



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report

L.A. Jackson, E.J. Anderson, N.G. Roupael, P.C. Roberts, M. Makhene, R.N. Coler, M.P. McCullough, J.D. Chappell, M.R. Denison, L.J. Stevens, A.J. Pruijssers, A. McDermott, B. Flach, N.A. Doria-Rose, K.S. Corbett, K.M. Morabito, S. O'Dell, S.D. Schmidt, P.A. Swanson II, M. Padilla, J.R. Mascola, K.M. Neuzil, H. Bennett, W. Sun, E. Peters, M. Makowski, J. Albert, K. Cross, W. Buchanan, R. Pikaart-Tautges, J.E. Ledgerwood, B.S. Graham, and J.H. Beigel, for the mRNA-1273 Study Group*

Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483.

Jackson y col. Publican en el NEJM¹ los hallazgos preliminares de un ensayo de fase 1 para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna ARNm dirigida a la glucoproteína de la espiga (S) del SARS-CoV-2 que ha involucrado a 45 adultos sanos, de 18 a 55 años de edad, que fueron asignados para recibir la vacuna candidata a uno de los tres niveles de dosis (25 µg, 100 µg o 250 µg) en dos dosis administradas con 28 días de diferencia.

Primeros resultados de una de las más de un centenar de vacunas que se están evaluando en este momento en distintas fases. Ya comentamos hace unos días los resultados de otra de ellas desarrollada en China²

Los títulos de anticuerpos neutralizantes se detectaron en todos los participantes tras la segunda dosis (más altos cuanto más alta fue esta dosis) alcanzando niveles similares a los de los sueros de control de convalecientes de la COVID 19. También se evaluó la respuesta de las células T constatándose su activación.

En más de la mitad de los participantes se detectaron eventos adversos (escalofríos, cefalea, mialgias, cansancio y dolor local en la zona de administración), siendo más frecuentes tras la segunda dosis y más intensos y frecuentes con las dosis más elevadas.

Estos hallazgos preliminares representan el primero de tres informes de datos de un estudio de fase 1 de esta vacuna. Habrá un segundo informe que incluye datos de otro ensayo en adultos mayores de 55 años y un informe final que resume la seguridad y durabilidad de la inmunidad para ambas cohortes de estudio.

Los datos de seguridad e inmunogenicidad en este informe preliminar son prometedores y respaldan el desarrollo continuo de esta vacuna.

La dosis de 250 µg no parecía estar asociada con títulos de anticuerpos marcadamente más altos que la dosis de 100 µg, y se asoció con una mayor proporción de eventos adversos sistémicos graves. Está ya en marcha un ensayo para evaluar la dosis de 100 µg y 50 µg para definir el régimen que proporciona el perfil de riesgo-beneficio más

apropiado para esta vacuna. Otra consideración especial de dosificación en este caso es la edad: las funciones inmunes que disminuyen con la edad y que probablemente sean responsables del mayor riesgo de Covid-19 grave en los adultos de mayor edad también pueden dar lugar a respuestas deficientes de la vacuna. Una de las preguntas pendiente de resolver es si ¿Se necesitará una dosis alta de la vacuna Covid-19 para la protección efectiva de los adultos mayores, como se observa con las vacunas contra la gripe?

Será necesario confirmar la importancia clínica de los títulos de anticuerpos neutralizantes y de unión al SARS-CoV-2 y su capacidad para predecir la eficacia. Estas medidas se están utilizando actualmente para guiar la selección de dosis antes de ser verificadas; son las mejores herramientas disponibles y están respaldadas por hallazgos en primates no humanos. La confirmación de la correlación entre los títulos de anticuerpos y la protección contra Covid-19 solo será posible en un gran estudio de eficacia clínica. Mientras tanto, también será necesario documentar la validez de los ensayos para medir anticuerpos.

Los autores indican que es inminente un ensayo planificado de fase 3 de esta vacuna de ARNm SARS-CoV-2. El ensayo requerirá miles de sujetos para confirmar la seguridad de la vacuna y mostrar una eficacia estadísticamente sólida en la prevención de Covid-19. La complejidad operativa inherente a un gran estudio se ve agravada por las ondulaciones de la pandemia, puesto que la eficacia solo se podrá determinar si existe una coincidencia entre la ubicación de los participantes vacunados y los puntos calientes de la pandemia. El 27 de julio comienza la siguiente fase con 30.000 participantes en 90 localizaciones diferentes de los Estados Unidos y que finalizará en Octubre de este mismo año. Los perfiles observados para otras vacunas virales sugieren que la reducción de casos de Covid-19 grave puede ser más relevante que la eficacia contra el desarrollo de las formas leves de la enfermedad. Se debe considerar la selección cuidadosa de los objetivos finales primarios y los diseños de estudio basados en eventos con la posibilidad de reestimar el tamaño de la muestra. En este informe provisional de seguimiento de los participantes hasta el día 57, no se pudo evaluar la durabilidad de las respuestas inmunes.

Prometedores resultados que no nos deben hacer olvidar que queda aún un tortuoso camino hasta poder disponer de una vacuna eficaz con dosis suficientes para 7.000 millones de personas.

¹Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, et al. *An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 — preliminary report. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2022483.*

²Feng-Cai Zhu, Yu-Hua Li, Xu-Hua Guan, Li-Hua Hou, Wen-Juan Wang, Jing-Xin Li, Shi-Po Wu, Bu-Sen Wang, Zhao Wang, Lei Wang, Si-Yue Jia, Hu-Dachuan Jiang, Ling Wang, Tao Jiang, Yi Hu, Jin-Bo Gou, Sha-Bei Xu, Jun-Jie Xu, Xue-Wen Wang, Wei Wang, Wei Chen: **Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first- in-human trial** *TheLancet*. Published online May 22, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)