

THE LANCET

Supplementary appendix

This appendix formed part of the original submission and has been peer reviewed. We post it as supplied by the authors.

This translation in French was submitted by the authors and we reproduce it as supplied. It has not been peer reviewed. *The Lancet's* editorial processes have only been applied to the original in English, which should serve as reference for this manuscript.

Cette traduction en français a été proposée par les auteurs et nous l'avons reproduite telle quelle. Elle n'a pas été examinée par des pairs. Les processus éditoriaux du *Lancet* n'ont été appliqués qu'à l'original en anglais et c'est cette version qui doit servir de référence pour ce manuscrit.

Supplement to: Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021; published online June 25. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01420-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01420-3).

Immunogénicité et réactogénicité de BNT162b2 chez des sujets ayant reçu une première dose de ChAdOx1S : premiers résultats d'un essai clinique randomisé de phase 2 (CombiVacS).

Contexte

Il n'existe pas de données immunologiques sur les programmes de vaccination hétérologue contre le SARS-CoV-2 chez l'homme. Nous avons évalué l'immunogénicité et la réactogénicité de BNT162b2 (Comirnaty, BioNTech) administré en seconde dose chez des participants ayant précédemment reçu ChAdOx1-S (Vaxzevria, Astra Zeneca).

Méthode

Nous avons réalisé un essai clinique de phase 2, ouvert, randomisé et contrôlé sur des adultes âgés de 18 à 59 ans, vaccinés avec une dose unique de ChAdOx1-S entre 8 et 12 semaines avant le dépistage, et sans antécédents d'infection par le SRAS-CoV-2 (EudraCT n° 2021-001978-37 and NCT04860739). Les participants ont été répartis de façon aléatoire (2:1) à un groupe recevant BNT162b2 (0.3 mL, injection intramusculaire unique) et à un groupe témoin. Les principaux résultats étaient la réactogénicité à 7 jours et la réponse IgG anti-spike à 14 jours, mesurée par des tests immunologiques couvrant la protéine spike trimérique du SARS-CoV-2 et le domaine de fixation du récepteur (RBD). La fonctionnalité des anticorps et la réponse immunitaire cellulaire ont été évaluées à l'aide d'un test de neutralisation des pseudovirus et d'un test immunologique IFN-gamma, respectivement.

Résultats

Entre le 24 et le 30 avril 2021, 676 personnes ont été randomisées (n=450 groupe d'intervention, n=226 groupe témoin) sur 5 sites en Espagne, et 663 (441 et 222, respectivement) ont achevé l'étude au 14^{ème} jour (âge moyen 44 [SD 9], 56% [382] de femmes). Dans le groupe d'intervention, la moyenne géométrique des titres (MGT) d'anticorps anti-RBD ont augmenté de 71-46 BAU/mL (IC 95 % 59-84-85-33) au départ à 7756-68 (7371-53 ; 8161-96) au jour 14 ($p < 0-0001$). Les IgG contre la protéine de pointe trimérique sont passées de 98-4 [85,69-112,99] à 3684-87 [3429-87-3958-83]). Le rapport interventionnel/témoin était de 77-69 (IC 95 % : 59-57 ; 101-32) et de 36-41 (29-31 ; 45-23) pour les IgG contre la protéine de pointe trimérique et le RBD, respectivement. Les réactions étaient principalement légères (1210 ; 68%) ou modérées (530 ; 30%), et consistaient plus fréquemment en une douleur au site d'injection (395 ; 88%), une induration (159 ; 35%), une céphalée (199 ; 44%) et une myalgie (194 ; 43%). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

Interprétation

La BNT162b2 administrée en tant que seconde dose chez des personnes vaccinées avec une première dose de ChAdOx1-S a induit une réponse immunitaire robuste avec un profil de réactogénicité acceptable et gérable.

Financement

Cette étude a été financé par l'Institut de Santé Carlos III (ISCIII).

Background

There are no immunological data on SARS-CoV-2 heterologous vaccination schedules in humans. We assessed the immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 (Comirnaty, BioNTech) administered as second dose in participants primed with ChAdOx1-S (Vaxzevria, Astra Zeneca).

Methods

We did a phase 2, open-label, randomised, controlled clinical trial on adults from 18 to 59 years old, vaccinated with a single dose of ChAdOx1-S between 8 and 12 weeks before screening, and no history of SARS-CoV-2 infection (EudraCT No. 2021-001978-37 and NCT04860739). Participants were randomly assigned (2:1) to receive BNT162b2 (0.3 mL, single intramuscular injection) or observation. The primary outcomes were 7-day reactogenicity and 14-day anti-spike IgG response, measured by immunoassays covering SARS-CoV-2 trimeric spike protein and receptor binding domain (RBD). Antibodies functionality and cellular immune response were assessed using a pseudovirus neutralization assay and IFN-gamma immunoassay, respectively.

Findings

Between April 24 and April 30, 2021, 676 individuals were randomized (n=450 intervention group, n=226 control group) at 5 sites in Spain, and 663 (441 and 222, respectively) completed the study up to day 14 (mean age 44 [SD 9], 56% [382] female). In the intervention group, geometric mean titres (GMT) of RBD antibodies increased from 71.46 BAU/mL (95% CI 59.84-85.33) at baseline to 7756.68 (7371.53; 8161.96) at day 14 ($p < 0.0001$). IgG against trimeric spike-protein increased from 98.4 [85.69–112.99] to 3684.87 [3429.87–3958.83]). The interventional:control ratio was 77.69 (95% CI 59.57;101.32) and 36.41 (29.31;45.23) for RBD- and trimeric spike-protein-IgG, respectively. Reactions were predominantly mild (1210; 68%) or moderate (530; 30%), and consisted more frequently on injection site pain (395; 88%), induration (159; 35%), headache (199; 44%) and myalgia (194; 43%). No serious adverse events were reported.

Interpretation BNT162b2 given as a second dose in individuals prime vaccinated with ChAdOx1-S induced a robust immune response with an acceptable and manageable reactogenicity profile. 5

Funding

Funded by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).