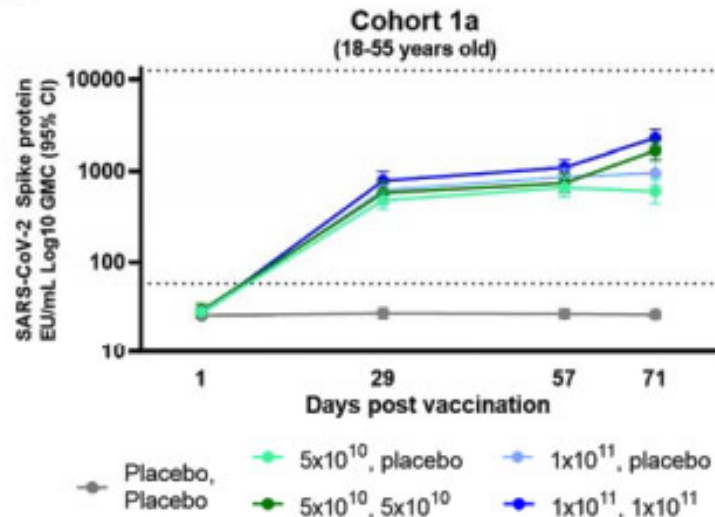


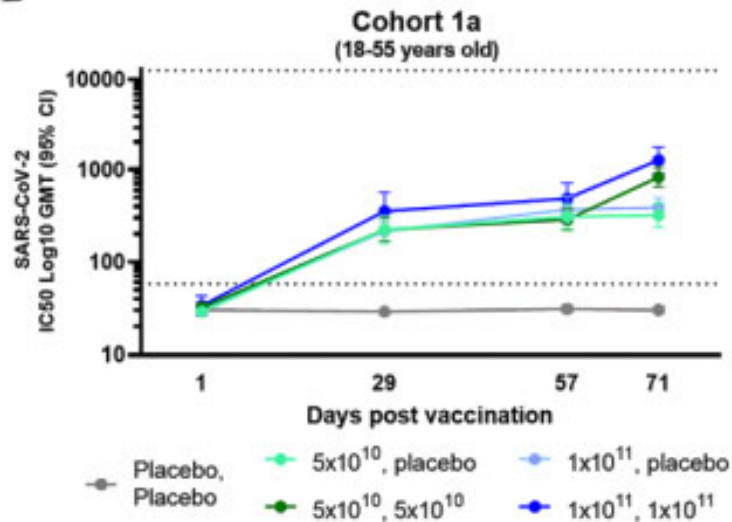
Otra vacuna contra el SARS-CoV-2 que pudiera ser eficaz con una sola dosis
Ad26.COVS Covid-19 Vaccine (Johnson & Johnson; Janssen)

Figure S3. Humoral immunogenicity in cohort 1a.

A



B



Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine

J. Sadoff, M. Le Gars, G. Shukarev, D. Heerwegh, C. Truyers, A.M. de Groot, et al.

N Engl J Med. 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2034201.

Antecedentes: la gravedad y expansión de la pandemia por el SARS-CoV-2 ha conducido a la amplia colaboración científica entre diferentes grupos de investigación. El desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2 se ha erigido como la esperada solución a la pandemia. En nuestra área de influencia, aunque con diferentes plataformas, se ha concedido la autorización de emergencia, para su uso, a 3 vacunas (Pfizer/ BioNTech, Moderna y Oxford/Astra Zeneca, esta última aún pendiente de evaluar por la EMA). A pesar de ello, la investigación sobre nuevas vacunas continúa en busca de mejores y definitivas soluciones.

El vector **Ad26** (adenovirus serotipo 26) ha sido utilizado en la vacuna del Ébola que fue aprobada por la EMA, y en otras vacunas candidatas contra el virus respiratorio sincitial, virus de inmunodeficiencia humana y el virus del Zika. **Las vacunas basadas en el Ad26 son seguras y altamente inmunogénicas.**

En el artículo de referencia se publican los resultados intermedios de los estudios en fase 1-2a de la vacuna **Ad26.COV2.S** contra el SARS-CoV-2 (Janssen Vaccines and Prevention), tratándose de un vector constituido por un **adenovirus recombinante del serotipo 26** (Ad26) con incapacidad para la replicación que codifica la proteína completa y estabilizada de la espiga del SARS-CoV-2.

Objetivo: evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad de la vacuna **As26.COV2.S** contra el SARS-CoV-2.

