

Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 contra el SARS-CoV-2: un informe preliminar de un ensayo controlado aleatorio, ciego, de fase 1/2



Pedro M Folegatti *, Katie J Ewer *, Parvinder K Aley, Brian Angus, Stephan Becker, Sandra Belij-Rammerstorfer, Duncan Bellamy, Sagida Bibi, Mustapha Bittaye, Elizabeth A Clutterbuck, Christina Dold, Saul N Faust, Adam Finn, Amy L Flaxman, Bassam Hallis, Paul Heath, Daniel Jenkin, Rajeka Lazarus, Rebecca Makinson, Angela M Minassian, Katrina M Pollock, Maheshi Ramasamy, Hannah Robinson, Matthew Snape, Richard Tarrant, Meryn Voysey, Catherine Green *, Alexander D Douglas *, Adrian VS Hill *, Teresa Lambe *, Sarah C Gilbert *, Andrew J Pollard *, en nombre del Oxford COVID Vaccine Trial Group †

Resumen

Antecedentes La pandemia de coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) podría reducirse mediante la vacunación. Evaluamos la seguridad, la reactividad y la inmunogenicidad de una vacuna viral coronavirus vectorizada que expresa la proteína espiga del SARS-CoV-2.

Métodos Realizamos un ensayo controlado aleatorio, ciego, de fase 1/2 en cinco sitios de ensayo en el Reino Unido de una vacuna vectorizada con adenovirus de chimpancé (ChAdOx1 nCoV-19) que expresaba la proteína de la espiga del SARS-CoV-2 en comparación con una vacuna conjugada meningocócica (MenACWY) como control. Los adultos sanos de 18 a 55 años sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio o de síntomas similares a COVID-19 fueron asignados aleatoriamente (1: 1) para recibir ChAdOx1 nCoV-19 a una dosis de 5×10^{10} partículas virales o MenACWY como una inyección intramuscular única. Una enmienda del protocolo en dos de los cinco sitios permitió la administración profiláctica de paracetamol antes de la vacunación. Diez participantes asignados a un grupo ChAdOx1 nCoV-19 prime-boost no aleatorizado y no cegado recibieron un programa de dos dosis, con la vacuna de refuerzo administrada 28 días después de la primera dosis. ^{seg.} un ensayo de microneutralización [MNA_{seg.}, MNA_{seg.},

y MNA_{seg.} y Marburg VN), y un ensayo de neutralización de pseudovirus. Las respuestas celulares se evaluaron usando un ensayo de inmunospot ligado a la enzima interferón- γ ex vivo. Los resultados coprimarios son evaluar la eficacia, medida por los casos de COVID-19 sintomáticamente confirmado virológicamente, y la seguridad, medida por la aparición de eventos adversos graves. Los análisis se realizaron por asignación grupal en los participantes que recibieron la vacuna. La seguridad se evaluó durante 28 días después de la vacunación. Aquí, informamos los hallazgos preliminares sobre seguridad, reactividad y respuestas inmunes celulares y humorales. El estudio está en curso y se registró en ISRCTN, 15281137, y ClinicalTrials.gov, NCT04324606.

Recomendaciones Entre el 23 de abril y el 21 de mayo de 2020, 1077 participantes se inscribieron y se les asignó recibir ChAdOx1 nCoV-19 (n = 543) o MenACWY (n = 534), diez de los cuales se inscribieron en el ChAdOx1 nCoV-19 prime no aleatorio grupo de refuerzo. Las reacciones locales y sistémicas fueron más comunes en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 y muchas se redujeron mediante el uso de paracetamol profiláctico, incluyendo dolor, sensación de fiebre, escalofríos, dolor muscular, dolor de cabeza y malestar general (todos $p < 0.05$). No hubo eventos adversos graves relacionados con ChAdOx1 nCoV-19. En el grupo ChAdOx1 nCoV-19, las respuestas de células T específicas de pico alcanzaron su punto máximo el día 14 (mediana de 856 células formadoras de manchas por millón de células mononucleares de sangre periférica, IQR 493-1802; n = 43). Las respuestas de IgG anti-pico aumentaron el día 28 (mediana de 157 unidades ELISA [UE], 96-317; n = 127), y se reforzaron después de una segunda dosis (639 UE, 360-792; n = 10). ^{seg.} y en 35 (100%) participantes cuando se mide en PRNT_{seg.} Después de una dosis de refuerzo, todos los participantes tuvieron actividad neutralizante (nueve de nueve en MNA_{seg.} en el día 42 y diez de diez en Marburg VN el día 56). Las respuestas de anticuerpos neutralizantes se correlacionaron fuertemente con los niveles de anticuerpos medidos por ELISA $R^2 = 0.67$ por Marburg VN; $p < 0.001$).

Interpretación ChAdOx1 nCoV-19 mostró un perfil de seguridad aceptable, y el aumento homólogo aumentó las respuestas de anticuerpos. Estos resultados, junto con la inducción de respuestas inmunes tanto humorales como celulares, respaldan la evaluación a gran escala de esta vacuna candidata en un programa en fase 3 en curso.

Fondos UK Research and Innovation, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR), NIHR Oxford Biomedical Research Center, Red de Investigación Clínica NIHR de Thames Valley y South Midland, y el Centro Alemán para la Investigación de Infecciones (DZIF), sitio asociado Gießen -Marburg-Langen.

Derechos de autor © 2020 El (los) Autor (es). Publicado por Elsevier Ltd. Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

Publicado En línea
20 de julio de 2020
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4) Ver En línea /
(20) 31604-4 Ver En línea /
Comentario
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31611-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31611-1)
* Contribución equitativa † Los miembros figuran en el apéndice

El Instituto Jenner
(PM Folegatti MSc, KJ Ewer PhD, S Belij-Rammerstorfer PhD, D Bellamy MSc, M Bittaye PhD, AL Flaxman DPhil, D Jenkin MRCP, R Makinson Mbiol, AM Minassian DPhil, AD Douglas DPhil, Prof AVS Hill FMedSci, T Lambe Doctorado, Prof SC Gilbert PhD) y planta de biomanufactura clínica

(R Tarrant PhD, C Green PhD),
Departamento de Medicina de Nuffield (B Angus MD); y Oxford Vaccine Group, Departamento de Pediatría
(PK Aley PhD, S Bibi PhD, EA Clutterbuck PhD, C Dold PhD, M Ramasamy DPhil, H Robinson DipHE, M Snape MD, M Voysey DPhil, Prof AJ Pollard FMedSci);

Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido;
NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford, Reino Unido.
(PM Folegatti, KJ Ewer, PK Aley, B Angus, S Belij-Rammerstorfer, D Bellamy, S Bibi, M Bittaye, EA Clutterbuck, C Dold, AL Flaxman, D Jenkin, R Makinson, AM Minassian, M Ramasamy, H Robinson, M Snape, M Voysey, AD Douglas, Prof AVS Hill, T Lambe, Prof SC Gilbert, Prof AJ Pollard);

Instituto de Virología, Philipps University of Marburg, Marburg, Alemania
(Prof. S Becker PhD); Centro de Investigación Clínica NIHR Southampton, University Hospital Southampton NHS Foundation

Fideicomiso y Universidad de Southampton, Southampton, REINO UNIDO (Prof SN Faust FRCPCH); Facultad de Ciencias de la Salud de la Población, Universidad de Bristol, Bristol, Reino Unido (Prof. A Finn PhD); Servicio Nacional de Infecciones, Public Health England, Salisbury, Reino Unido (B Hallis PhD); Instituto de Vacunas, San Jorge Universidad, Londres, Reino Unido. (Prof. P Heath FRCPCH); Departamento de Microbiología, University Hospitals Bristol y Weston NHS Foundation Trust, Bristol, Reino Unido (R Lázaro DPhil); y NIHR Centro de Investigación Clínica Imperial, Imperial College Londres, Londres, Reino Unido (KM Pollock PhD) Correspondencia a: Profesor Andrew J Pollard, Departamento de Pediatría, Universidad de Oxford, Oxford OX3 9DU, Reino Unido andrew.pollard@paediatrics.ox.ac.uk Ver En línea para el apéndice

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se identificó como el agente causante de COVID-19 en enero de 2020. Actualmente no hay vacunas autorizadas para prevenir COVID-19. ChAdOx1 nCoV-19 se ha informado previamente que es inmunogénico y protector contra la neumonía en un modelo de desafío de macaco rhesus. Se realizaron búsquedas en PubMed para artículos de investigación publicados entre el inicio de la base de datos y el 6 de julio de 2020, utilizando los términos "SARS-CoV-2", "vacuna", "ensayo clínico" y "fase". No se aplicaron restricciones de idioma. Identificamos un ensayo clínico publicado, que describe un ensayo realizado en China de una vacuna con adenovirus-5-vectorizada contra el SARS-CoV-2, utilizando una dosis única en tres niveles de dosis diferentes. La vacuna fue tolerada, con reactividad aumentada a la dosis más alta. Anticuerpos, anticuerpos neutralizantes en una proporción de vacunados, y se indujeron respuestas celulares. Se ha informado sobre otro ensayo clínico, que se realizó en los EE. UU. *medRxiv*. La vacuna era una vacuna de ARNm formulada con nanopartículas lipídicas, modificada con nucleósidos, que codifica el dominio de unión al receptor de glicoproteína de pico de SARS-CoV-2 trimerizado administrado a una o dos dosis de tres niveles de dosis. La vacuna fue tolerada, con reactividad aumentada a la dosis más alta. Los anticuerpos y los anticuerpos neutralizantes se indujeron de forma dependiente de la dosis y aumentaron después de una segunda dosis.

Valor agregado de este estudio

Presentamos los resultados del primer estudio clínico de ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). La vacuna fue segura y tolerada, con una reactividad reducida cuando el paracetamol se usó profilácticamente durante las primeras 24 h después de la vacunación. La reactividad se redujo después de una segunda dosis. Las respuestas humorales a la proteína de pico de SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo en el día 28 después del primer momento y se indujeron respuestas celulares en todos los participantes en el día 14. Se indujeron anticuerpos neutralizantes en todos los participantes después de una segunda dosis de vacuna. Después de dos dosis, se observó una potente inmunogenicidad celular y humoral en todos los participantes estudiados.

