

A Phase 2, Comparative, Randomised, Adaptive Trial to Evaluate the safety and immunogenicity of one dose of COMIRNATY® in subjects that had received one dose of VAXZEVRIA® (CombiVacS)

EudraCT 2021-001978-37



Informe Preliminar

18 de Mayo de 2021

Introducción.

La vacunación contra COVID-19 comenzó el 27 de diciembre de 2020 en toda la Unión Europea. Hasta ahora, la Comisión Europea ha otorgado autorización de comercialización condicional a cuatro vacunas: la vacuna de ARNm BNT162b2 (BioNTech y Pfizer - COMIRNATY), la vacuna de ARNm CX-024414 (Moderna), la vacuna de adenovirus ChAdOx1-S (AstraZeneca - VAXZEVRIA) y la vacuna de adenovirus Ad26.Cov2.S (Janssen-Cilag International NV). Estas vacunas están indicadas para la inmunización activa para prevenir el desarrollo de la enfermedad COVID-19 causado por el SARS-CoV-2 en personas de 16 o 18 años de edad y mayores. La mayoría de las vacunas contra el coronavirus se administran en dos inyecciones: una dosis inicial 'principal' seguida de un 'refuerzo' para estimular las células de memoria del sistema inmunológico y amplificar la respuesta inmunitaria (solo la vacuna Ad26.Cov2.S ha sido aprobada como dosis única).

Debido a la situación pandémica, la posibilidad de realizar esquemas secuenciales de vacunación que empleen principios activos diferentes podría hacer que los programas de vacunación sean más flexibles, acelerando el proceso y reduciendo el impacto de cualquier interrupción en la cadena de suministro.

En el caso de la vacuna contra la infección por SARS-CoV-2, se están realizando diferentes ensayos clínicos que exploran la combinación de distintas vacunas ya aprobadas por agencias reguladoras.

CombiVacS evalúa la inmunogenicidad y seguridad de la vacunación reforzada con una vacuna de ARNm COVID19 (Comirnaty) en sujetos que han recibido una primera dosis con un vector adenoviral, (Vaxzevria).

Resumen del protocolo.

Promotor	Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)
Título del ensayo	Ensayo de Fase II, comparativo, aleatorizado y adaptativo para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de una dosis de Comirnaty en sujetos que han recibido una dosis de Vaxzeria
Indicación	Prevención de la enfermedad Covid19
Hipótesis	La respuesta inmune en pacientes que han recibido previamente una dosis de Vaxzeria se incrementa cuando es seguida por una dosis de Comirnaty administrada entre 8 y 12 semanas después.
Objetivos	Objetivo primario de inmunogenicidad: • Evaluar la respuesta inmune humoral frente al SARS-CoV-2, 14 días después de una vacunación con COMIRNATY en sujetos que habían recibido una dosis única previa de VAXZEVRIA (Grupo 1) en comparación con ninguna dosis (Grupo 2). Objetivos secundarios de inmunogenicidad: • Evaluar la respuesta inmune humoral frente al SARS-CoV-2 28 días después de una vacunación con COMIRNATY en sujetos que recibieron una dosis única previa de VAXZEVRIA. • Evaluar la respuesta inmune humoral a largo plazo (hasta 1 año) frente al SARS-CoV-2 de una dosis de COMIRNATY en sujetos que recibieron una

	dosis única previa de VAXZEVRIA. • Evaluar la respuesta inmune humoral frente a variantes virales de SARS-CoV-2, 14 y 28 días después de una dosis de COMIRNATY en sujetos que recibieron una dosis única previa de VAXZEVRIA. Objetivo exploratorio: • Evaluar la relación entre la respuesta inmune medida como NAV (anticuerpos neutralizantes) y los anticuerpos frente a la proteína pico del SARS-CoV-2 medidos por inmunoensayo. Objetivos secundarios de eficacia: • Evaluar la aparición de COVID-19 sintomático confirmado molecularmente y la gravedad de los signos y síntomas de COVID-19 después de la administración de una dosis de COMIRNATY en sujetos que recibieron una dosis única previa de VAXZEVRIA. Objetivos de seguridad primarios: • Evaluar la seguridad de una dosis de COMIRNATY en sujetos que recibieron una dosis única previa de VAXZEVRIA.
Diseño	Se trata de un estudio fase II aleatorizado, no ciego, controlado, adaptativo, multicéntrico, en sujetos de edad ≥ 18 años y en buen estado de salud o situación clínica estable que han recibido una dosis única previa de VAXZEVRIA. Las personas participantes serán aleatorizadas a recibir o no una dosis de COMIRNATY en una proporción de 2: 1. Esta aleatorización tendrá asociada una estratificación en función del lugar del estudio, sexo y edad. Si el análisis primario a los 14 días confirma la hipótesis de partida, los sujetos aleatorizados a no recibir vacuna serán considerados para la administración de una dosis de COMIRNATY el día 28 de acuerdo con las recomendaciones del Departamento de Salud Pública del Ministerio de Sanidad sobre vacunación heteróloga. Si se vacunan, los sujetos serán seguidos en los puntos de tiempo definidos en el diagrama de flujo. En caso de que el análisis primario no confirme la hipótesis de partida, los sujetos serán seguidos en los puntos de tiempo definidos en el diagrama de flujo sin la administración de COMIRNATY. En el supuesto de que las autoridades sanitarias dicten instrucciones que impliquen la administración de la segunda dosis de VAXZEVRIA a estas personas, se actuará tal y como se indica en el diagrama de flujo del Grupo 2. Se podrían incorporar otras estrategias de vacunación heterólogas si se considera necesario por razones de salud pública. Esto podría incluir el uso de diferentes estrategias de vacunación, incluidas las vacunas ya comercializadas para la evaluación comparativa de su seguridad y eficacia en el SARS-CoV-2 y sus variantes. Los diferentes brazos de intervención planificados (y su correspondiente brazo de control) pueden llevarse a cabo en diferentes centros, por lo que no todos los centros deben participar en todos los brazos. (Consultar esquema del ensayo)
Ramas intervención y	Grupo de intervención: administración de una dosis de COMIRNATY

