

SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY OF A RECOMBINANT ADENOVIRUS TYPE-5 VECTORED COVID-19 VACCINE:

A DOSE-ESCALATION, OPEN-LABEL, NON-RANDOMISED, FIRST-IN-HUMAN TRIAL

Feng-Cai Zhu*, Yu-Hua Li*, Xu-Hua Guan, Li-Hua Hou, Wen-Juan Wang, Jing-Xin Li, Shi-Po Wu, Bu-Sen Wang, Zhao Wang, Lei Wang, Si-Yue Jia, Hu-Dachuan Jiang, Ling Wang, Tao Jiang, Yi Hu, Jin-Bo Gou, Sha-Bei Xu, Jun-Jie Xu, Xue-Wen Wang, Wei Wang, Wei Chen

The Lancet, 2020

[https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736\(20\)2931208-3](https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736(20)2931208-3)



Lancet 2020 Zhu et al

Background: A vaccine to protect against COVID-19 is urgently needed. We aimed to assess the safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 (Ad5) vectored COVID-19 vaccine expressing the spike glycoprotein of a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) strain.

Methods: We did a dose-escalation, single-centre, open-label, non-randomised, phase 1 trial of an Ad5 vectored COVID-19 vaccine in Wuhan, China. Healthy adults aged between 18 and 60 years were sequentially enrolled and allocated to one of three dose groups (5×10^9 , 1×10^{11} , and 1.5×10^{11} viral particles) to receive an intramuscular injection of vaccine. The primary outcome was adverse events in the 7 days post-vaccination. Safety was assessed over 28 days post-vaccination. Specific antibodies were measured with ELISA, and the neutralising antibody responses induced by vaccination were detected with SARS-CoV-2 virus neutralisation and pseudovirus neutralisation tests. T-cell responses were assessed by enzyme-linked immunospot and flow-cytometry assays. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT04313127.

Findings: Between March 16 and March 27, 2020, we screened 195 individuals for eligibility. Of them, 108 participants (51% male, 49% female; mean age 36.3 years) were recruited and received the low dose ($n=36$), middle dose ($n=36$), or high dose ($n=36$) of the vaccine. All enrolled participants were included in the analysis. At least one adverse reaction within the first 7 days after the vaccination was reported in 30 (83%) participants in the low dose group, 30 (83%) participants in the middle dose group, and 27 (75%) participants in the high dose group. The most common injection site adverse reaction was pain, which was reported in 58 (54%) vaccine recipients, and the most commonly reported systematic adverse reactions were fever (50 [46%]), fatigue (47 [44%]), headache (42 [39%]), and muscle pain (18 [17%]). Most adverse reactions that were reported in all dose groups were mild or moderate in severity. No serious adverse event was noted within 28 days post-vaccination. ELISA antibodies and neutralising antibodies increased significantly at day 14, and peaked 28 days post-vaccination. Specific T-cell response peaked at day 14 post-vaccination.

Interpretation The Ad5 vectored COVID-19 vaccine is tolerable and immunogenic at 28 days post-vaccination. Humoral responses against SARS-CoV-2 peaked at day 28 post-vaccination in healthy adults, and rapid specific T-cell responses were noted from day 14 post-vaccination. Our findings suggest that the Ad5 vectored COVID-19 vaccine warrants further investigation.

Comentario

Ante la situación actual de pandemia provocada por SARS-CoV-2, las únicas medidas adoptadas que han resultado eficaces en la disminución de la propagación de la enfermedad han sido el aislamiento, las medidas higiénicas, las barreras protectoras y el distanciamiento social. Por tanto, y, sumado a la ausencia de tratamientos claramente definidos, existe una necesidad perentoria, como nunca antes había ocurrido, de desarrollar y distribuir una vacuna lo suficientemente segura y efectiva para proteger potencialmente a toda la comunidad internacional de la morbilidad y mortalidad provocada por COVID-19.

Desde que aparecieron los primeros casos, varios grupos han iniciado la búsqueda de vacunas con distintas estrategias. En este artículo se comunican los resultados en cuanto a efectos adversos, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna recombinante vehiculizada por un adenovirus tipo 5, que expresa la glicoproteína de la spike o espiga que rodea al SARS-CoV-2. Los participantes se dividen en tres grupos, a los que se les administra una dosis única de una concentración baja, media o alta de partículas virales. La mayoría de los efectos adversos locales (dolor en el lugar de la inyección) o sistémicos (fiebre, cefalea, fatiga), comprobados a los 7 días, fueron leves o moderados y similares con las tres dosis, aunque en el grupo de dosis alta se observó más incidencia de fiebre alta, fatiga, dolor muscular y disnea severa, atribuidas a la viremia causada por el vector adenovirus 5, y que en todos los casos se autolimitaron. Todas las dosis han sido inmunogénicas, induciendo respuesta humoral a los 28 días y celular mediada por células T a los 14, mayor con la dosis alta. Estos resultados prometedores sirven de base para iniciar un ensayo fase 2 que proporcionará más información sobre su seguridad y la inmunogenicidad. Existen otros tipos de vacunas, basadas en mRNA, en DNA, con virus atenuados, con otros vectores en desarrollo en fases relativamente avanzadas cuyos resultados estarán disponibles a corto plazo.

La utilidad de una vacuna se valora por la capacidad de protección frente a la infección, de finida por seroconversión o, si esto no es posible por la modificación de la replicación viral o la prevención de enfermedad clínicamente sintomática o bien la disminución de la gravedad de la enfermedad que requiera hospitalización o ingreso en cuidados intensivos. El primer objetivo lo consigue la vacuna en estudio, pero quedan interrogantes por dilucidar como la duración de la protección. De datos extraídos infecciones producidas por coronavirus, como SARS, MERS y también de pacientes con COVID-19, el aumento de anticuerpos específicos iba seguido de una disminución progresiva tras la recuperación del paciente, pero se espera que los linfocitos T puedan tener un papel esencial en el mantenimiento de la inmunidad. Por tanto, al igual que con la infección adquirida naturalmente, se desconoce la duración potencial de la inmunidad; del mismo modo, no se sabe si las vacunas monodosis conferirán inmunidad. También se desconoce el antígeno ideal, si se utiliza la glicoproteína de las spikes o bien es más útil el dominio de unión al receptor (RBD). Aunque se han observado mutaciones en el genoma del virus durante la epidemia, hasta el momento no parece que la proteína de los spikes sufra alteraciones importantes, lo que puede permitir que las vacunas diseñadas puedan ser eficaces contra las cepas circulantes durante un periodo, como mínimo, de hasta un año.

Un alto grado de seguridad es un objetivo principal para cualquier vacuna que va a ser ampliamente utilizada en individuos sanos, y existe un riesgo teórico de que la vacunación pueda hacer que la enfermedad pulmonar por SARS-CoV-2 sea más grave, ya sea directamente o como resultado de una acción dependiente de los anticuerpos. Por tanto, las pruebas en modelo animal adecuado y un riguroso control de seguridad en los ensayos serán fundamentales.

Además, se requiere una vigilancia adecuada del efecto de la vacuna sobre inmunidad y la gravedad de la enfermedad en diferentes poblaciones y entornos geográficos. Es necesario estudiar los efectos en las poblaciones más vulnerables al virus y con riesgo de desarrollar enfermedad más grave (ancianos o con patología comitante), conocer si tienen capacidad de desarrollar inmunidad y la gravedad de la enfermedad si la desarrollan.