Implicaciones de toda la evidencia disponible.

Se podría usar una vacuna contra el SARS-CoV-2 para prevenir infecciones, enfermedades y muertes en la población mundial, con poblaciones de alto riesgo, como **trabajadores de hospitales y adultos mayores (p. Ej., ≥ 65 años de edad) priorizados para recibir la vacuna.** Aún no se han determinado los correlatos inmunes de la protección contra el SARS-CoV-2. La inmunización con ChAdOx1 nCoV-19 da como resultado una inducción rápida de respuestas inmunes tanto humorales como celulares contra el SARS-CoV-2, con respuestas aumentadas después de una segunda dosis. Se deben realizar más estudios clínicos, incluso en adultos mayores, con esta vacuna.

Introducción

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) surgió como un virus zoonótico a fines de 2019 y es el agente causante de COVID-19. La exposición al SARS-CoV-2 puede dar lugar a una variedad de resultados clínicos, que varían desde infección asintomática hasta dificultad respiratoria aguda grave y muerte. El SARS-CoV-2 se ha extendido a nivel mundial y fue declarado pandemia el 11 de marzo de 2020 por la OMS. A partir del 19 de julio de 2020, más de 14 millones de personas en todo el mundo han sido **infectadas con más de 597 000 muertes.** La pandemia ha ejercido presiones sustanciales sobre los sistemas de salud que brindan atención a pacientes con COVID-19 y ha causado la interrupción de la provisión de atención de salud que no es COVID-19, además de los efectos negativos en la economía global. Se anticipan más consecuencias para la salud.

No se han aprobado vacunas para la prevención de COVID-19. Actualmente hay más de 137 candidatos en desarrollo preclínico y **23 en desarrollo clínico temprano, según la OMS.** Una vacuna ideal contra el SARS-CoV-2 sería efectiva después de una o dos vacunas; protegería a las poblaciones objetivo, como los adultos mayores y las personas con comorbilidades, incluidas las personas inmunocomprometidas; conferiría protección por un mínimo de 6 meses; y reduciría la transmisión del virus a los contactos. Se han usado vacunas virales deficientes en replicación en individuos inmunocomprometidos

sin preocupaciones de seguridad^{3,4} y las vacunas ChAdOx1 son inmunogénicas en adultos mayores^{5,6} y puede fabricarse a gran escala, haciendo de esta tecnología de plataforma un candidato prometedor para desarrollar una vacuna para la prevención de COVID-19. Los vectores adenovirales se han combinado previamente con ADN y vectores poxvirales para intentar mejorar la inmunogenicidad, con regímenes de adenovirus o virus vaccinia modificado Ankara prime-boost que muestran una mejora de la inmunidad celular y humoral. El uso de regímenes adenovirales homólogos se ha evitado en gran medida debido a la presunta inducción de la inmunidad antivectorial, inhibiendo la potencia de una segunda dosis.

Los coronavirus son virus de ARN monocatenarios con sentido positivo y envueltos con un pico de glucoproteína en la superficie, que media la unión del receptor y la entrada celular durante la infección. El papel de la proteína espiga en la unión del receptor y la fusión de membrana la convierten en un antígeno de vacuna atractivo. Anteriormente hemos demostrado que una dosis única de ChAdOx1 MERS, una vacuna con vectores de adenovirus de chimpancé que codifica la proteína espiga del coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), protegió a los primates no humanos contra la **enfermedad inducida por MERS-CoV**,^{7,8} y los datos de un ensayo clínico de fase 1 mostraron que ChAdOx1 MERS era seguro y bien tolerado en las tres dosis probadas (5 × 10⁹ partículas virales, 2 · 5 × 10¹⁰ partículas virales y 5 × 10¹⁰ partículas virales).⁹ Además, la dosis más alta provocó respuestas humorales y celulares.

contra MERS-CoV en todos los vacunados dentro de 1 mes de la vacunación.

La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) consiste en el vector de adenovirus de simio deficiente en replicación ChAdOx1, que contiene la glucoproteína de superficie estructural de longitud completa (proteína de pico) de SARS-CoV-2, con una secuencia líder de activador de plasminógeno tisular. ChAdOx1 nCoV-19 expresa una secuencia codificante de codón optimizado para la proteína espiga (número de acceso de GenBank MN908947). En los macacos rhesus, una sola vacuna con ChAdOx1 nCoV-19 indujo respuestas inmunes humorales y celulares. Se observó protección contra la infección del tracto respiratorio inferior en primates no humanos vacunados después del desafío con dosis altas de SARS-CoV-2.

Hicimos un ensayo controlado aleatorizado, simple ciego de fase 1/2 de ChAdOx1 nCoV-19 en comparación con una vacuna conjugada meningocócica con licencia A, C, W-135 e Y (MenACWY; Nimenrix, Pfizer, Reino Unido), como vacuna de control, en adultos sanos en el Reino Unido. En este informe preliminar, describimos la inmunogenicidad, la reactogenicidad y la seguridad de la vacunación con 5×10^{10} partículas virales de ChAdOx1 nCoV-19 en regímenes de dosis única y dos dosis.

Métodos

Diseño del estudio y participantes.

Esta fase 1/2, ensayo controlado aleatorio, multicéntrico, cegado por los participantes, se realiza en cinco centros en el Reino Unido (Centro de Vacunología Clínica y Medicina Tropical, Universidad de Oxford; Centro de Investigación Clínica NIHR Southampton, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton; Centro de Investigación Clínica, Imperial College London; Universidad St. Georges de Londres y University Hospital NHS Foundation Trust; y University Hospitals Bristol and Weston NHS Foundation Trust). Se reclutaron participantes adultos sanos de entre 18 y 55 años a través de anuncios locales. Todos los participantes se sometieron a una visita de detección en la que se realizó un historial médico completo y un examen además de análisis de sangre y orina (VIH; serología de hepatitis B y C; recuento sanguíneo completo; pruebas de función renal y hepática; y análisis de orina, sangre, proteínas, y glucosa y una prueba de embarazo realizada en mujeres en edad fértil). Voluntarios con antecedentes de infección confirmada por laboratorio de SARS-CoV-2; aquellos con mayor riesgo de reinscripción de exposición al SARS-CoV-2 (es decir, trabajadores de atención médica de primera línea que trabajan en departamentos de emergencia,

unidades de cuidados intensivos, y

Salas de COVID-19 y contactos cercanos de casos confirmados de COVID-19; ver el apéndice p 82 para más detalles); y aquellos con un nuevo inicio de fiebre, tos, dificultad para respirar y anosmia o ageusia desde el 1 de febrero de 2020, fueron excluidos del estudio. Una enmienda al protocolo de estudio (fecha de enmienda 21 de abril de 2020) permitió el reclutamiento de trabajadores de la salud con una serología negativa de SARS-CoV-2 en la detección, una vez que una prueba de anticuerpos estuvo disponible. Como no fue posible detectar serología negativa de SARS-CoV-2 en todos los participantes, algunos participantes inscritos tenían anticuerpos anti-pico de alto nivel al inicio

y sus datos se incluyen en todos los análisis. Los detalles completos de los criterios de elegibilidad se describen en el protocolo de prueba proporcionado en el apéndice (págs. 80-82). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes, y el ensayo se realiza de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas. Este estudio fue aprobado en el Reino Unido por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (referencia 21584/0424 / 001-0001) y el Comité de Ética de Investigación de South Central Berkshire (referencia 20 / SC / 0145). El uso de la vacuna fue autorizado por los Comités de Seguridad de Organismos Genéticamente Modificados en cada sitio participante.

Aleatorización y enmascaramiento

Los participantes fueron asignados aleatoriamente (1: 1) para recibir la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 o la vacuna MenACWY. MenACWY se utilizó como una vacuna de comparación para mantener el cegamiento de los participantes que experimentaron reacciones locales o sistémicas, ya que estas reacciones son una asociación conocida con las vacunas de vectores virales. El uso de solución salina como placebo correría el riesgo de cegar a los participantes, ya que aquellos que tuvieron reacciones notables sabrían que estaban en el grupo de vacunas ChAdOx1 nCoV-19. El estadístico del estudio (MV) generó listas de asignación al azar, utilizando la asignación al azar en bloque estratificada por grupo de estudio y sitio de estudio. Se eligieron tamaños de bloque de dos y cuatro para alinearse con los tamaños de los grupos de estudio y la secuencia de inscripción, y variaron entre los grupos de estudio. La asignación al azar por computadora se realizó con la ocultación de la asignación completa dentro de la plataforma web segura utilizada para el formulario de informe electrónico del caso del estudio (REDCap versión 9.5.22; Universidad de Vanderbilt, Nashville, TN, EE. UU.). El personal del ensayo que administró la vacuna preparó vacunas fuera de la vista de los participantes y las jeringas se cubrieron con un material opaco hasta que esté listo para la administración para asegurar el cegamiento de los participantes. Los investigadores clínicos y el equipo de laboratorio permanecieron cegados a la asignación grupal.

Procedimientos

El adenovirus recombinante para ChAdOx1 nCoV-19 se produjo como se **describió previamente.** La vacuna fue fabricada de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura actuales por el Centro de BioManufactura Clínica (Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido) como se describió **anteriormente,** con solo modificaciones menores, como se describe en el Dossier de Medicamentos de Investigación y aprobado por la agencia reguladora en el Reino Unido. ChAdOx1 nCoV-19 se administró a una dosis de 5×10^{10} partículas virales. La vacuna MenACWY fue proporcionada por el Departamento de Salud y Atención Social del Reino Unido y se administró según el resumen de las características del producto a la dosis estándar de 0,5 ml. Las vacunas se administraron como una inyección intramuscular única en el deltoides. Los participantes fueron reclutados y seguidos de acuerdo a los grupos. Los participantes fueron reclutados primero para los grupos 1

y 3, luego el grupo 2 y luego el grupo 4. El grupo 1 (el componente de la fase 1 del estudio) consistió en participantes que tuvieron visitas intensivas de seguimiento temprano con fines de seguridad e inmunogenicidad los días 3, 7, 14, 28 y 56 después de la vacunación. El grupo 2 consistió en participantes que obtuvieron mayores volúmenes de sangre para la evaluación de inmunogenicidad humoral y celular que el grupo 4, que consistió en participantes a quienes se les extrajo una muestra de suero solo para evaluaciones de inmunología humoral. El grupo 3 consistió en diez participantes que se inscribieron en un grupo de refuerzo primario no aleatorizado y recibieron un refuerzo ChAdOx1 nCoV-19 administrado 28 días después de la primera dosis. Estos participantes no fueron cegados y tuvieron un seguimiento extenso por motivos de seguridad e inmunogenicidad, según el grupo 1, después de cada dosis. Se usó un enfoque de redoblamiento escalonado para los primeros dos, seis, y 90 participantes reclutados en los grupos 1 y 3 (apéndice p 89) y se realizaron revisiones provisionales de seguridad con la Junta de Monitoreo de Datos y Seguridad independiente antes de proceder con las vacunas en un mayor número de voluntarios. Los voluntarios se consideraron inscritos en el ensayo en el momento de la vacunación.