control	Grupo control: no administración de COMIRNATY.
Aleatorización y enmascaramiento	Aleatorización. Se realizó una aleatorización central estratificada por centro, y grupo de edad. La aleatorización fue 2:1 (intervención:control) Enmascaramiento. No enmascarado
Población	Criterios de inclusión 1. Sujetos adultos (18 años) que hayan recibido la vacunación previa con VAXZEVRIA entre 8 y 12 semanas antes de la visita de selección. 2. Los participantes deben dar su consentimiento indicando que comprenden el propósito, los procedimientos y los posibles riesgos y beneficios del estudio, y que están dispuestos a participar en el estudio. 3. Sujetos en buen estado de salud o situación clínica estable. 4. El participante desea y puede cumplir con los procedimientos especificados en este protocolo. Criterios de exclusión 1. El participante tiene una enfermedad aguda clínicamente significativa (esto no incluye enfermedades menores como diarrea o infección leve del tracto respiratorio superior) o temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ dentro de las 24 horas previas a la dosis planificada de la vacuna del estudio. 2. El participante tiene una alergia conocida o sospechada o antecedentes de anafilaxia u otras reacciones adversas graves a los excipientes de COMIRNATY. 3. Sujetos con alguna contraindicación para la administración de COMIRNATY, incluido el embarazo. 4. Sujetos con infección por SARS-CoV-2 documentada en algún momento tras la administración de la dosis inicial de VAXZEVRIA. 5. Los sujetos tienen síntomas o signos compatibles con COVID19. 6. Sujetos que participaron en un ensayo clínico en los últimos tres meses. 7. Cualquier condición o situación que impida o interfiera en el cumplimiento del protocolo. Tamaño muestral El tamaño del efecto a identificar fue de 1.3 con una potencia de 0.8 y un error alfa máximo de 0.01. Incluyendo las pérdidas de seguimiento y bajo el supuesto de una randomización 2:1 el tamaño muestral calculado fue de 600 personas a aleatorizar en dos grupos con una proporción 2:1 para el grupo de intervención. Esto resultó en un tamaño muestral de 400 personas para el grupo de tratamiento y de 200 personas para el grupo control.
Medicamento, dosis y vía de administración	Administración de COMIRNATY a la dosis estándar definida en la ficha técnica en los sujetos aleatorizados para recibir la dosis inmediatamente o en el grupo de control si el análisis primario a los 14 días confirma la hipótesis de partida y el Departamento de Salud Pública no emite recomendación en contra.
Criterio de valoración primario de inmunogenicidad: • Respuesta serológica a la vacunación (anticuerpos contra la proteína S del SARS-CoV-2) medida por inmunoensayo, 14 días después de la dosis de la vacuna Comirnaty (Grupo intervención) frente a	

grupo control.

Criterio de valoración secundario de inmunogenicidad:

- Respuesta serológica a la vacunación (anticuerpos contra la proteína S del SARS-CoV-2) medida por inmunoensayo, 28 días después de la dosis de la vacuna Comirnaty (Grupo intervención) frente a grupo control.
- Neutralización del SARS-CoV-2 medida por el ensayo de neutralización del virus (Títulos de anticuerpos neutralizantes), 14 y 28 días después de la dosis de vacuna (Grupo intervención) frente a grupo control.
- Respuesta serológica a la vacunación (anticuerpos contra la proteína S del SARS-CoV-2) medida por inmunoensayo a los 3, 6 y 12 meses después de la aleatorización.
- Títulos de anticuerpos neutralizantes a los 3, 6 y 12 meses después de la aleatorización.

Criterios de valoración secundarios de la eficacia:

- El número de participantes con SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR.
- Presencia y gravedad de los signos y síntomas de COVID-19 según la medición de Síntomas de infección por SARS-CoV-2.

Criterios de valoración de seguridad primarios:

- Eventos adversos (EA) locales y sistémicos, solicitados y no solicitados, durante un período de 7 días después de la vacunación.
- Eventos adversos (EA) locales y sistémicos no solicitados durante un período de 28 días después de la vacunación
- Eventos adversos graves (AAG) durante todo el estudio (desde la aleatorización hasta el final del estudio).
- Eventos adversos que precisan atención médica desde el día de la vacunación hasta 6 meses después de la administración de la vacuna.
- Parámetros de laboratorio anormales en la visita de 28 días después de la vacunación de COMIRNATY.

Análisis estadístico.

El criterio de valoración primario de inmunogenicidad es el título de anticuerpos que reconocen la proteína S de SARS-CoV-2 en el día 14 post-vacunación con Comirnaty, medido por inmunoensayo. La comparación principal del estudio es la respuesta inmune medida por inmunoensayo 14 días después de la aleatorización (± 2 días) del grupo de intervención frente al grupo control.

