

## **La combinación de vacunas contra el SARS-CoV-2 *Vaxzevria* y *Comirnaty* es altamente inmunogénica**

El Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) ha presentado este martes los resultados preliminares del ensayo clínico CombivacS, que está evaluando la respuesta del sistema inmunitario (inmunogenicidad) y la seguridad (reactogenicidad) asociada al uso de una pauta de vacunación heteróloga (combinación de diferentes vacunas) frente al coronavirus SARS-CoV-2.

El estudio CombivacS es el primero a escala mundial que ofrece datos sobre la inmunogenicidad derivada del uso combinado de dos vacunas distintas; se trata de un ensayo clínico fase 2, aleatorizado con proporción 2:1, multicéntrico y adaptativo, en el que se ha analizado la administración de la vacuna *Comirnaty* contra el coronavirus SARS-CoV-2 (BioNtech/Pfizer) en personas menores de 60 años que ya habían recibido una primera y única dosis de *Vaxzevria* (AstraZéneca); las personas participantes debían estar como mínimo en la octava semana post-primeras dosis.

Los primeros resultados señalan que esta pauta de vacunación heteróloga es altamente inmunogénica y no presenta problemas de reactogenicidad postvacunación diferentes a los ya comunicados en el uso homólogo (en solitario) de esas mismas vacunas; es decir, la respuesta del sistema inmunitario se potencia mucho tras la segunda dosis de la vacuna *Comirnaty*, mientras que los efectos adversos observados entran dentro de lo esperado, son de carácter leve o moderado y se restringen mayoritariamente a los primeros 2-3 días después de recibir la vacuna. En ningún caso se ha comunicado un ingreso hospitalario secundario al uso de esta pauta de vacunación dentro de este ensayo clínico.

La primera persona participante en el ensayo recibió la dosis de refuerzo de *Comirnaty* el pasado sábado 17 de abril en el Hospital Universitario de Cruces en Bilbao; en los siguientes 6 días un total de 673 personas entraron a formar parte del estudio. Tras la aleatorización, el grupo que recibió la segunda dosis de la vacuna quedó configurado por 441 participantes, mientras que el grupo control (que no ha recibido segunda dosis por el momento) lo formaron 232 personas. La media de edad en ambos grupos fue de 44 años y la proporción de mujeres fue del 56% sobre el total de la muestra incluida; el esquema de estratificación del ensayo ha permitido evitar sesgos de selección en género, edad y centro de participación.

El incremento en los niveles de anticuerpos y anticuerpos neutralizantes se analizó en un total de 663 personas, empleando tres técnicas diferentes. En todos los casos se demostró que el uso de una pauta heteróloga potenció la respuesta inmunitaria: los títulos de anticuerpos se multiplicaron por 150 veces a los 14 días de haber administrado la dosis de refuerzo heteróloga, un efecto que ya fue muy evidente a los 7 días, con un incremento multiplicado por 123 los títulos iniciales. Adicionalmente se comprobó la eficacia de los anticuerpos generados por la vacunación heteróloga mediante test funcionales, lo que permitió demostrar que los anticuerpos producidos eran eficaces para proteger frente a SARS-CoV-2. En los próximos días estarán disponibles los estudios de inmunidad celular.

Concretamente, los títulos de anticuerpos según la técnica que identifica la región de unión al receptor del SARS-CoV-2 se incrementaron desde una mediana de 58 hasta un valor de 9.102, lo que supuso un incremento de los títulos de anticuerpos 150 veces mayor, que seguía siendo muy evidente incluso 7 días después de la dosis de refuerzo que recibieron los participantes. Por

contra, en el grupo control los títulos de anticuerpos permanecieron en niveles similares a los obtenidos 14 días antes.

La segunda de las técnicas, que determina niveles de anticuerpos basados en la proteína trimérica del virus, confirmó este efecto inmunogénico: las personas del grupo experimental presentaron unos niveles de anticuerpos antes del tratamiento de 82 unidades, que a los 14 días alcanzaron una mediana de 3.430 unidades. Este incremento, de nuevo, ya era evidente a los 7 días; el grupo control se mantuvo en cifras similares a las identificadas al inicio del ensayo.

La tercera de las técnicas empleadas exploró la eficacia de los anticuerpos producidos. 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 del SARS-CoV-2. 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 y antiviral del suero, mayor es su 'título', que se define como la dilución del suero del paciente que bloquea el 50% de la infección. Esta técnica mostró un incremento en los títulos de anticuerpos neutralizantes de más de 7 veces tras la administración de la dosis de Comirnaty, siendo dicho incremento incluso superior al descrito con otras pautas homólogas de vacunación.