A los participantes de todos los grupos se les extrajeron muestras de sangre y evaluaciones clínicas de seguridad, así como inmunología en los días 0 y 28, y también se les dará seguimiento en los días 184 y 364. Una enmienda posterior al protocolo (fecha de enmienda 22 de junio de 2020) proporcionó pruebas adicionales de vacunas de refuerzo en un subconjunto de participantes, cuyos resultados aún no están disponibles y no están incluidos en este Artículo.

En dos de los cinco sitios de prueba (Oxford y Southampton), se implementó una enmienda al protocolo (fecha de enmienda el 6 de mayo de 2020) para permitir que se administre paracetamol profiláctico antes de la vacunación y se aconsejó a los participantes que continuaran con 1 g de paracetamol cada 6 h durante 24 h para reducir las reacciones asociadas a la vacuna. Todos los participantes inscritos después de la enmienda del protocolo en estos dos sitios recibieron paracetamol profiláctico y se asignaron al azar por igual a los brazos de vacuna o control del estudio.

Los participantes fueron observados en la clínica durante 30-60 minutos después del procedimiento de vacunación y se les pidió que registraran cualquier evento adverso usando diarios electrónicos durante el período de seguimiento de 28 días. Reacciones locales esperadas y definidas por protocolo (dolor en el lugar de la inyección, sensibilidad, calor, enrojecimiento, hinchazón, induración y picazón) y síntomas sistémicos (malestar, dolor muscular, dolor en las articulaciones, fatiga, náuseas, dolor de cabeza, escalofríos, fiebre), una sensación autorreportada de tener fiebre, y la fiebre objetiva definida como una temperatura oral de 38 ° C o más) se registraron durante 7 días. Todos los demás eventos se registraron durante 28 días y los eventos adversos graves se registraron durante todo el período de seguimiento.

La gravedad de los eventos adversos se clasifica con los siguientes criterios: leve (molestias transitorias o leves durante <48 h, sin interferencia con la actividad, y no se requiere intervención médica o terapia), moderada (limitación de leve a moderada

en la actividad [podría ser necesaria alguna asistencia] y no se requiere intervención o terapia médica mínima o severa), severa (limitación marcada en la actividad [generalmente se requiere alguna asistencia] e intervención o terapia médica requerida) y potencialmente mortal (requiere evaluación en servicio de urgencias u hospitalización). Los eventos adversos no solicitados son revisados para determinar la causalidad por dos médicos cegados a la asignación grupal, y se informaron los eventos considerados posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados con las vacunas del estudio. Los eventos adversos de laboratorio se clasificaron mediante el uso de tablas de toxicidad específicas del sitio, que se adaptaron de la escala de clasificación de toxicidad de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Las respuestas celulares se evaluaron usando un inmunospot ligado a la enzima interferón- γ ex vivo (ELISpot) ensayo para enumerar células T específicas de antígeno. Las respuestas humorales al inicio del estudio y después de la vacunación se evaluaron utilizando un ELISA IgG total estandarizado contra la proteína de pico CoV-2 de SARS trimérica, un inmunoensayo multiplexado (inmunoensayo multiplexado [MIA] de descubrimiento de escala de Meso Scale contra el dominio de unión de pico y receptor), tres SARS-CoV vivos -2 ensayos de neutralización (Public Health England [PHE] prueba de neutralización de reducción de placa [PRNT IC₅₀], Ensayo de micro neutralización de PHE [MNA IC₅₀], IC₈₀, IC₉₀ y neutralización del virus de Marburg [VN IC₅₀], y un ensayo de neutralización de pseudovirus (PseudoNA IC₅₀), PHE PRNT es un ensayo de neutralización en vivo y se realizó en PHE (Porton Down, Reino Unido). PHE MNA es un ensayo de microneutralización rápida, que se realizó en el mismo laboratorio. El tercer ensayo, Marburg VN, se realizó en la Universidad de Marburg (Marburg, Alemania). Los detalles completos sobre los ensayos se proporcionan en el apéndice (págs. 31-34). Debido a la naturaleza intensiva en mano de obra de algunos de estos ensayos, priorizamos el análisis de muestras del grupo ChAdOx1 nCoV-19, seleccionando al azar más muestras de participantes de ChAdOx1 nCoV-19 que las muestras de control que se enviarán para su análisis.

Se obtuvieron muestras de plasma convalecientes de adultos (≥ 18 años) con infección por SARS-CoV-2 positiva para PCR a partir de síntomas pacientes ingresados en el hospital o de vigilancia en trabajadores de la salud que no tenían infección sintomática. Estas muestras se probaron usando ELISA estandarizado, MIA, PseudoNA y Marburg VN. Se analizaron diferentes muestras a través de los ensayos, dependiendo de la disponibilidad de la muestra, la capacidad del laboratorio y los requisitos específicos del ensayo. Cuando hubo múltiples muestras longitudinales disponibles para el mismo participante, solo se incluyó un punto de tiempo en los análisis de este artículo y se seleccionó el punto de tiempo más temprano (al menos 20 días después de los síntomas iniciales).

Resultados

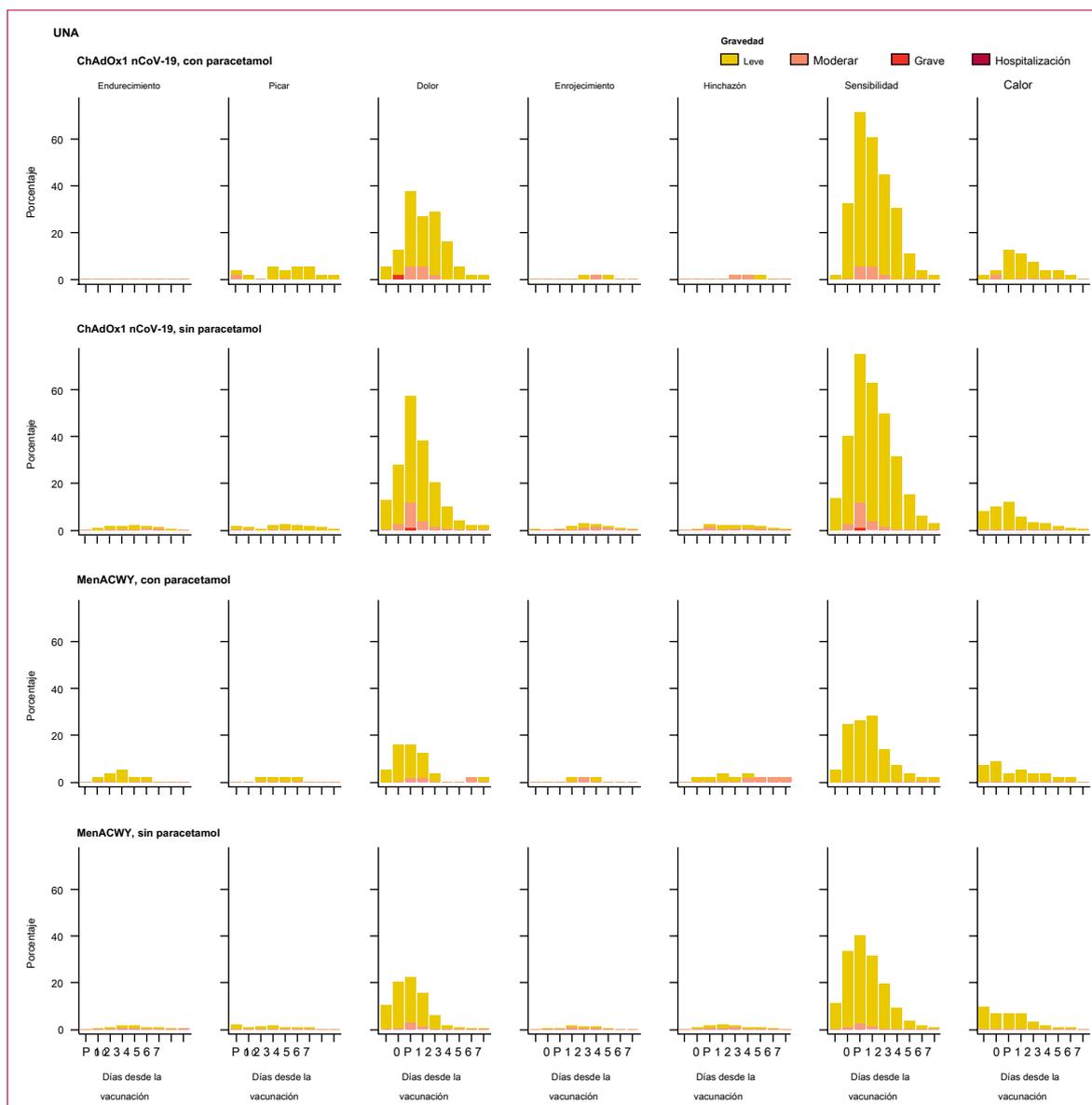
Los resultados coprimarios son evaluar la eficacia medida por los casos de COVID-19 sintomáticamente confirmado virológicamente y la seguridad de la vacuna como

medido por la ocurrencia de eventos adversos graves. Los resultados secundarios incluyen perfiles de seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de ChAdOx1 nCoV-19, y eficacia contra COVID-19 atendido en el hospital, muerte y seroconversión contra proteínas no espigadas (apéndice pp 72-73). Aquí se informan los resultados preliminares para los puntos finales secundarios: aparición de signos y síntomas de reactogenicidad local y sistémica durante 7 días después de la vacunación; ocurrencia de eventos adversos no solicitados durante 28 días después de la vacunación; cambiar del día 0 (línea de base) al día 28 para medidas de laboratorio de seguridad; e inmunogenicidad celular y humoral de ChAdOx1 nCoV-19. Los anticuerpos neutralizantes y los eventos adversos de laboratorio se probaron en los participantes de los grupos 1 y 3.

solamente. Los eventos adversos no solicitados se informan solo para el grupo 1.