El criterio de valoración secundario de inmunogenicidad es el título de anticuerpos neutralizantes (NAV) representada mediante la dilución recíproca del suero que neutraliza el 50% de la infección por el virus (NT50-GMT). Este criterio es evaluado en la visita de aleatorización (previamente vacunación COMIRNATY) y a los 14, 28 días y 3, 6 y 12 meses después de la aleatorización.

Otras comparaciones incluirán:

- Respuesta inmune (anticuerpos contra la proteína S del SARS-CoV-2) medida por inmunoensayo a los 7 días después de la aleatorización (± 2 días).
- Respuesta inmune (anticuerpos contra la proteína S del SARS-CoV-2) medida por inmunoensayo 28 días después de la aleatorización (± 2 días)
- Respuesta inmune medida por NAV a los 14 días después de la aleatorización (± 2 días).
- Respuesta inmune medida por NAV a los 28 días después de la aleatorización (± 2 días)
- Correlación de la respuesta inmune medida por NAV e inmunoensayo (anticuerpos contra la proteína S de SARS-CoV-2).
- Cambio en la respuesta inmune desde el inicio (visita de aleatorización) a 14 y 28 días después de la vacunación con COMIRNATY en los grupos inmediato y de control.
- Diferencias en la respuesta inmune en los diferentes momentos tanto por inmunoensayo (anticuerpos contra la proteína de S del SARS-CoV-2) como por pruebas de neutralización.
- Porcentaje de pacientes que alcanzaron un NT50-GMTs > 1000 a los 14 y 28 días (o la cifra con mejor evidencia en la literatura en el momento del análisis)
- Mantener un NT50-GMTs > 1000 (o la cifra con mejor evidencia en la literatura en el momento del

análisis) a los 3, 6 y 12 meses.

Análisis de seguridad:

Todos los datos de seguridad clínica se describirán por participante, tiempo desde la vacunación y brazo de tratamiento. Las variables continuas se resumirán utilizando el tamaño de la muestra (n), la media, la desviación estándar, la mediana, el mínimo y el máximo. Los recuentos de frecuencia se informarán para datos categóricos.

Un Comité de Monitorización de Datos y Seguridad (DSMC) revisará los datos para tomar decisiones sobre la incorporación y suspensión de ramas de intervención y garantizará la supervisión y la adecuada monitorización en la realización del ensayo clínico.

Duración del ensayo:

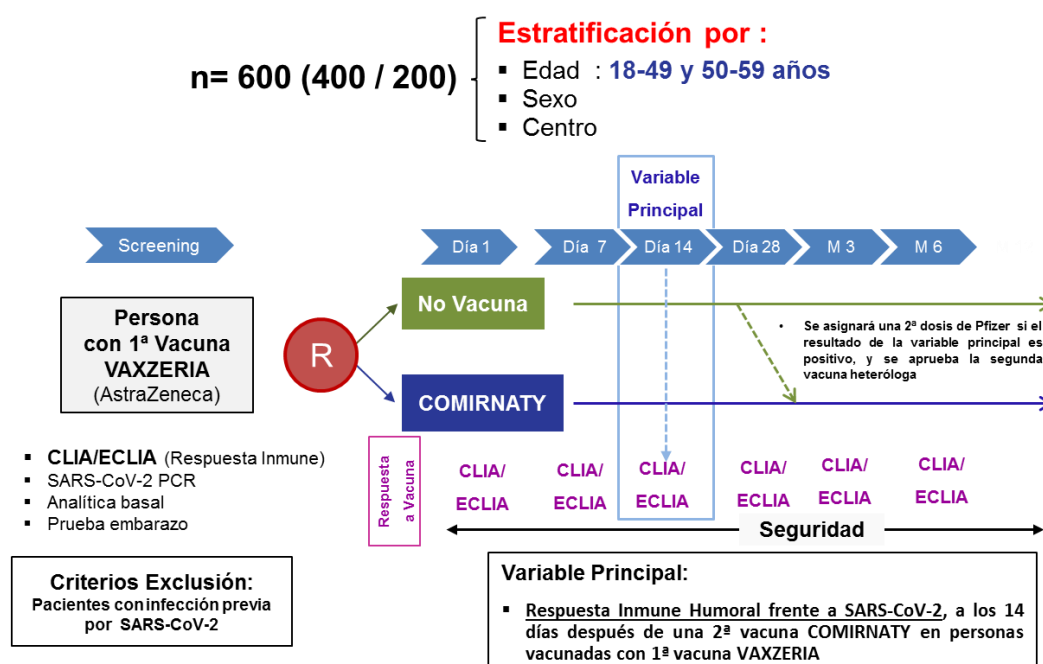
El primer análisis (completados 14 días) estará disponible aproximadamente 5 semanas después de la inclusión del primer paciente.

Se hará un seguimiento de cada paciente durante 1 año.

Definición de fin de estudio:

El final del estudio se considera como la última visita del último participante del estudio.

