

Immunogenicidad, seguridad y reactogenicidad de esquemas de vacunación primaria COVID-19 heterólogos que incorporan vacunas ARNm, de vectores virales y adyuvantes de proteínas en el Reino Unido (Com-COV2): un ensayo simple ciego, aleatorizado, fase 2, de no inferioridad

Arabella S V Stuart*, Robert H Shaw*, Xinxue Liu*, Melanie Greenland, Parvinder K Aley, Nick J Andrews, J C Cameron, Sue Charlton, Elizabeth A Clutterbuck, Andrea M Collins, Tom Darton, Tanya Dinesh, Christopher J A Duncan, Anna England, Saul N Faust, Daniela M Ferreira, Adam Finn, Anna L Goodman, Christopher A Green, Bassam Hallis, Paul T Heath, Helen Hill, Bryn M Horsington, Teresa Lambe, Rajeka Lazarus, Vincenzo Libri, Patrick J Lillie, Yama F Mujadidi, Ruth Payne, Emma L Plested, Samuel Provstgaard-Morys, Maheshi N Ramasamy, Mary Ramsay, Robert C Read, Hannah Robinson, Gavin R Sreaton, Nisha Singh, David P J Turner, Paul J Turner, Iason Vichos, Rachel White, Jonathan S Nguyen-Van-Tam D M, Matthew D Snape, and the Com-COV2 Study Group†

The Lancet, [doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02718-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02718-5), 2021.

Resumen

Antecedentes Dada la importancia del uso flexible de diferentes vacunas COVID-19 dentro del mismo esquema para facilitar un despliegue rápido, estudiamos esquemas de cebado mixto que incorporan una vacuna vectorizada por un adenovirus (ChAdOx1 nCoV-19 [ChAd], AstraZeneca), 2 vacunas de ARNm (BNT162b2 [BNT], Pfizer – BioNTech y ARNm-1273 [m1273], Moderna) y una vacuna de nanopartículas que contiene la glucoproteína de pico de SARS-CoV-2 y el adyuvante Matrix-M (NVX-CoV2373 [NVX], Novavax).

Métodos Com-COV2 es un ensayo simple ciego, aleatorizado, de no inferioridad en el que adultos de 50 años o más, previamente inmunizados con una sola dosis de ChAd o BNT en la comunidad, fueron asignados al azar (en bloques aleatorios de 3 y 6) dentro de estas cohortes, en una proporción de 1:1:1, para recibir una segunda dosis por vía intramuscular (8-12 semanas después de la primera dosis) con la vacuna homóloga, m1273 o NVX.

El criterio principal de valoración fue el cociente de la media geométrica (GMR) de las concentraciones de IgG anti-pico de SARS-CoV-2 en suero, medidas por ELISA, en programas heterólogos versus homólogos a los 28 días después de la segunda dosis, con un criterio de no inferioridad de la GMR por encima de 0·63 para el 98·75% de IC unilateral. El análisis primario se realizó en la población por protocolo, que era seronegativa al inicio del estudio. Se realizaron análisis de seguridad para todos participantes que recibieron una dosis de la vacuna del estudio. El ensayo está registrado con ISRCTN, número 27841311.

Hallazgos Entre el 19 de abril y el 14 de mayo de 2021, se inscribieron 1072 participantes con una mediana de 9·4 semanas después de recibir una dosis única de ChAd (n = 540, 47% mujeres) o BNT (n = 532, 40% mujeres).

En los participantes que recibieron una primera dosis con ChAd, la concentración media geométrica (GMC) 28 días después de un refuerzo de IgG anti-pico de SARS-CoV-2 en receptores de los ChAd / m1273 (20.114 unidades de laboratorio ELISA [ELU] / ml [IC del 95%: 18.160 a 22.279]) y ChAd / NVX (5597 ELU / ml [4756 a 6586]) no fue inferior a la de los receptores de ChAd / ChAd (1971 ELU / mL [1718 a 2262]) con una GMR de $10 \cdot 2$ (unilateral $98 \cdot 75\%$ IC $8 \cdot 4$ a ∞) para ChAd / m1273 y $2 \cdot 8$ ($2 \cdot 2$ a ∞) para ChAd / NVX, en comparación con ChAd / ChAd.

En los participantes que recibieron una primera dosis de BNT, se demostró no inferioridad para BNT / m1273 (GMC 22978 ELU / ml [IC del 95%: 20597 a 25636]) pero no para BNT / NVX (8874 ELU / mL [7391 a 10654]), en comparación con BNT / BNT (16 929 ELU / mL [15025 a 19075]) con una GMR de $1 \cdot 3$ (unilateral $98 \cdot 75\%$ CI $1 \cdot 1$ a ∞) para BNT / m1273 y $0 \cdot 5$ ($0 \cdot 4$ a ∞) para BNT / NVX, en comparación con BNT / BNT; sin embargo, NVX aún indujo un aumento de 18 veces en el GMC 28 días después de la vacunación. Hubo 15 eventos adversos graves, ninguno considerado relacionado con la inmunización.