La recolección de muestras convalecientes de pacientes hospitalizados con PCR positiva con COVID-19 o trabajadores de la salud asintomáticos se realizó para caracterizar las propiedades inmunológicas de COVID-19 y no para los fines del ensayo clínico (Enfermedad gastrointestinal en Oxford: subestudio COVID [Sheffield Referencia del Comité de Ética de Investigación:

16 / YH / 0247], ISARICO / OMS Protocolo de Caracterización Clínica para Infecciones Emergentes Graves [Oxford Research Ethics Committee C referencia 13 / SC / 0149], y Sepsis Immunomics project [Oxford Research Ethics Committee C, referencia 19 / SC / 0296]).



(La Figura 1 continúa en la página siguiente)

análisis estadístico

Los puntos finales de seguridad se describen como frecuencias (%) con IC binomiales exactos del 95%. Las medianas y los IQR se presentan para los criterios de valoración inmunológicos y los análisis se consideran solo descriptivos, ya que el conjunto completo de muestras aún no se ha analizado en todas las plataformas y, por lo tanto, los resultados informados aquí son preliminares. Los participantes fueron analizados de acuerdo con el grupo al que fueron asignados al azar. Para evaluar el efecto del uso profiláctico de paracetamol, se analizó la aparición de reacciones adversas en los primeros 2 días después de la vacunación como una variable binaria usando logística ajustada

regresión con resultados presentados como odds ratios ajustados. El modelo se ajustó por edad, sexo, ocupación (trabajador de salud o no), tabaquismo, consumo de alcohol e índice de masa corporal. Para evaluar la relación entre las respuestas en diferentes ensayos, se utilizó la regresión lineal para analizar los valores posteriores a la línea base transformados **logarítmicamente**. Los análisis estadísticos se realizaron con SAS versión 9.4 y R versión 3.6.1 o posterior. El tamaño de la muestra para el estudio se determinó por el número de dosis de vacuna disponibles para su uso después del proceso de fabricación clínica inicial. Los tamaños de muestra para la eficacia se basan en el número de

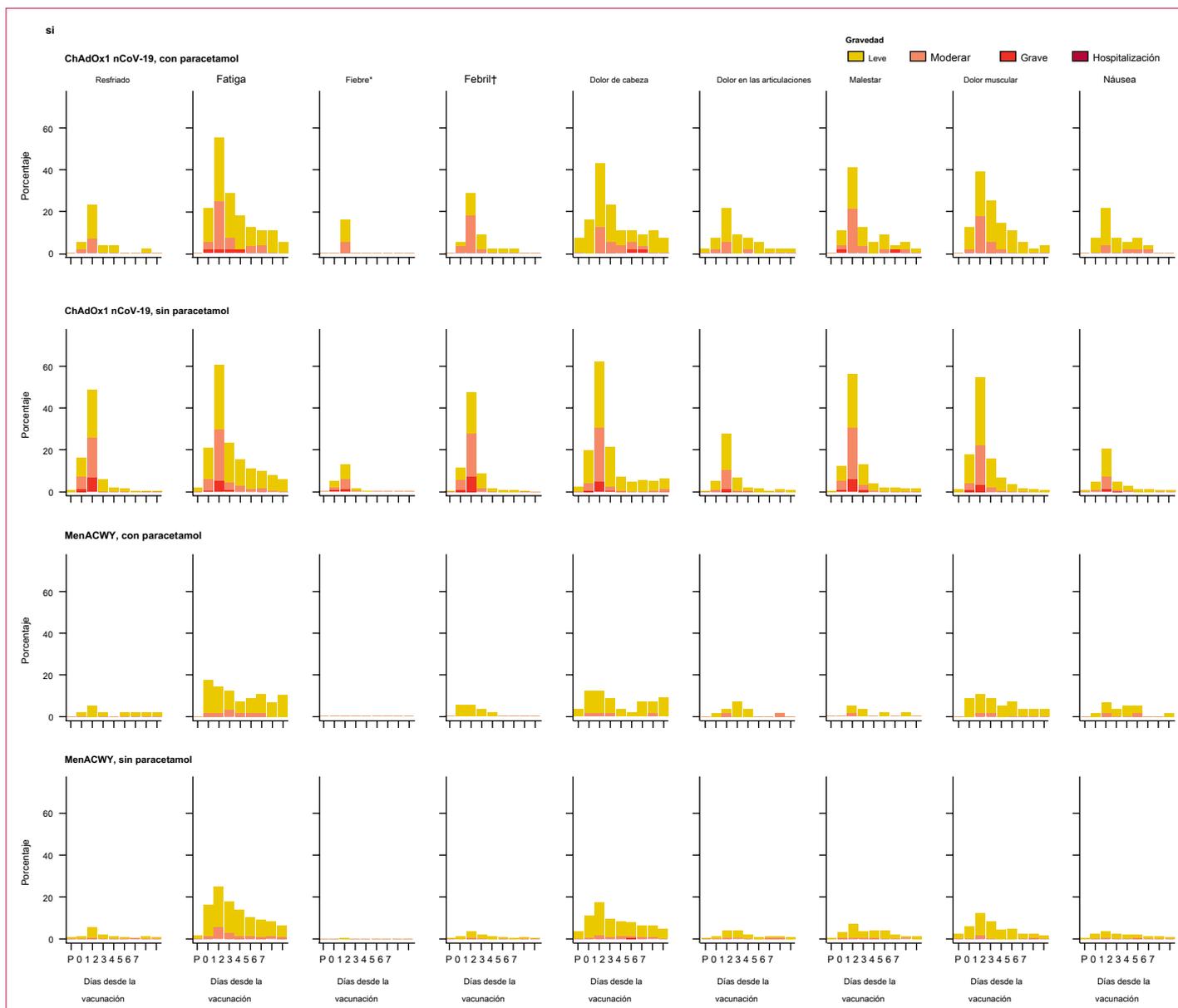


Figura 1: Reacciones adversas locales (A) y sistémicas (B) solicitadas en los primeros 7 días después de la vacunación según lo registrado en los diarios electrónicos de síntomas participantes

El día 0 es el día de la vacunación. P = 60 minutos de observación posvacunación en la clínica. MenACWY = vacuna conjugada meningocócica del grupo A, C, W-135 e Y. * Leve: 38 · 0 ° C a <38 · 5 ° C; moderado: 38 · 5 ° C a <39 · 0 ° C; severo: ≥39 · 0 ° C. † Sensación autoinformada de fiebre.

eventos de resultado primarios que se acumulan y se presentan en el protocolo (apéndice pp 116-117). Eficacia y análisis todavía no se han hecho y no están incluidos en este artículo. Un panel independiente de monitoreo de datos y seguridad proporcionó supervisión de seguridad (apéndice p 46). Este estudio está registrado en ClinicalTrials.gov, NCT04324606, y con ISRCTN, 15281137.

Papel de la fuente de financiación.

Los patrocinadores del estudio no desempeñaron ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o

redacción del informe. Todos los autores tuvieron acceso total a todos los datos del estudio y tuvieron la responsabilidad final de la decisión de enviar para su publicación.

Resultados

Entre el 23 de abril y el 21 de mayo de 2020, 1077 participantes se inscribieron en el estudio y se les asignó la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 (n = 543) o MenACWY (n = 534; apéndice p 3); diez de estos participantes se inscribieron en el grupo 3, el grupo de refuerzo principal, y por lo tanto no se asignaron al azar. 88 participantes fueron incluidos en