Esquema del ensayo



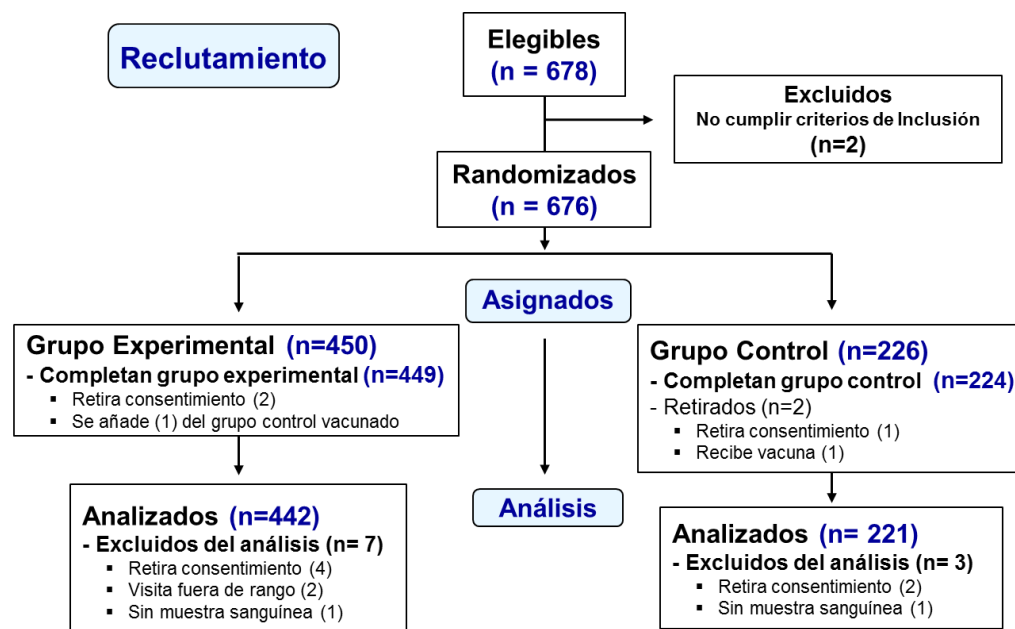
Resultados Preliminares.

Los resultados incluidos en este Informe Preliminar son los datos demográficos de los sujetos incluidos, los datos básicos obtenidos de la variable primaria de inmunogenicidad evaluada a los 14 días tras la aleatorización y de la variable primaria de seguridad evaluada a los 7 días tras la aleatorización.

Flow Chart

En el estudio se han aleatorizado 676 sujetos. El análisis primario de inmunogenicidad ha incluido 663 pacientes (Ver “flow chart” para la descripción de los sujetos no evaluables).

El análisis de los eventos adversos en el grupo de intervención ha incluido 448 sujetos (2 sujetos no llegaron a recibir la dosis de Comirnaty).



Datos demográficos basales.

		Grupo Control (N = 221)	Grupo Intervención (2ª vacuna) (N = 442)
Edad	Media (SD)	44,18 (8,8)	43,98 (8,85)
	Mediana	45	46
	Min, Max	22 , 55	19 , 56
Grupos Edad	18-49	139 (63%)	287 (65%)
	50-59	82 (37%)	155 (35%)
Sexo	Mujer	123 (56%)	252 (57%)
	Varón	98 (44%)	190 (43%)

Variable primaria de inmunogenicidad

Los títulos de anticuerpos fueron determinados mediante dos técnicas diferentes:

- **Liaison TrimericS:** Inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) para la determinación cuantitativa de anticuerpos específicos mediante la selección de una glicoproteína recombinante trimérica de la espícula del SARS-Cov-2.

- **Elecsys RBD:** Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) para la determinación cuantitativa de anticuerpos (incluyendo IgG) contra el dominio de unión del receptor de la proteína (RBD) del SARS-CoV-2 en suero y plasma humanos. El ensayo utiliza una proteína recombinante que representa el RBD del antígeno S en un formato de ensayo en sándwich de doble antígeno, que favorece la detección de anticuerpos de alta afinidad contra el SARS-CoV-2.

Los valores perdidos por limitación de la tecnología en el umbral inferior (<4.81 BAU/mL) de la técnica trimérica (DIASORIN), en el momento basal y a los 7 días, fueron reemplazados por 4.81/2 (2.405). Los valores perdidos por limitación de la tecnología en el umbral inferior (<0.4 BAU/mL) de RBD (Roche diagnostics) en el momento basal y a los 7 días fueron reemplazados por 0.4/2 (0.2).

Respuesta global

En las tablas 1 y 2, y la figuras 1 y 2 se muestran los títulos de anticuerpos con las dos técnicas utilizadas.

Tabla 1. Títulos de anticuerpos RBD (anti-spike) medidos en los grupos intervención y control en el día de la aleatorización y a los 7 y 14 días.

		Control Group (N=221)	Intervention Group (N=442)	p-value
Elecsys RBD basal	Median (95% CI)	56.425[46.37;72.65]	57.96[48.98;65.17]	0.3796
	P75%	131.5[104.3;230.4]	117.7[102.8;144.5]	
	Min, Max	0.2;12500	0.2;12500	
Elecsys RBD 7 días	Median (95% CI)	57.6[47.46;68.99]	7126[6118;7664]	<0.0001
	P75%	125.5[103.7;206.3]	12144[11018;.]	
	Min, Max	0.2;12500	0.2;12500	
Elecsys RBD 14 días	Median (95% CI)	66.325[53.13;70.89]	9102[8393;9660]	<0.0001
	P75%	148.8[113.5;216]	----	
	Min, Max	0.2;12500	662.2;12500	