Material y método: estudio en fase 1-2a, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo. Se incluyeron sujetos sanos divididos en diferentes grupos o cohortes:

· **Grupo 1:** sujetos con edades entre 18-55 años. Este grupo, a su vez, era subdividido en 2 subgrupos:

- **1a:** con el objetivo de incluir 375 participantes

- **1b:** cohorte en la que se explora en profundidad la inmunogenicidad (n=25 participantes).

· **Grupo 3:** incluye a los sujetos ≥ 65 años.

· **Grupo 2:** se inició en Noviembre 2020, para comparar el régimen con una dosis frente a otro con dos dosis separadas por 56 días.

· Se administraba una dosis baja de **Ad26.COV2.S** (5×10^{10} partículas víricas/mL) o alta (1×10^{11}), administradas intramuscularmente en dosis única o en dos dosis separadas por 56 días entre ambas, o placebo. Los pacientes eran aleatorizados a uno de los siguientes 5 grupos:

Grupos de vacunación Ad26.COV2.S según dosis asignada tras aleatorización		
	1ª dosis	2ª dosis
Low- Low	Baja	Baja
Low - Placebo	Baja	Placebo
High - High	Alta	Alta
High- Placebo	Alta	Placebo
Placebo-Placebo	Placebo	Placebo

Dosis Baja: 5×10^{10} partículas víricas/mL; Dosis Alta: 1×10^{11} partículas víricas/mL

· El número de sujetos incluidos en los diferentes grupos fueron los siguientes:

Número de participantes según dosis administrada de Ad26.COV2.S		
	Cohorte 1 (n)	Cohorte 3 (n)
Dosis Baja de Ad26.COV2.S.	162	161
Dosis Alta de Ad26.COV2.S	158	161
Placebo	82	81
Total	402	403

Dosis Baja: 5×10^{10} partículas víricas/mL; Dosis Alta: 1×10^{11} partículas víricas/mL
 Los sujetos de la cohorte 1 se incluyeron entre el 22 Julio y 7 agosto 2020; recibiendo la segunda dosis en 7 Noviembre. En la cohorte 3 los pacientes se incluyeron entre el 3-24 agosto 2020 (el análisis de los sujetos de la cohorte 3 tras la 2ª dosis sigue en curso).

· El **2%** de los sujetos de la cohorte **1a** y el **1%** de la cohorte **3** eran basalmente seropositivos a anticuerpos específicos contra la proteína de la espiga (S) del SARS-CoV-2.

Resultados:

❖ Seguridad y Reactogenicidad:

- La mayoría de los efectos adversos notificados entre los solicitados, tanto locales como sistémicos, eran considerados de **grado 1 y 2**.
- El efecto adverso local más frecuentemente descrito fue el **dolor** en el punto de inyección, y entre los sistémicos los más frecuentes fueron **fatiga, cefalea y mialgia**.
- El porcentaje de sujetos con efectos adversos, tras recibir la inyección, variaba según la dosis empleada y la cohorte a la que pertenecieran:

Porcentaje de sujetos que refirieron eventos adversos según dosis recibida				
Dosis Ad26.COV2.S	Eventos Locales		Eventos Sistémicos	
	Cohorte 1	Cohorte 3	Cohorte 1	Cohorte 3
Dosis Baja	64%	41%	65%	46%
Dosis Alta	78%	42%	84%	55%
Placebo	9%	14%	26%	23%

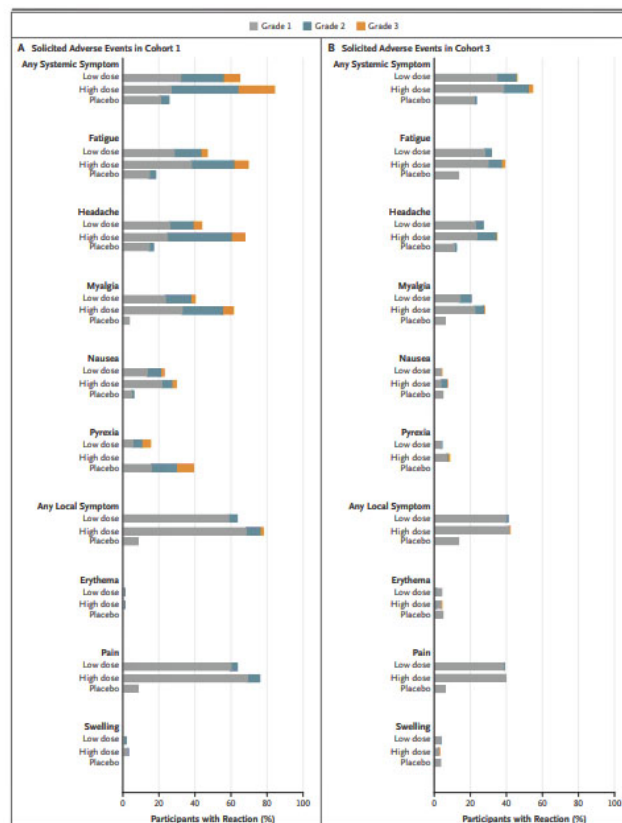
Edad: Cohorte 1= 18-55 años; Cohorte 3 \geq 65 años

