.cdc.gov/coviddata-tracker/#vaccinations_vacc-total-admin-rate-total). Accessed October 9, 2021.
5. Brown CM, Vostok J, Johnson H, Burns M, Gharpure R, Sami S, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings – Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(31):1059-1062. DOI:10.15585/mmwr.mm7031e2.
6. Rosenberg ES, Holtgrave DR, Dorabawila V, Conroy M, Greene D, Lutterloh E, et al. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status — New York, May 3–July 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70.
7. Nanduri S, Pilishvili T, Derado G, Soe MM, Dollard P, Wu H, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant — National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70.
8. Fowlkes A, Gaglani M, Groover K, Thiese MS, Tyner H, Ellingson K, et al. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance - Eight U.S. Locations, December 2020-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(34):1167-1169. DOI: 10.15585/mmwr.mm7034e4.
9. Gilbert PB, Montefiori DC, McDermott A, Fong Y, Benkeser DC, Deng W, et al. Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial. *medRxiv* 2021. DOI: 10.1101/2021.08.09.21261290.
10. Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, et al. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01540-1.
11. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021;27(7):1205-1211. DOI: 10.1038/s41591-021-01377-8.
12. Cromer D, Steain M, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. SARS-CoV-2 variants: levels of neutralisation required for protective immunity. *medRxiv* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261876>.
13. Falsey AR, Fenck RW, Jr., Walsh EE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *N Engl J Med* 2021. DOI: 10.1056/NEJMc2113468.
14. Choi A, Koch M, Wu K, Chu L, Ma L, Hill A, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *Nat Med* 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01527-y.

15. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, Odak I, Stankov MV, Morillas Ramos G, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med* 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01449-9.
16. Schmidt T, Klemis V, Schub D, Mihm J, Hielscher F, Marx S, et al. Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nat Med* 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01464-w.
17. Liu X, Shaw RH, Stuart ASV, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Safety and immunogenicity of heterologous versus homologous prime-boost schedules with an adenoviral vectored and mRNA COVID-19 vaccine (Com-COV): a single-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2021;398(10303):856-869. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01694-9.
18. FDA. Food and Drug Administration. Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials: Guidance for industry. (<https://www.fda.gov/regulatoryinformation/search-fda-guidance-documents/toxicity-grading-scale-healthy-adult-and-adolescentvolunteers-enrolled-preventive-vaccine-clinical>). September 2007. Accessed September 6, 2021.
19. Pegu A, O'Connell S, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021. DOI: 10.1126/science.abj4176.
20. Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J, et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell Host Microbe* 2021;29(4):529-539 e3. DOI: 10.1016/j.chom.2021.03.002.
21. Sadoff J, Le Gars M, Cardenas V, Shukarev G, Vaissiere N, Heerwegh D, et al. Durability of antibody responses elicited by a single dose of Ad26.COVS and substantial increase following late boosting. *MedRxiv* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.08.25.21262569>
22. Wu K, Choi A, Koch M, LingZhi M, Hill A, Nunna N, et al. Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. *MedRxiv* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.05.21256716>
23. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *NEJM* 2021;385:585-594. DOI: 10.1056/NEJMoa2108891.

**Traducción:** Ramiro Heredia ([ramiroherediamd@gmail.com](mailto:ramiroherediamd@gmail.com))