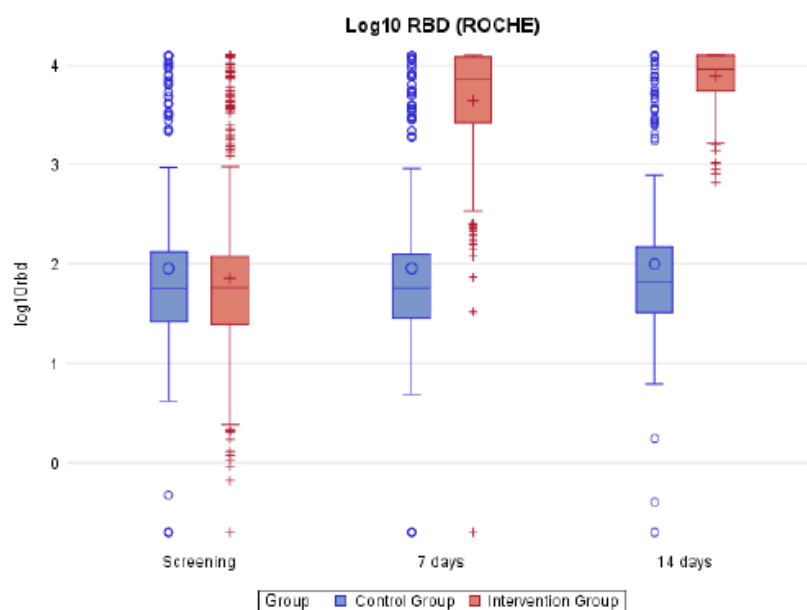


Figura 1.

Tabla 2. Títulos de anticuerpos frente a proteína trimérica S medidos en los grupos intervención y control en el día de la aleatorización y a los 7 y 14 días.

		Control Group (N=221)	Intervention Group (N=442)	p-value
Liaison TrimericS Basal	Median (95% CI)	87.9[72.2;108]	81.5[71.4;92.1]	0.3509
	P75%	211[162;266]	189[162;244]	
	Min, Max	2.405;9830	2.405;13400	
Liaison TrimericS 7 días	Median (95% CI)	78.8[67.4;89]	2425[2150;2700]	<0.0001
	P75%	189[138;265]	4555[4050;5210]	
	Min, Max	2.405;9030	2.405;39000	
Liaison TrimericS 14 días	Median (95% CI)	73.6[62.9;87.2]	3430[3140;3790]	<0.0001
	P75%	195[144;296]	6180[5700;6940]	
	Min, Max	2.405;8240	281;38900	

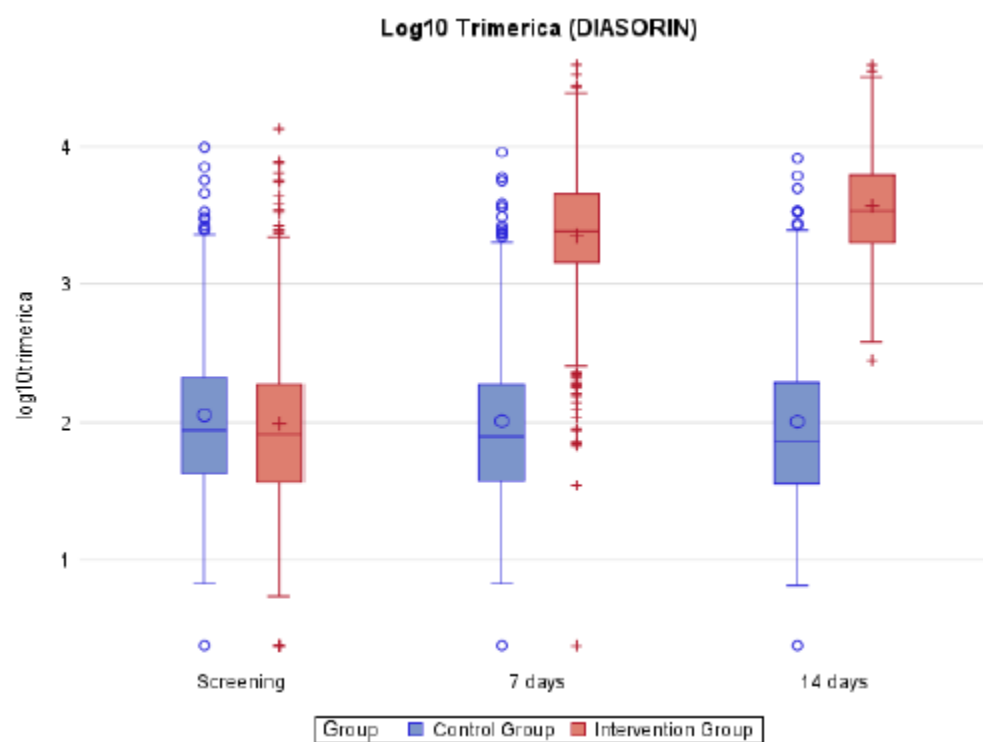


Figura 2

Respuesta inmune por grupo de edad.

RBD

Grupo 18-49 años

		Control Group (N=140)	Intervention Group (N=287)	p-value
RBD (Roche) basal	Median (95% CI)	56.985[46.02;79.08]	55.35[47.47;66.16]	0.3088
	P75%	127.8[98.04;243.6]	113.2[97.03;144.2]	
	Min, Max	0.2;12500	0.925;12500	
RBD (Roche) 7 days	Median (95% CI)	56.92[43.91;73.12]	7303[6056;8201]	<0001
	P75%	120.15[98.85;211.6]	12279[10883;.]	
	Min, Max	0.2;12500	32.91;12500	
RBD (Roche) 14 days	Median (95% CI)	66.395[53.13;77.4]	8876[8015;9635]	<0001
	P75%	136.65[105.5;208.8]	. [.;.]	
	Min, Max	0.2;12500	662.2;12500	