- **Eventos sistémicos adversos grado 3.** Se presentaron en:
 - **cohorte 1:** en el 9% de los que recibieron la dosis baja, el 20% de aquellos con dosis alta y el 0% entre los que recibieron placebo.
 - **Cohorte 1a** (18-30 años): en el 24% de los que recibieron dosis baja y el 26% con dosis alta. Entre 31-45 años eran 43% y 14%, y entre 45-55 años 3% y 11%, respectivamente.
 - **Cohorte 3:** 1% de los que recibieron la dosis baja, el 2% de aquellos que recibieron la dosis alta, y 0% entre el grupo placebo.
 - **Fiebre:** todos los casos aparecieron en los 2 días siguientes a la inyección y desaparecieron en 1-2 días (> 80% tomaron antipiréticos al aparecer la fiebre).
 - **Cohorte 1:** 15% de los que recibieron dosis baja, y 39% en los que recibieron dosis alta, presentándose **fiebre en grado 3** (39º-40ºC) en el 5% con dosis baja y en el 9% con dosis alta.

- **Cohorte 3:** 4% de los que recibieron dosis baja y 9% en los que recibieron dosis alta, presentándose fiebre en grado 3 en el 1% de los que recibieron dosis alta.
- **Eventos adversos espontáneamente notificados (no solicitados)**
 - **Cohorte 1:** 21% de los sujetos que recibieron dosis baja, 35% entre los que recibieron dosis alta y 17% entre los del grupo placebo.
 - **Cohorte 3:** 17% entre los de dosis baja, 24% entre los de dosis alta y 16% entre los del grupo placebo.
- **Eventos adversos tras la segunda dosis**

	Eventos adversos solicitados	
	totales	Grado 3 o superior
Low- Low	77%	1%
Low - Placebo	34%	1%
High - High	80%	7%
High- Placebo	31%	2%
Placebo-Placebo	22%	0%

- **Fiebre:** en ninguno de los casos alcanzó el grado 3.
- Se notificaron e investigaron **5 casos** como evento grave:
 - **No relacionados con la vacuna:** 1 hipotensión, 1 nefrolitiasis bilateral, 1 neumonía por legionella, 1 agravamiento de esclerosis múltiple.
 - **Relacionado con la vacuna:** 1 Fiebre que fue hospitalizado ante la posibilidad de COVID-19. Se recuperó en 12 horas y se consideró efecto de la vacuna.



Inmunogenicidad y seroconversión

- Los niveles basales de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 eran indetectables.
- La seroconversión provocada fue la siguiente:

Cohorte 1a (n=363). Media geométrica de la concentración (GMC) de anticuerpos de unión (unidades ELISA/mL)			
	GMC (IC 95%)		
	Tras 1ª dosis		Tras 2ª dosis
	Día 29	Día 57	Día 14
Low- Low	589 (445-771)	754 (592-961)	1677 (1334-2109)
Low - Placebo	478 (379-603)	660 (513-849)	-
High - High	788 (628-988)	1100 (908-1332)	2292 (1846-2845)
High- Placebo	625 (505-773)	873 (701-1087)	-
Seroconversión	≥ 99% de los participantes		100%

Cohorte 3 . Media geométrica de la concentración (GMC) de anticuerpos de unión (unidades ELISA/mL)		
	GMC (IC 95%)	
	Tras 1ª dosis	
	Día 15	Día 29
Low Dose (LD)	122 (97-152)	312 (246-396)
High Dose (HD)	141 (114-175)	350 (281-429)
Seroconversión	75% (LD)/ 77% (HD)	96%

- Se midieron los niveles de **anticuerpos neutralizantes** contra el SARS-CoV-2 en un grupo aleatorizado de los participantes, tanto de la cohorte 1a como de la 3.