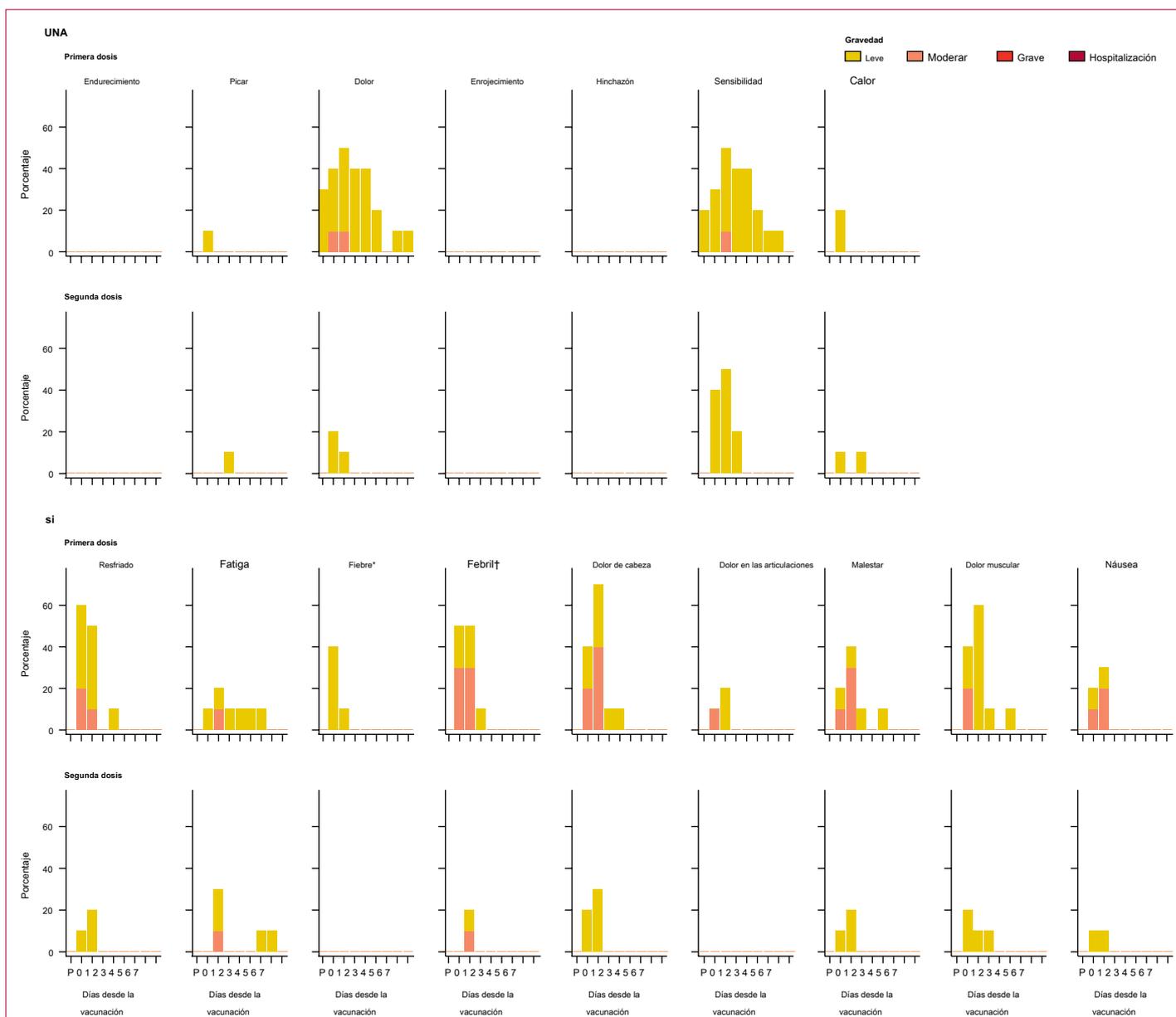


Figura 2: Solicitó reacciones adversas locales (A) y sistémicas (B) en los primeros 7 días después de las dosis de cebado y refuerzo de ChAdOx1 nCoV-19 en el subconjunto no aleatorio de diez participantes

El día 0 es el día de la vacunación. P = 60 minutos de observación posvacunación en la clínica. * Leve: 38 · 0 ° C a <38 · 5 ° C; moderado: 38 · 5 ° C a <39 · 0 ° C; severo: ≥39 · 0 ° C. † Sensación autoinformada de fiebre.

grupo 1, 412 en el grupo 2 y 567 en el grupo 4 (apéndice p 3). Todos los participantes asignados al azar fueron vacunados; un participante en el grupo MenACWY recibió la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (apéndice p 3).

La mediana de edad de los participantes fue de 35 años (IQR 28–44 años), 536 (49 · 8%) participantes eran mujeres y 541 (50 · 2%) eran hombres, y la mayoría de los participantes (979 [90 · 9%]) eran blancos (apéndice p 4). Las características basales parecían similares entre los grupos aleatorizados (apéndice p 4).

56 participantes en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 57 en el grupo MenACWY recibieron paracetamol profiláctico. En aquellos que no recibieron paracetamol profiláctico, 328 (67%) de 487 participantes en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 180 (38%) de 477 participantes en el grupo MenACWY informaron dolor después de la vacunación, que fue principalmente de intensidad leve a moderada (apéndice págs. 5-7). Con el paracetamol profiláctico, menos participantes informaron dolor: 28 (50%) en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 18 (32%) en el grupo MenACWY. 403 (83%) participantes sin paracetamol y 43 (77%) con paracetamol y 43 (77%) con paracetamol, y 276 (58%) participantes sin paracetamol y 26 (46%) en el grupo ChAdOx1 nCoV-19. % con paracetamol (figura 1; apéndice pp. 5-7).

La fatiga y el dolor de cabeza fueron las reacciones sistémicas más frecuentes. La fatiga se informó en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 por 340 (70%) participantes sin paracetamol y 40 (71%) con paracetamol y en el grupo MenACWY por 227 (48%) participantes

sin paracetamol y 26 (46%) con paracetamol, mientras que en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 se informaron dolores de cabeza en 331 (68%) participantes sin paracetamol y 34 (61%) con paracetamol y en el grupo MenACWY en 195 (41%) participantes sin paracetamol y 21 (37%) participantes con paracetamol.

Otras reacciones adversas sistémicas fueron comunes en el grupo ChAdOx1 nCoV-19: dolor muscular (294 [60%] participantes sin paracetamol y 27 [48%] con paracetamol), malestar (296 [61%] y 27 [48%]), escalofríos (272 [56%] y 15 [27%]); y sentirse febril (250 [51%] y 20 [36%]). En el grupo de ChAdOx1 nCoV-19, 87 (18%) participantes sin paracetamol y nueve (16%) participantes con paracetamol informaron una temperatura de al menos 38 ° C, y ocho (2%) pacientes sin paracetamol tuvieron una temperatura de al menos 39 ° C. En comparación, dos (<1%) de los que recibieron MenACWY informaron fiebre de al menos 38 ° C, ninguno de los cuales recibió paracetamol profiláctico (figura 1; apéndice pp. 5-7). La gravedad e intensidad de las reacciones locales y sistémicas fue mayor el día 1 después de la vacunación (figura 1). El análisis ajustado del efecto del paracetamol profiláctico sobre las reacciones adversas de cualquier gravedad en los primeros 2 días después de la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 mostró reducciones significativas en el dolor, sensación de fiebre, escalofríos, dolor muscular, dolor de cabeza y malestar general (apéndice pp. 10-11) Los diez participantes en el grupo de refuerzo principal recibieron su vacuna de refuerzo el día 28; Las reacciones locales y sistémicas solicitadas se midieron en estos participantes durante 7 días después de las dosis principales y de refuerzo. La reactogenicidad Las reacciones locales y sistémicas solicitadas se midieron en estos participantes durante 7 días después de las dosis principales y de refuerzo. La reactogenicidad Las reacciones locales y sistémicas solicitadas se midieron en estos participantes durante 7 días después de las dosis principales y de refuerzo. La reactogenicidad

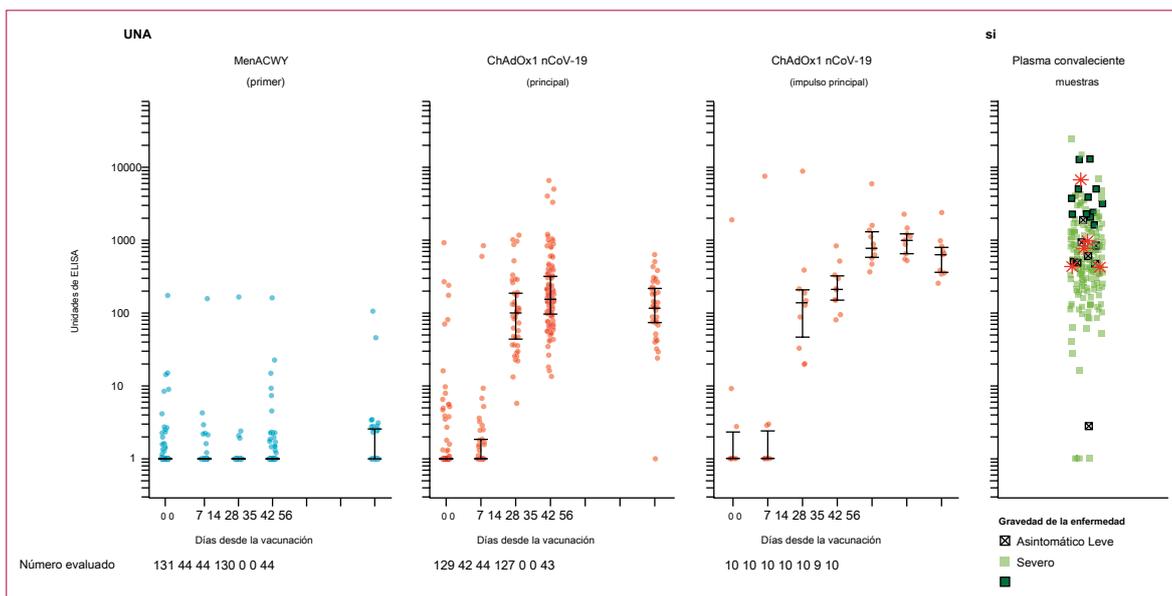


Figura 3: Respuesta de IgG de SARS-CoV-2 por ELISA estandarizado a la proteína de pico en los participantes del ensayo (A) y en 180 muestras de plasma convalescentes de 172 pacientes con COVID-19 confirmado por PCR y ocho trabajadores de la salud asintomáticos (B)

Las barras de error muestran la mediana (IQR). Los participantes en el grupo de refuerzo principal recibieron su segunda dosis el día 28. El límite inferior de cuantificación es 1 unidad ELISA. Las estrellas rojas en el panel B muestran cinco muestras también analizadas en el ensayo Marburg VN (ver figura 4). MenACWY = vacuna conjugada meningocócica del grupo A, C, W-135 e Y. SARS-CoV-2 = coronavirus agudo severo del síndrome respiratorio 2.