Grupo 50-59 años

		Control Group (N=82)	Intervention Group (N=153)	p-value
RBD (Roche) basal	Median (95% CI)	56.33[42.81;79.36]	61.78[45.04;71.78]	0.9338
	P75%	149.1[86.66;446]	128.9[99.8;198.8]	
	Min, Max	0.2;12500	0.2;12500	
RBD (Roche) 7 days	Median (95% CI)	59.74[41.48;71.79]	6833[5191;7427]	<0001
	P75%	162.6[92.11;453.7]	11986[10312;.]	
	Min, Max	0.2;12500	0.2;12500	
RBD (Roche) 14 days	Median (95% CI)	64.125[41.01;76.05]	9425[8008;10401]	<0001
	P75%	182.5[104.2;784.8]	. [.;.]	
	Min, Max	1.75;12500	1383;12500	

TrimericS

Grupo 18-49 años

		Control Group (N=140)	Intervention Group (N=287)	p-value
Trimerica (DIASORIN) basal	Median (95% CI)	87.7[67;108]	78.8[68.4;92.3]	0.3166
	P75%	209.5[155;284]	178[146;250]	
	Min, Max	6.77;9830	2.405;7460	
Trimerica (DIASORIN) 7 days	Median (95% CI)	79.6[57.7;90.3]	2530[2200;3050]	<0001
	P75%	177.5[128;265]	4820[3990;5760]	
	Min, Max	6.74;9030	35;33200	
Trimerica (DIASORIN) 14 days	Median (95% CI)	73.85[62.9;90.7]	3430[3110;3760]	<0001
	P75%	181[126;309]	5710[5210;6470]	
	Min, Max	6.52;8240	281;38900	

Grupo 50-59 años

		Control Group (N=82)	Intervention Group (N=153)	p-value
Trimerica (DIASORIN) basal	Median (95% CI)	91.85[64.7;115]	85.05[63.8;103]	0.8337
	P75%	230[125;488]	208[156;346]	
	Min, Max	2.405;7120	2.405;13400	
Trimerica (DIASORIN) 7 days	Median (95% CI)	76.7[57.4;94.1]	2160[1900;2580]	<0001
	P75%	223[109;441]	4470[3500;5210]	
	Min, Max	2.405;5920	2.405;39000	
Trimerica (DIASORIN) 14 days	Median (95% CI)	71.85[52.3;93.6]	3435[2850;4270]	<0001
	P75%	243[142;613]	7330[6240;8600]	
	Min, Max	2.405;4970	614;34800	

Respuesta inmune por sexo, según la técnica empleada.

Mujer

		Control Group (N=124)	Intervention Group (N=252)	p-value
RBD (Roche) basal	Median (95% CI)	55.865[45.95;79.08]	60.76[50.04;71.78]	0.9280
	P75%	130[94.97;171.5]	128.6[102.8;186]	
	Min, Max	0.477;12500	0.662;12500	
RBD (Roche) 7 days	Median (95% CI)	56.24[43.67;72.51]	8201[7343;9447]	<0001
	P75%	129[101.2;193.3]	. [12311;.]	
	Min, Max	4.92;12500	173.4;12500	
RBD (Roche) 14 days	Median (95% CI)	66.49[49.44;74.27]	9986.5[8920;11266]	<0001
	P75%	149.8[99.97;217.5]	. [.;.]	
	Min, Max	0.2;12500	662.2;12500	

		Control Group (N=98)	Intervention Group (N=189)	p-value
RBD (Roche) basal	Median (95% CI)	59.14[45.63;79.55]	53.78[40.18;64.93]	0.1647
	P75%	136.3[90.31;2158]	107.8[86.73;137.8]	
	Min, Max	0.2;12500	0.2;12500	
RBD (Roche) 7 days	Median (95% CI)	58.67[43.35;74.4]	5315[4592;6355]	<0001
	P75%	125.5[95.14;915.2]	9579[8527;11184]	
	Min, Max	0.2;12500	0.2;12500	
RBD (Roche) 14 days	Median (95% CI)	62.64[51.66;87.24]	7996[7424;9224]	<0001
	P75%	148[112.5;1740]	11764[10401;.]	
	Min, Max	0.405;12500	1007;12500	