Cohorte 1a . Media geométrica de la concentración (GMC) de anticuerpos neutralizantes (IC ₅₀)			
	GMC (IC 95%) [seroconversión]		
	Tras 1ª dosis		Tras 2ª dosis
	Día 29	Día 57	Día 14
Low- Low	224 (168-298) [88%]	288 (221-376) [96%]	827 (508-1183) [100%]
Low - Placebo	224 (158-318) [96%]	310 (228-422) [100%]	321 (227-438) [100%]
High - High	354 (220-571) [92%]	488 (334-714) [96%]	1266 (746-2169) [100%]
High- Placebo	215 (169-273) [96%]	370 (268-511) [96%]	388 (290-509) [100%]

Cohorte 3 . Media geométrica de la concentración (GMC) de anticuerpos neutralizantes (IC ₅₀)		
	GMC (IC 95%) [Seroconversión]	
	Tras 1ª dosis	
	Día 15	Día 29
Low Dose (LD)	212 (137-284) [91%]	277 (193-307) [96%]

High Dose (HD)	172 (119-269) [84%]	212 (163-266) [88%]
-----------------------	-------------------------------	-------------------------------

· En los sujetos de mayor edad (≥ 65 años) existía una mayor variabilidad en la relación entre los títulos de anticuerpos neutralizantes y los anticuerpos de unión.

Respuesta específica de las células T

Se analizó, tanto basal como a los 15 días tras la primera dosis, en un subgrupo de participantes la respuesta específica de los **CD4+ Th1 y Th2**, así como de los **CD8+** frente a la proteína S (no detectables basalmente).

Respuesta celular a la proteína S (Th1) a los 15 días tras la 1ª dosis de la vacuna				
	Pacientes (%) con respuesta celular		Niveles alcanzados [mediana (IQR)]	
	Cohorte 1a	Cohorte 3	Cohorte 1a	Cohorte 3
Low Dose	76% (65-86)	60% (46-74)	0.08% (0.05-0.16)	0.09% (0.04-0.17)
High Dose	83% (73-91)	67% (53-79)	0.11% (0.07-0.16)	0.11% (0.04-0.15)

· Se analizó la respuesta Th2 en receptores de dosis baja de la vacuna en el grupo 1ª y en receptores de dosis alta de la vacuna en el grupo 3.

- Ratio Th1:Th2 (en los que se pudo medir) muy por encima de 1 [indicando respuesta sesgada hacia los Th1]

· Se analizó la respuesta específica de las células T CD8+ (mediante la expresión de interferón- γ o de IL-2), y que basalmente eran indetectables:

Respuesta celular a la proteína S (CD8+) a los 15 días tras la 1ª dosis de la vacuna				
	Pacientes (%) con respuesta celular		Niveles alcanzados [mediana (IQR)]	
	Cohorte 1a	Cohorte 3	Cohorte 1a	Cohorte 3
Low Dose	51% (39-63)	36% (23-51)	0.07% (0.08-0.19)	0.06% (0.02-0.12)
High Dose	64% (52-75)	24% (13-37)	0.09% (0.05-0.19)	0.02% (0.01-0.08)

· Pobre correlación de la respuesta de las células Th1 CD4+ y células T CD8+.

A destacar:

- **perfil de seguridad y reactogenicidad aceptables**

- **inmunogenicidad alcanzada con una sola dosis de la vacuna, tanto con la dosis baja como con la alta.**

- **la inmunogenicidad se mantiene al menos a los 71 días de la administración**

- **los resultados en primates no humanos mostraron protección completa contra la replicación del SARS-CoV-2 a nivel pulmonar y casi completa a nivel nasal.**

- **si los resultados de inmunogenicidad se mantienen en el tiempo con una sola dosis y se comprueba su traducción en eficacia primero y en efectividad después facilitaría la intencionalidad de la administración de forma muy relevante**

- **Puesto que una segunda dosis de la vacuna (57 días tras de la primera dosis) en sujetos entre 18-55 años de edad mostró un incremento añadido en los niveles de anticuerpos, en el estudio en fase 3 se está valorando si el empleo de la segunda dosis incrementa la eficacia y la durabilidad de la protección, lo que podría ser**

especialmente beneficioso en sujetos de edad avanzada que “per se” presentan una menor respuesta inmunitaria.

- los resultados de un estudio previo con primates no humanos, mostraron que una sola dosis proporcionó una protección completa contra la replicación del SARS-CoV-2 en el pulmón y una protección casi completa en la nariz

- la mayoría de los participantes eran de raza blanca, por lo que faltan datos en otros grupos poblacionales.

-el grupo de mayores de 65 años (cohorte 3) realmente estaba compuesto en su gran mayoría (92%) por sujetos de 65 a 75 años y los niveles de anticuerpos medidos fueron menores que en el grupo de menores de 55 años (cohorte 1)

- la EMA ha iniciado la valoración de los datos disponibles sobre la vacuna Ad26.COVS contra el SARS-CoV-2, a la espera de que finalicen los estudios en fase 3 para tomar una decisión sobre su uso.