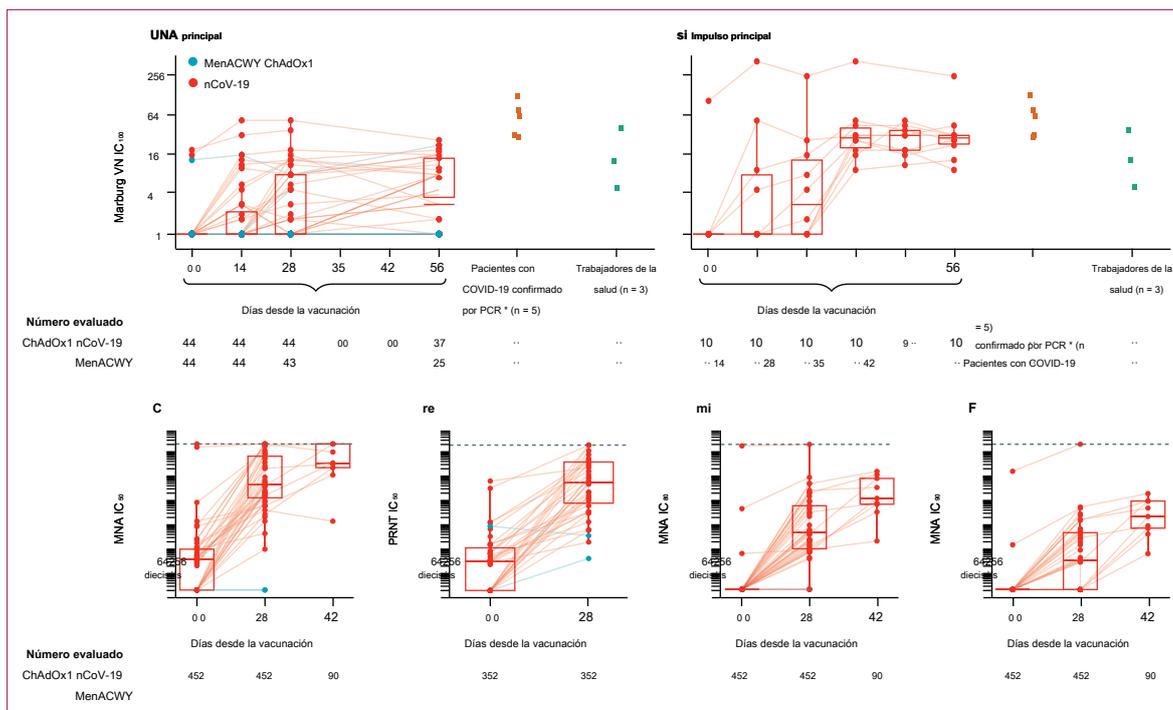


Figura 4: Ensayos de neutralización de SARS-CoV-2 en vivo (Marburg VN y PHE PRNT) y ensayos de microneutralización (PHE MNA)

Los paneles A y B muestran la neutralización del SARS-CoV-2 en vivo (Marburg VN) en los participantes del ensayo prime (A) y prime boost (B) (reforzado en el día 28) y plasma convaleciente de pacientes con COVID-19 confirmado por PCR y salud asintomática-trabajadores de cuidado. Los paneles C, E y F muestran el PHE MNA (en IC₅₀, IC₅₀ e IC₅₀, respectivamente) y el panel D el PHE PRNT. El punto de tiempo del día 42 solo se midió en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo en el día 28. Las líneas continuas conectan las muestras del mismo participante. Los cuadros muestran la mediana (IQR). Las líneas punteadas muestran los límites superiores de detección. MenACWY = vacuna conjugada meningocócica del grupo A, C, W-135 e Y. PHE = Salud Pública Inglaterra. MNA = ensayo de microneutralización. PRNT = prueba de neutralización de reducción de placa. VN = neutralización del virus. IC = concentración inhibitoria. SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2. * Los resultados de ELISA para estas cinco muestras de plasma convalecientes se muestran en la figura 3 como estrellas rojas.

el perfil después de la segunda dosis parecía menos severo en este subconjunto, aunque el pequeño número de participantes en este grupo condujo a IC amplios (figura 2; apéndice pp 8-9). Los eventos adversos no solicitados en los 28 días posteriores a la vacunación considerados posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados con ChAdOx1 nCoV-19 fueron predominantemente de naturaleza leve y moderada y se resolvieron dentro del período de seguimiento (apéndice pp. 12-15). Los eventos adversos de laboratorio que se consideraron al menos posiblemente relacionados con la intervención del estudio fueron autolimitados y predominantemente de gravedad leve o moderada (datos no mostrados). Se observaron cambios hematológicos transitorios desde el inicio (neutropenia) en 25 (46%) de 54 participantes en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 en comparación con tres (7%) de 44 participantes en el grupo MenACWY. Hubo un evento adverso grave en el grupo MenACWY que consistió en un nuevo diagnóstico de anemia hemolítica, que ocurrió 9 días después de la vacunación. El participante estuvo clínicamente bien durante todo el estudio. El evento se informó como una sospecha de reacción adversa grave inesperada relacionada con la vacuna MenACWY.

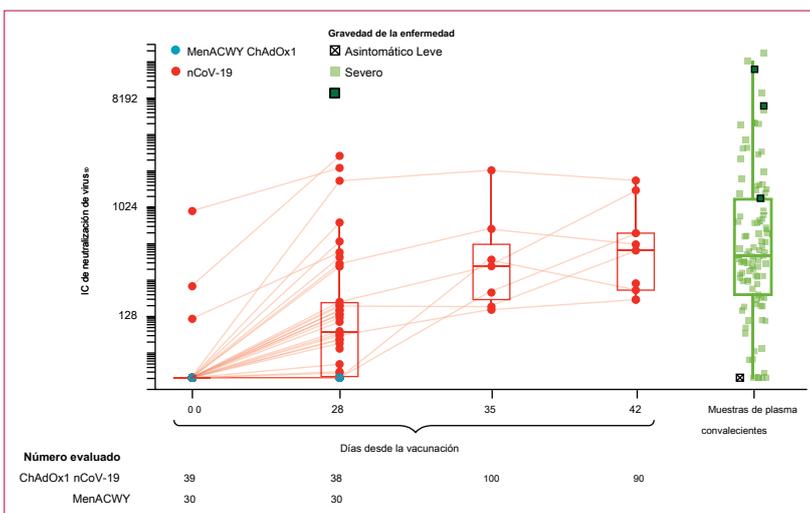


Figura 5: Los resultados de PseudoNA en participantes del ensayo y en muestras de plasma convalecientes de 146 pacientes con COVID-19 confirmado por PCR y 24 trabajadores de la salud asintomáticos

Las líneas continuas conectan muestras del mismo participante. Los cuadros muestran la mediana (IQR). Los resultados para los días 35 y 42 son muestras de participantes que recibieron una dosis de refuerzo en el día 28. IC = concentración inhibitoria. MenACWY = vacuna conjugada meningocócica del grupo A, C, W-135 e Y.

En el grupo ChAdOx1 nCoV-19, los anticuerpos contra la proteína de pico de SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo en el día 28 (mediana 157 unidades ELISA [UE], IQR 96-317; n = 127) y permanecieron elevados hasta el día 56 (119 UE, 70-203; n = 43) en participantes

quienes recibieron solo una dosis y aumentaron a una mediana de 639 EU (360-792) en el día 56 en los diez participantes que recibieron una dosis de refuerzo (figura 3).

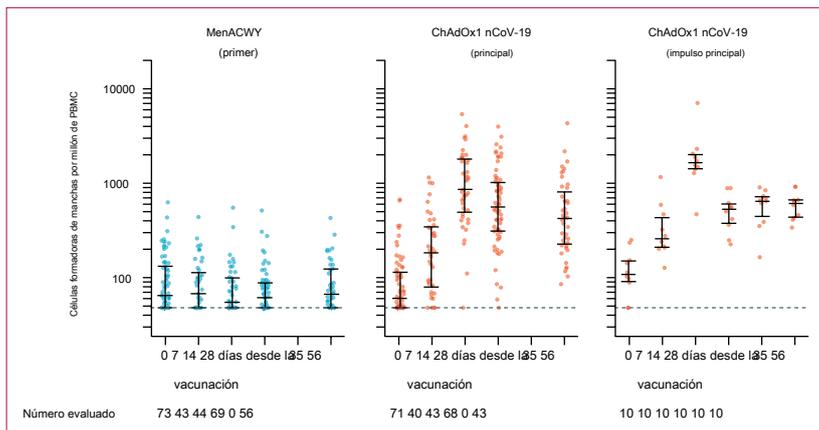


Figura 6: Respuesta de interferón-γ y ELISpot a péptidos que abarcan el inserto de la vacuna de espiga de SARS-CoV-2
 Las barras de error muestran la mediana (IQR). El límite inferior de detección, indicado con la línea de puntos, es de 48 células formadoras de manchas por millón de PBMC. PBMC = célula mononuclear de sangre periférica. SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2. ELISpot = inmunospot ligado a enzimas. MenACWY = vacuna conjugada meningocócica del grupo A, C, W-135 e Y.

Se observaron aumentos similares en los niveles de anticuerpos en suero tanto para la proteína de la espiga como para el dominio de unión al receptor para el día 28 y después de una dosis de refuerzo cuando se midió por MIA (apéndice p 16). La inmunogenicidad entre aquellos a quienes se les recomendó tomar paracetamol profilácticamente fue similar a la observada entre aquellos a quienes no se les recomendó usarlo profilácticamente (datos no mostrados). En el PHE PRNT₅₀ ensayo, que determinó el grado en que el suero puede diluirse y aún reducir la formación de placa de SARS-CoV-2 en un 50%, 35 (100%) de 35 participantes lograron títulos neutralizantes con un título medio de 218 (IQR 122-395) a día 28 y se obtuvieron resultados similares con el PHE MNA₅₀ ensayo, con títulos que inducen una neutralización viral del 80% lograda en 32 (91%) de 35 participantes después de una dosis (título mediano 51, 32-103), y en nueve (100%) de nueve participantes después de la dosis de refuerzo (título medio 136, 115-241; figura 4; apéndice pp 17-19). En el ensayo Marburg VN, 23 (62%) de 37 receptores tenían anticuerpos neutralizantes que inducían la inhibición completa del efecto citopático causado por el SARS-CoV-2 en el día 56 después de una dosis, al igual que diez (100%) de diez participantes después una dosis de refuerzo, con un título medio de 29 (24-32; figura 4).

Los títulos del ensayo PseudoNA y el ensayo Marburg VN se correlacionaron positivamente con otros títulos del ensayo de neutralización de virus vivos y con ELISA (PseudoNA $R^2 = 0.53$ y Marburg VN $R^2 = 0.67$; ambos $p < 0.001$; figura 4, 5; apéndice págs. 20-21). Incluimos las respuestas después de la exposición natural como punto de referencia para los datos de respuesta a la vacuna, y encontramos que las respuestas inducidas por la vacuna estaban en un rango similar (figura 5). Interferón-γ ELISpot las respuestas contra los péptidos con pico de SARS-CoV-2 alcanzaron su punto máximo en 856 células formadoras de manchas por millón de células mononucleares de sangre periférica (IQR 493-1802; n = 43) en el día 14, disminuyendo a 424 (221-799; n = 43) por día 56 después de la vacunación (figura 6). Un pequeño número (cuatro [4%] de 98) participantes tenían títulos de anticuerpos neutralizantes mayores de 8 contra

La proteína de pico de SARS-CoV-2 antes de la vacunación (Marburg VN) y 11 (4%) de 270 participantes tenían títulos ELISA altos al inicio del estudio, lo que representa una posible infección asintomática previa.