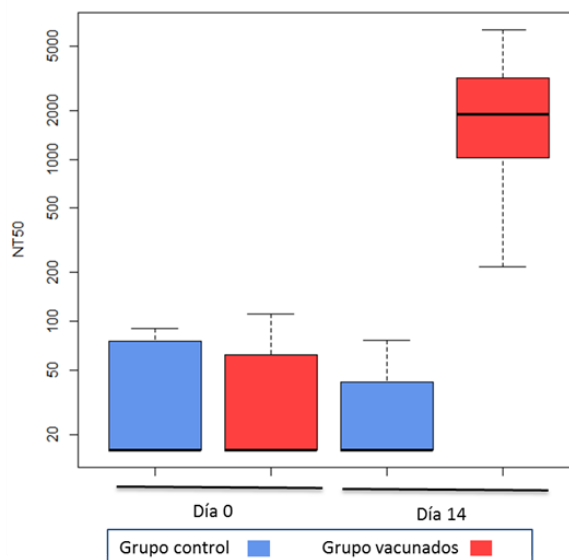
Hombre

		Control Group (N=124)	Intervention Group (N=252)	p-value			Control Group (N=98)	Intervention Group (N=189)	p-value
Trimerica (DIASORIN) basal	Median (95% CI)	89.05[68.4;110]	89[74.7;104]	0.9529	Trimerica (DIASORIN) basal	Median (95% CI)	87.35[60.3;115]	69.3[50.2;90.5]	0.1409
	P75%	177.5[129;266]	203[149;309]			P75%	240[156;785]	172[126;244]	
	Min, Max	8.9;9830	2.405;13400			Min, Max	2.405;7120	2.405;7770	
Trimerica (DIASORIN) 7 days	Median (95% CI)	79.5[64.5;92.4]	3270[2760;3770]	<0001	Trimerica (DIASORIN) 7 days	Median (95% CI)	77.4[54.1;93.1]	1840[1670;1990]	<0001
	P75%	168[117;287]	6040[5000;6850]			P75%	203[138;726]	3090[2510;3610]	
	Min, Max	7.68;9030	70.7;39000			Min, Max	2.405;5920	2.405;27300	
Trimerica (DIASORIN) 14 days	Median (95% CI)	74.05[61.5;93.6]	4355[3760;5030]	<0001	Trimerica (DIASORIN) 14 days	Median (95% CI)	73.2[53.2;87.2]	2710[2220;3140]	<0001
	P75%	209.5[126;309]	7685[6720;8600]			P75%	186[126;613]	4460[3840;5380]	
	Min, Max	7.01;8240	382;38900			Min, Max	2.405;6110	281;34800	

Variable secundaria de inmunogenicidad: anticuerpos neutralizantes

La capacidad funcional de los anticuerpos inducidos por la segunda dosis de COMIRNATY fue valorado en un ensayo de neutralización con pseudovirus portadores de proteína Spike de SARS-CoV-2 (figura 3). En este ensayo el suero del paciente se incubaba con el virus y se analiza su capacidad para bloquear la infección de células en cultivo. Cuanto mayor es la capacidad neutralizante/bloqueante/antiviral del suero mayor es su "título" que se define como la dilución del suero del paciente que bloquea el 50% de la infección. Por ejemplo, un paciente con un título de neutralización de 1:1000 tiene anticuerpos capaces de neutralizar el 50% de la infección por SARS-CoV-2 si diluimos su suero 1.000 veces.

Títulos de Anticuerpos Neutralizantes



		Grupo Control (N=71)	Grupo intervención (N=129)	p-value
NT50 basal	Media	347,8	367,7	0,2892
Día 0	(IC 95%)	148,7 - 546,8	152,5 - 582,9	
	min - max	16 - 4563	16 - 8096	
NT50 basal	Media	424,1	3101,9	< 2.2e-16
Día 14	(IC 95%)	143,3 - 704,9	2311,3 - 3892,4	
	min - max	16 - 6498	216 - 29493	

Figura 3

Variable primaria de seguridad.

Los 448 sujetos que son válidos para el análisis de seguridad dentro del grupo de intervención recibieron un diario electrónico del paciente conteniendo potenciales eventos adversos asociados a la vacuna para que pudieran informar de los síntomas diariamente durante la primera semana después de la administración de la vacuna.

El total de eventos adversos reportados por los sujetos en los 7 primeros días tras la administración de Comirnaty se detallan en la tabla 3.

Tabla 3. Total de eventos adversos reportados por los sujetos en los 7 primeros días tras la administración de Comirnaty

Locales	N (%)	Sistémicos	N (%)
Dolor lugar inyección	395 (88,2)	Cefalea	199 (44,4)
Induración	159 (35,5)	Malestar general	187 (41,7)
Eritema	139 (31)	Escalofríos	114 (25,4)
Exantema	67 (15)	Náuseas	49 (10,9)
Prurito	49 (10,9)	Tos	33 (7,4)
Lesión pustulosa	1 (0,2)	Fiebre*	11 (2,5)
		Prurito	9 (2)
		Erupción cutánea	6 (1,3)
		Vómitos	4 (0,9)

*Tº termometrada >37,5°C

En la figura 4 se reflejan los síntomas comunicados por los sujetos en el diario (días 0 a 6) tras la administración de la vacuna. La mayoría de los síntomas se presentaron dentro de las primeras 48 horas después de la administración de la vacuna. Los cinco síntomas más comunes que ocurrieron fueron malestar en el lugar de la inyección (88,2%), dolor de cabeza (44,4%), mialgia (43,3%), malestar (41,7%) e induración en el punto de administración (35,5%).

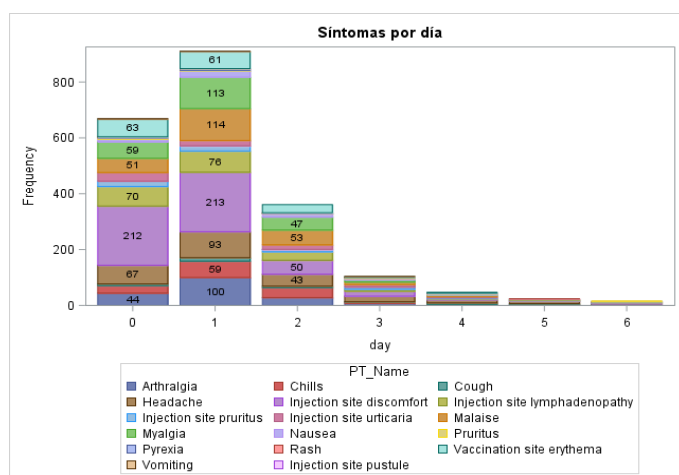


Figura 4. Síntomas de cualquier intensidad comunicados por los sujetos en el diario (días 0 a 6) tras la administración de la vacuna.