Los efectos secundarios en los primeros siete días post-vacunación (reactogenicidad) se analizaron en función de la gravedad percibida por las personas participantes (tuvieron que rellenar un diario electrónico para su seguimiento) y por el equipo médico responsable de cada centro participante. De forma resumida, ningún efecto secundario provocó atención médica extra ni hospitalización en ningún caso. Todos los eventos adversos que fueron percibidos como graves por parte de los participantes fueron explorados en tiempo real por los médicos del centro participante, y en ningún caso se confirmó esa gravedad percibida. En cualquier caso, los efectos secundarios locales leves fueron frecuentes y estuvieron relacionados con el disconfort en el área de la inyección. Los efectos secundarios sistémicos más comunes fueron dolor de cabeza (44% del total de casos), malestar general (41%), escalofríos (25%), náuseas leves (11%), tos leve (7%) y fiebre (2,5%). En todos los casos los efectos secundarios son similares a los detectados con los esquemas de vacunación homólogos en los que se han empleado estos mismos principios activos.

Los datos del estudio han sido analizados por un Comité de Monitorización de la Seguridad (Data Safety Monitoring Board) independiente que ha aconsejado proceder con la vacunación de las personas del grupo control con la segunda dosis de la vacuna *Comirnaty*, según preveía el ensayo si se cumplían las hipótesis de inmunogenicidad y reactogenicidad previstas y comunicar los resultados preliminares a la comunidad científica y a las autoridades sanitarias.

Los resultados han sido presentados y explicados por Jesús Antonio Frías, coordinador de la Red de Investigación Clínica del ISCIII (SCREN) y jefe de Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Magdalena Campins, jefa de Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitario Vall d' Hebron, Barcelona; Luis Castaño González, director científico del IIS Biocruces, Hospital Universitario de Cruces, Bilbao, y María Teresa Pérez Olmedo, responsable del Laboratorio de Serología, Centro Nacional de Microbiología, ISCIII. La directora del ISCIII, Raquel Yotti, ha introducido la presentación de los datos.

El ensayo CombivacS se está desarrollando en cinco hospitales vinculados a Institutos de Investigación Sanitaria como son Cruces en Vizcaya, La Paz y Hospital Clínico San Carlos de Madrid; Vall d'Hebron y Clínic, de Barcelona siendo el Centro Nacional de Microbiología (CNM) del ISCIII actúa como laboratorio central. Tras estos primeros resultados preliminares, el estudio

realizará un seguimiento y medición de anticuerpos de las personas participantes a lo largo de un año. Por otra parte, al tratarse de un ensayo adaptativo, el diseño de CombivacS permite la posibilidad de incluir nuevos brazos de intervención si se considera indicado para dar respuesta a objetivos científicos.

El avance de estos resultados preliminares responde al interés científico generado por la posibilidad de utilizar pautas de vacunación combinadas. Diferentes países europeos, entre los que se encuentran Alemania, Francia, Suecia, Noruega y Dinamarca, están ya recomendando pautas de vacunación combinadas en personas menores de 60 años que han recibido una primera dosis de *Vaxzevria* (AstraZéneca), mientras que las autoridades sanitarias de otros países están analizando la evidencia científica para considerar la posibilidad de incorporar pautas heterólogas en sus estrategias de vacunación.

Conocer si es posible implementar esquemas heterólogos de vacunación empleando vacunas de diferentes fabricantes permitiría el diseño de campañas de vacunación más flexibles, lo que permitiría acelerar el proceso y facilitar la solución de posibles eventualidades, como el impacto producido por un freno relacionado con procesos de suministro. En cuanto a la interpretación de los resultados de este estudio, en relación con la posible comparación con otros ensayos clínicos, es necesario ser prudente, ya que las metodologías y los grupos de personas tratadas no son siempre idénticos; en todo caso, con los datos ya obtenidos se puede afirmar que la respuesta inmunitaria observada en CombivacS está en el mismo rango que la descrita con pautas basadas en dos dosis de la misma vacuna.

*Tabla 1: distribución por edad, grupos y sexo de participantes en el ensayo CombivacS*

		<b>Grupo Control (N=222)</b>	<b>Grupo Tratamiento (N=441)</b>
	N	222	441
<b>Edad (años)</b>	Mediana	45	46
	Min, Max	22, 55	19, 56
<b>Grupos de Edad</b>	18-49 años	140 (63%)	287 (65%)
	50-59 años	82 (37%)	154 (35%)
<b>Sexo</b>	Mujeres	124 (56%)	252 (57%)
	Hombres	98 (44%)	189 (43%)

*Tabla 2: Datos de inmunogenidad obtenidos con la técnica que identifica la región de unión al receptor del SARS-CoV-2 (Receptor binding domain, RBD).*

		<b>Grupo Control (N=221)</b>	<b>Grupo Intervención (N=442)</b>	<b>p-value</b>
<b>RBD basal</b>	Mediana (95% CI)	56 [46;73]	57.96 [49;65]	0.3796
	P75%	132 [104;230]	117.7 [103;145]	
	Min, Max	0.2, 12500	0.2, 12500	
<b>RBD 7 días</b>	Mediana (95% CI)	58 [47;69]	7126 [6118;7664]	<0.0001
	P75%	125.5 [103.7;206.3]	12144 [11018; -]	
	Min, Max	0.2, 12500	0.2, 12500	
<b>RBD 14 días</b>	Mediana (95% CI)	66 [53;71]	9102 [8393;9660]	<0.0001
	P75%	149 [114;216]	----	
	Min, Max	0.2, 12500	662.2, 12500	