Interpretación La segunda dosis heteróloga con m1273, pero no NVX, aumento de la reactividad sistémica en forma transitoria, en comparación con los esquemas homólogos. Varias vacunas son apropiadas para completar la inmunización primaria después de una primera dosis con BNT o ChAd, lo que facilita el despliegue rápido de vacunas a nivel mundial y respalda el reconocimiento de tales esquemas para la certificación de vacunas.

Financiamiento del Grupo de Trabajo sobre Vacunas del Reino Unido, la Coalición para Innovaciones en la Preparación ante Epidemias (CEPI) y el Instituto Nacional para Investigación en salud. Novavax suministró la vacuna NVX para su uso en el ensayo.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

La mayoría de los países de ingresos altos ya han vacunado a sus adultos con un ciclo primario de vacuna COVID-19, pero el despliegue sigue siendo bajo en las regiones de menores ingresos. Los programas heterólogos de prime-boost (2 dosis) son una medida que podría mejorar la flexibilidad de implementación y mejorar el acceso a las vacunas. La evidencia que respalda el uso de esquemas mixtos está rápidamente evolucionando.

Se realizaron búsquedas en PubMed de artículos publicados entre el inicio de la base de datos y 20 de octubre de 2021 utilizando los términos "(COVID) y (heterólogo) y (vacuna *) NO (BCG)" sin restricciones de idioma. Se realizó una búsqueda adicional en el servidor de preimpresión medRxiv. Hay pocos ensayos controlados aleatorios examinando esquemas heterólogos, pero muchos estudios observacionales. Los esquemas heterólogos estudiados incluyeron: ChAdOx1 nCoV-19 (ChAd) / BNT162b2 (BNT), BNT / ChAd, ChAd / ARNm-1273, Ad26 / Ad5, ChAd / BBV152, Coronavac / ChAd, Coronavac / Convidecia y Ad26 / BNT. Donde con un comparador homólogo, la reactividad pareció incrementada en el refuerzo heterólogo, pero fue tolerado. No hubo preocupaciones de seguridad identificadas en cualquier estudio. Los esquemas heterólogos fueron inmunogénicos, con los refuerzos de

ARNm después de una primera dosis de ChAd produciendo concentraciones más altas de anticuerpos neutralizantes en comparación con los esquemas ChAd homólogos. El refuerzo de ARNm, después de una primera dosis de ChAd generó una respuesta de células T por encima de la de los comparadores homólogos.

El refuerzo vectorizado por adenovirus después de que una primera dosis de una vacuna inactivada parece mejorar la inmunogenicidad en comparación con el esquema de dosis inicial y refuerzo con vacuna inactivada.

Valor agregado de este estudio

Estos datos son los primeros de un ensayo clínico aleatorio de vacunas COVID-19 de refuerzos heterólogos con vacunas ARNm y de subunidades de proteínas.

Hemos demostrado que la reactogenicidad en el refuerzo aumenta consistentemente en los esquemas heterólogos versus los esquemas homólogos de las vacunas ChAd y ARNm, pero no tras los refuerzos de NVX-CoV2373 (NVX) después de una primera dosis de ChAd, o BNT.

ARNm-1273 como refuerzo heterólogo después de una primera dosis de ChAd o BNT, induce una mayor respuesta de anticuerpos de unión y de neutralización, más que cualquier esquema homólogo.

El refuerzo heterólogo con NVX después de una primera dosis de ChAd, fue superior al esquema de ChAd homólogo, para la inducción de inmunidad humoral y celular.

NVX después de una primera dosis de BNT no cumplió con los criterios de no inferioridad para la vinculación anticuerpos, en comparación con el esquema de BNT homólogo; sin embargo, en una comparación no aleatorizada, las concentraciones de los anticuerpos de unión todavía estaban muy por encima de las concentraciones medias geométricas observadas después de ChAd / ChAd.

La disminución en las respuestas de anticuerpos neutralizantes de las variantes de preocupación beta y delta de estuvo presente en gran medida en todos los esquemas, mientras que las respuestas de células T no se vieron afectadas.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Este estudio se suma al cuerpo de evidencia de que los esquemas de vacunación COVID-19 heterólogos son seguros, tolerados e inmunogénicos.

Se debe considerar la flexibilidad de los esquemas para mejorar el acceso a la vacunación COVID-19 a nivel mundial.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)