Antes de la vacunación, solo uno (1%) de 98 participantes que fueron evaluados tenían anticuerpos neutralizantes de alto título (> 200) contra ChAdOx1. Los anticuerpos fueron detectables en un nivel inferior en otros 18 (1%) participantes, y en 79 (81%) participantes no hubo anticuerpos antiChAdOx1 detectables. No encontramos ninguna relación entre la presencia de anticuerpos de bajo nivel para ChAdOx1 el día de la vacunación y el título ELISA de la proteína de pico SARS-CoV-2 en aquellos asignados aleatoriamente para recibir ChAdOx1 nCoV-19 (apéndice p 22).

Discusión

Nuestros resultados preliminares muestran que la vacuna candidata ChAdOx1 nCoV-19 administrada como una dosis única fue segura y tolerada, a pesar de un perfil de reactividad más alto que la vacuna de control, MenACWY. No se produjeron reacciones adversas graves a ChAdOx1 nCoV-19. La mayoría de los eventos adversos informados fueron de gravedad leve o moderada, y todos fueron autolimitados. El perfil de eventos adversos reportados aquí es similar al de otras vacunas vectorizadas con ChAdOx1 y otros adenovirus simios estrechamente relacionados, como ChAdOx2, ChAd3 y ChAd63, que expresan múltiples antígenos diferentes a este nivel de dosis, así como a algunas vacunas autorizadas. Se eligió una dosis de 5×10^{10} partículas virales sobre la base de nuestra experiencia previa con ChAdOx1 MERS, donde a pesar de una mayor reactividad, se observó una relación dosis-respuesta con anticuerpos neutralizantes. El protocolo se redactó cuando la pandemia se estaba acelerando en el Reino Unido y se eligió una dosis única más alta para proporcionar la mayor probabilidad de inducción rápida de anticuerpos neutralizantes. En el contexto de una ola pandémica donde una dosis más alta, pero más reactiva, podría ser más propensa a inducir rápidamente inmunidad protectora, el uso de paracetamol profiláctico parece aumentar la tolerabilidad y reduciría la confusión con los síntomas de COVID-19 que podrían ser causados por síntomas de corta duración relacionados con la vacuna sin comprometer la inmunogenicidad. Mostramos que una dosis única de ChAdOx1 nCoV-19 provoca un aumento de los anticuerpos específicos de espiga en el día 28 y anticuerpos neutralizantes en todos los participantes después de una dosis de refuerzo. Los altos niveles de anticuerpos neutralizantes al inicio observados en un pequeño número de participantes probablemente indican infección asintomática previa, como participantes potenciales con síntomas recientes similares a COVID-19 o con antecedentes de prueba de PCR positiva para SARS-CoV-2 fueron excluidos del estudio. Las personas con títulos altos el día de la vacunación que recibieron ChAdOx1 nCoV-19 fueron estimuladas por la vacunación.

Los anticuerpos neutralizantes dirigidos a diferentes epitopos de la glucoproteína espiga se han asociado con la protección contra COVID-19 en los primeros estudios preclínicos de macaco rhesus. Aunque no se ha establecido un correlato de protección

definido para COVID-19, se han demostrado altos niveles de anticuerpos neutralizantes en individuos convalecientes, con un amplio rango, según lo confirmado en nuestro estudio.^{17,18}

Los anticuerpos capaces de neutralizar el SARS-CoV-2 vivo se indujeron el día 28 con títulos de 51 (PHE MNA₈₀) y 218 (PHE PRNT₈₀) y con títulos de 29 (Marburg VN) o 136 (PHE MNA₈₀) después de una dosis de refuerzo, medida con diferentes ensayos. En un estudio de primates no humanos en el que la infección primaria por SARS-CoV-2 provocó al menos protección a corto plazo contra la reinfección, los títulos de anticuerpos neutralizantes de la magnitud encontrada en nuestro estudio después del refuerzo parecían suficientes para conferir protección utilizando la metodología de ensayo Marburg VN.¹⁹ Los títulos de anticuerpos neutralizantes se incrementaron mediante un régimen de dos dosis, y se está llevando a cabo una investigación adicional de este enfoque. La correlación de los ensayos de neutralización con la cuantificación de IgG indica que, si se confirma, un ELISA estandarizado podría ser suficiente para predecir la protección, en caso de que el anticuerpo neutralizante también sea protector en humanos. Hemos presentado datos de tres ensayos de anticuerpos neutralizantes vivos diferentes y un ensayo de pseudo-neutralización, que muestran una estrecha correlación entre sí pero dan títulos de anticuerpos neutralizantes muy diferentes. Este tema destaca la necesidad urgente de una infraestructura de laboratorio centralizada para permitir un puente entre las fechas de vacunación y acelerar la disponibilidad de múltiples productos para proporcionar la capacidad global para poner fin a la pandemia. Si algún candidato demuestra eficacia,

Es importante destacar que hay datos acumulados que sugieren que las respuestas de células T juegan un papel importante en la mitigación de COVID-19; los individuos que estuvieron expuestos pero asintomáticos desarrollaron una respuesta sólida de células T de memoria sin enfermedad sintomática en ausencia de una respuesta humoral medible.^{20,21} Se sabe que las vacunas con vectores de adenovirus inducen una inmunidad celular fuerte y la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 dio como resultado un marcado aumento en las respuestas de células T efectoras específicas del pico de SARS-CoV-2 tan pronto como el día 7, alcanzando su punto máximo el día 14 y manteniéndose hasta el día 56 como se esperaba con los vectores adenovirales. Sin embargo, no se observó un aumento en las respuestas celulares después de la segunda dosis de ChAdOx1 nCoV-19. Esto es consistente con hallazgos previos sobre vacunas virales administradas como parte de un régimen homólogo de refuerzo primario.¹²

Los casos graves y mortales de COVID-19 afectan desproporcionadamente a las personas mayores. Por lo tanto, es importante que las vacunas desarrolladas para reducir o prevenir COVID-19 sean adecuadas para la administración en grupos de mayor edad. Se ha demostrado la inmunogenicidad de una vacuna vectorizada contra ChAdOx1 contra la influenza en adultos mayores (50-78 años de edad).⁴⁴

Como se informó anteriormente,¹⁰ La inmunidad anti-vector era baja antes de la vacunación en adultos del Reino Unido de 18 a 55 años, sin relación entre la presencia de anticuerpos contra ChAdOx1 y la respuesta inmune al antígeno de la vacuna. Los estudios futuros abordarán el efecto potencial de anti-vector

anticuerpos en el refuerzo homólogo, aunque en el subgrupo informado aquí, que recibió dos vacunas con 28 días de diferencia, hubo una clara evidencia de aumento de la respuesta de anticuerpos a la proteína del pico de SARS-CoV-2. Las limitaciones de este estudio incluyen el corto seguimiento informado hasta la fecha, el pequeño número de participantes en el grupo de refuerzo principal y el diseño de cegamiento simple, aunque el personal que realiza la evaluación clínica y el personal de laboratorio permanecieron cegados. Además, los hallazgos del estudio no son fácilmente generalizables, ya que este es el primer estudio en humanos de voluntarios bastante jóvenes y saludables, la mayoría de los cuales eran blancos. Se requieren más estudios para evaluar la vacuna en varios grupos de población, incluidos los grupos de mayor edad, aquellos con comorbilidades y en poblaciones étnicas y geográficamente diversas. Los participantes reclutados en este estudio serán seguidos durante al menos 1 año y se informarán los resultados adicionales de seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad (además de la eficacia) cuando haya datos disponibles.^{23,25}

En conclusión, ChAdOx1 nCoV-19 fue seguro, tolerado e inmunogénico, mientras que la reactogenicidad se redujo con paracetamol. Una dosis única provocó respuestas humorales y celulares contra el SARS-CoV-2, con una inmunización de refuerzo que aumenta los títulos de anticuerpos neutralizantes. Los resultados preliminares de este primer ensayo clínico en humanos respaldaron la progresión del desarrollo clínico en ensayos en fase 2 y 3 en curso. Los grupos de edad avanzada con comorbilidades, los trabajadores de la salud y aquellos con mayor riesgo de exposición al SARS-CoV-2 están siendo reclutados y evaluados para determinar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de ChAdOx1 nCoV-19 administrado en dosis única o dos dosis. régimen de administración en ensayos adicionales realizados en el Reino Unido y en el extranjero. También evaluaremos la vacuna en niños, una vez que se hayan acumulado suficientes datos de seguridad en estudios de adultos.

Contribuyentes

SCG y AJP concibieron y diseñaron el ensayo y AJP es el investigador principal. AJP, PMF, DJ, HR y MV contribuyeron al protocolo y diseño del estudio. AF, PH, RL, KMP, SNF, BA y AVSH fueron los investigadores principales del sitio de estudio. DB, MB, CD, SBI, SBe, EAC, TL, KJE, ALF, BH, RM y SB-R fueron responsables de las pruebas de laboratorio y el desarrollo del ensayo. PKA, DJ, HR, PMF, AMM, MR y MS contribuyeron a la implementación del estudio. MV realizó el análisis estadístico. CG, ADD y RT fueron responsables de la fabricación de vacunas. TL y SCG fueron responsables del desarrollo de la vacuna. AVSH y SCG desarrollaron el vector ChAdOx1. TL, KJE, MV, SCG, AVSH, PMF y AJP contribuyeron a la preparación del informe. Todos los demás autores contribuyeron a la implementación del estudio y la recopilación de datos.