Atendiendo a la gravedad de los síntomas en función de la calificación comunicada por las personas participantes en el diario electrónico de síntomas:

- El 68.32% de los síntomas reportados son leves (Figura 5), siendo los cinco síntomas más comunes que ocurrieron: malestar en el lugar de la inyección (22%), Mialgia (10.9%), induración en el lugar de la inyección (10.4%), Dolor de cabeza (10.3%) y eritema en el punto de administración de la vacuna (9%).
- El 29.93% de los eventos adversos fueron evaluados por las personas participantes como moderados (figura 6), siendo los tres síntomas más comunes las molestias en el lugar de la inyección (23,4%), malestar general (15,47%) y dolor de cabeza (13%).
- El 1,75% de los síntomas informados fueron calificados por los sujetos como intensos (figura 7), siendo los tres síntomas más comunes: Malestar general (22,5%), mialgia (19,3%) y dolor de cabeza (16,1%). Todos estos sujetos fueron contactados por el equipo médico del ensayo y fueron evaluados por el equipo investigador, no reportándose ningún evento adverso grave.

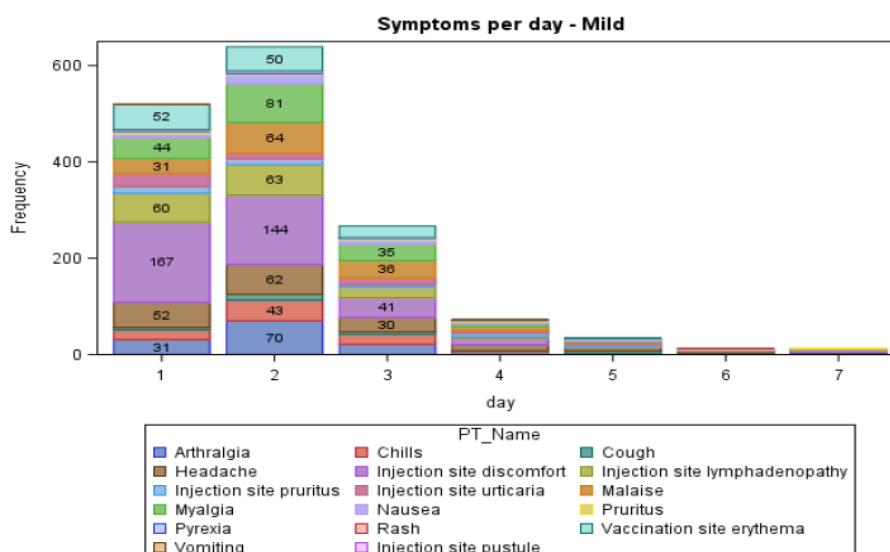


Figura 5

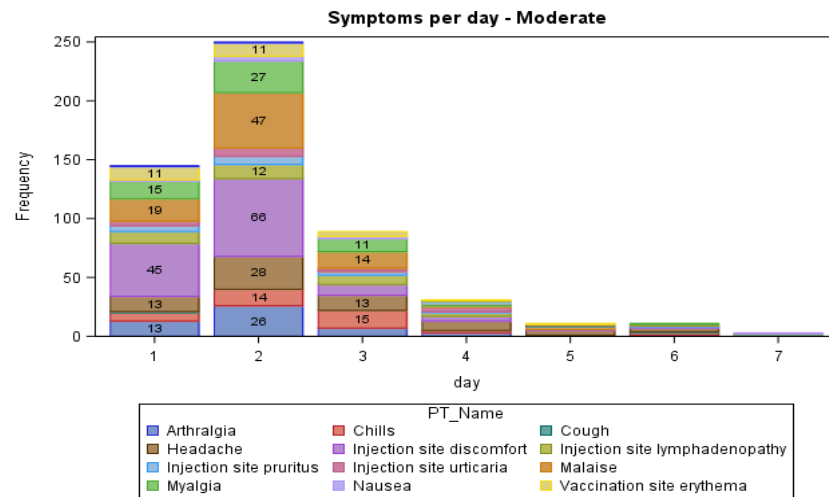


Figura 6

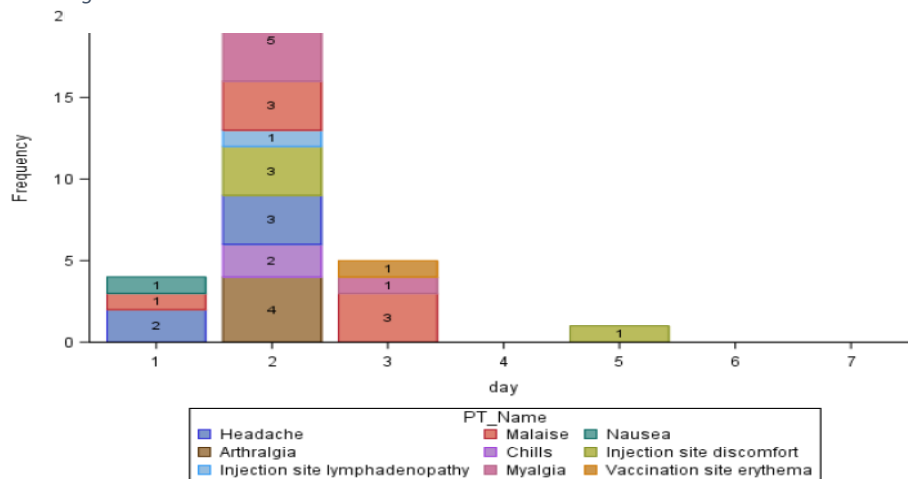


Figura 7

CONCLUSIONES

La administración de una dosis de refuerzo mediante un esquema de vacunación heterólogo basado en Comirnaty es altamente inmunogénico y seguro.