Declaración de intereses

SCG es cofundador y miembro de la junta de Vaccitech (colaboradores en el desarrollo temprano de esta vacuna candidata) y fue nombrado inventor de un uso que cubre la patente de vacunas vectorizadas con ChAdOx1 y una solicitud de patente que cubre esta vacuna contra el SARS-CoV-2. TL es nombrado inventor de una solicitud de patente que cubre esta vacuna SARS-CoV-2 y consultor de Vaccitech. PMF es consultor de Vaccitech. AJP es presidente del Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI) del Departamento de Salud y Atención Social del Reino Unido, pero no participa en la política

Asesoramiento sobre vacunas contra el coronavirus, y es miembro del Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico de la OMS (SAGE). AVSH es cofundador y consultor de Vaccitech y es nombrado inventor de una patente que cubre el diseño y el uso de vacunas vectorizadas con ChAdOx1. AF es miembro de JCVI, presidente del Grupo de Expertos Técnicos Europeos de Expertos en Inmunización de la OMS. miembro del grupo de trabajo WHO SAGE sobre vacunas COVID-19, y director interino del Instituto Nacional de Investigación en Salud de la Red Local de Investigación Clínica del Oeste de Inglaterra. KMP informa subvenciones del Centro de Investigación Biomédica Imperial de NIHR y Gilead Sciences, y honorarios personales de Sanofi Pasteur, fuera del trabajo presentado. MS informa subvenciones de Janssen, GlaxoSmithKline, Medimmune, Novavax y MCM y subvenciones y apoyo no financiero de Pfizer, fuera del trabajo presentado. CG informa los honorarios personales del Instituto de Vacuna Humana de Duke, fuera del trabajo presentado. ADD informa sobre subvenciones y tarifas personales de AstraZeneca, fuera del trabajo presentado. Además, ADD tiene un proceso de fabricación de patentes para vectores ChAdOx con regalías pagadas a AstraZeneca, y un vector ChAdOx2 patentado con regalías pagadas a AstraZeneca.

Compartir datos

El protocolo de estudio se proporciona en el apéndice (pp. 49-130). Los datos de los participantes individuales estarán disponibles cuando se complete el ensayo, previa solicitud dirigida al autor correspondiente; Después de la aprobación de una propuesta, los datos se pueden compartir a través de una plataforma segura en línea.

Expresiones de gratitud

Este trabajo está financiado por UK Research and Innovation (MC_PC_19055), Engineering and Physical Sciences Research Council (EP / R013756 / 1), Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), National Institute for Health Research (NIHR), NIHR Oxford Biomedical Centro de Investigación, y el Centro Alemán de Investigación de Infecciones (DZIF), sitio asociado Gießen-Marburg-Langen. NIHR Southampton Clinical Research Facility y NIHR Southampton Biomedical Research Center, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust proporcionaron recursos adicionales para la entrega del estudio; el Centro de Investigación Clínica Imperial de NIHR; y NIHR North West London, South London, Wessex y West of England Local Clinical Research Networks y NIHR Oxford Health Biomedical Research Center. PMF recibió fondos del Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brasil (código financiero 001). El desarrollo de los reactivos del SARS-CoV-2 fue parcialmente respaldado por el Centro Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de los EE. UU. Para el contrato de Investigación y Vigilancia de la Influenza HHSN272201400008C. El reactivo de investigación para el ARN del SARS-CoV-2 (NIBSC 20/130) se obtuvo del Instituto Nacional de Estándares y Control Biológicos, Reino Unido. El Departamento de Salud y Atención Social del Reino Unido proporcionó gratuitamente la vacuna de control. Las opiniones expresadas en esta publicación son las del autor (es) y no necesariamente las del NIHR o del Departamento de Salud y Atención Social del Reino Unido. La Universidad de Oxford se ha asociado con AstraZeneca en el desarrollo de vacunas; Los autores agradecen a la alta gerencia de AstraZeneca por facilitar y financiar los ensayos de neutralización de pseudovirus y el ensayo de anticuerpos de Meso Scale incluidos en este artículo. AstraZeneca revisó los datos del estudio y el manuscrito final antes de enviarlos, pero los autores conservaron el control editorial. Los investigadores expresan su gratitud por la contribución de todos los participantes en el ensayo, el asesoramiento invaluable de la Junta Internacional de Monitoreo de Seguridad de Datos (apéndice p 46) y los miembros independientes del Comité Directivo del Ensayo. También reconocemos el apoyo más amplio de los diversos equipos dentro de la Universidad de Oxford, incluida la División de Ciencias Médicas, el Departamento de Medicina y el Departamento de Pediatría de Nuffield, el Consorcio COVID de la Red de Inmunología de Oxford, el Gobierno de Investigación de Ensayos Clínicos, Contratos de investigación, la Dirección de Asuntos Públicos y la Instalación de Biofabricación Clínica, así como la Fundación NHS de los Hospitales de la Universidad de Oxford y la Fundación NHS de Oxford Health y los sitios de prueba (apéndice pp 46-48). Agradecemos la aportación del equipo de producción de proteínas del Instituto Jenner y del equipo del Instituto Pirbright.

Referencias

- 1 OMS. Informe de situación de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) —181. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2020.

- 2 OMS. Proyecto de panorama de las vacunas candidatas COVID-19. 14 de julio de 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidates-vaccines>. (Consultado el 14 de julio de 2020).
- 3 Fidler S, Stöhr W, Pace M, et al. Terapia antirretroviral sola versus terapia antirretroviral con un enfoque de patear y matar, sobre medidas del reservorio de VIH en participantes con infección reciente por VIH (el ensayo RIVER): un ensayo aleatorizado de fase 2. *Lanceta* 2020; **395**: 888-98.
- 4 Hanke T. En busca de respuestas protectoras de células T: un enfoque en el primera generación de vacunas contra el VIH conservadas en la región conservada en ensayos clínicos preventivos y terapéuticos. *Expert Rev Vaccines* 2019; **18**: 1029-101.
- 5 Mothe B, Manzardo C, Sanchez-Bernabeu A, et al. Terapéutico la vacunación refuerza las respuestas de células T hacia regiones conservadas de VIH-1 en individuos tratados temprano (estudio BCN 01). *EClinicalMedicine* 2019; **11**: 65-80.
- 6 Coughlan L, Sridhar S, Payne R, et al. Dosis heteróloga La vacunación con vectores de adenovirus y poxvirus de simio provoca inmunidad celular duradera al virus de la gripe A en adultos sanos. *EBioMedicine* 2018; **29**: 146-54.
- 7 van Doremalen N, Haddock E, Feldmann F, et al. Una dosis única de ChAdOx1 MERS proporciona inmunidad protectora en macacos rhesus. *Sci Adv* 2020; **6**: eaba8399.
- 8 Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, y col. Seguridad e inmunogenicidad. de una vacuna candidata a virus viral del coronavirus para el síndrome respiratorio del Medio Oriente: un ensayo de fase 1 de aumento gradual de la dosis, abierto, no aleatorio, no controlado. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: 816-26. 9 van Doremalen N, y col. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 previene la neumonía por SARS-CoV-2 en macacos rhesus. *BioRxiv* 2020; publicado en línea el 13 de mayo. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195> (preprint).
- 10 Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, et al. Un nuevo chimpancé vector de adenovirus con baja seroprevalencia humana: sistemas mejorados para derivación de vectores e inmunogenicidad comparativa. *Más uno* 2012; **7**: e40385.
- 11 Morris SJ, Turner AV, Green N, Warimwe GM. Escala de laboratorio producción de vacunas vectorizadas con adenovirus deficientes en replicación. *Métodos Mol Biol* 2016; **1349**: 121-35. 12 Bliss CM, Bowyer G, Anagnostou NA, et al. Valoración de novela regímenes de vacunación que usan vacunas virales virales en etapa hepática contra la malaria que codifican ME-TRAP. *Representante de ciencia* 2018; **8**: 3390.
- 13 Folegatti PM, Bellamy D, Roberts R, et al. Seguridad y inmunogenicidad de un nuevo adenovirus de simio recombinante ChAdOx2 como vacuna vectorizada. *Vacunas (Basilea)* 2019; **7**: 40
- 14 Ewer K, Rampling T, Venkatraman N, et al. Un monovalente vacuna contra el ébola de adenovirus de chimpancé potenciada con MVA. *N Engl J Med* 2016; **374**: 1635-1646. 15 Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, et al. Seguridad post licencia vigilancia de la vacuna recombinante contra el zoster (Shingrix) - Estados Unidos, octubre de 2017 a junio de 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; **68**: 91-94. 16 Yu J, Tostanoski LH, Peter L, et al. Protección de la vacuna de ADN contra SARS-CoV-2 en macacos rhesus. *Ciencias* 2020; publicado en línea el 20 de mayo. <https://doi.org/10.1126/science.abc6284>. 17 Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. Anticuerpo convergente respuestas al SARS-CoV-2 en individuos convalecientes. *Naturaleza* 2020; publicado en línea el 18 de junio. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>. 18 Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Respuestas de anticuerpos neutralizantes a SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados y convalecientes con COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; publicado en línea el 4 de junio. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa721>.
- 19 Deng W, Bao L, Liu J, et al. Exposición primaria al SARS-CoV-2 protege contra la reinfección en macacos rhesus. *Ciencias* 2020; publicado en línea el 2 de julio. DOI: 10.1126/science.abc5343. 20 Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Objetivos de las respuestas de células T al coronavirus SARS-CoV-2 en humanos con enfermedad de COVID-19 e individuos no expuestos. *Célula* 2020; **181**: 1489-501.e15. 21 Sekine T, Pérez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Célula T robusta inmunidad en individuos convalecientes con COVID-19 asintomático o leve. *BioRxiv* 2020; publicado en línea el 29 de junio. <https://doi.org/10.1101/2020.06.29.174888> (preimpresión).
- 22 Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, y col. Fenotipo y cinética de las células T específicas de SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 con síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Sci Immunol* 2020; **5**: eabd2071.

23 Bolles M, Deming D, Long K, et al. Una aguda aguda doblemente inactivada la vacuna contra el coronavirus del síndrome respiratorio proporciona protección incompleta en ratones e induce una respuesta pulmonar proinflamatoria eosinofílica aumentada en el momento del desafío. *J Virol* 2011; **85**: 12201–15.

24 Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. La IgG anti-picos causa pulmón agudo severo lesión al sesgar las respuestas de los macrófagos durante la infección aguda por SARS-CoV. *JCI Insight* 2019; **4**: 123158.

25 Weingartl H, Czub M, Czub S, y col. Vacunación con modificado virus vaccinia La vacuna recombinante basada en Ankara contra el síndrome respiratorio agudo severo se asocia con hepatitis aumentada en hurones. *J Virol* 2004; **78**: 12672–76.