

Sanofi y GSK acuerdan con el Gobierno del Reino Unido suministrar hasta 60 millones de dosis de vacuna frente a la COVID-19

30/07/2020

El gobierno del Reino Unido ha llegado a un acuerdo con Sanofi y GSK para el suministro de hasta 60 millones de dosis de vacuna para la COVID-19. La vacuna candidata, de la que [ya se habló hace semanas en nuestra web](#), está siendo desarrollada por Sanofi en asociación con GSK, y se basa en la plataforma de producción de proteínas recombinantes utilizada por Sanofi para vacunas antígrípales y en la tecnología adyuvante pandémica elaborada por GSK.

En este caso, Sanofi lidera el desarrollo clínico y el registro de la vacuna, de la que se espera que la fase I/II de su ensayo clínico comience en septiembre, seguido de un estudio de fase III para final de 2020. Si los datos son positivos, se espera que podría lograrse su aprobación regulatoria para la primera mitad de 2021. Paralelamente, Sanofi y GSK están ampliando la fabricación del antígeno y adyuvante incluidos en la vacuna, con el propósito de poder producir hasta mil millones de dosis de vacuna por año.

En palabras de Kate Bingham, presidenta del Grupo de Trabajo sobre Vacunas del gobierno del Reino Unido, “*la diversidad de tipos de vacunas es importante porque aún se desconoce cuál de ellos, si es que hay alguno, demostrará generar una respuesta segura y protectora frente a la COVID-19; si bien este acuerdo es una muy buena noticia, no debemos ser complacientes ni demasiado optimistas* ”.

Además de esta vacuna basada en proteínas recombinantes en colaboración con GSK, Sanofi también se encuentra desarrollando una vacuna de mRNA en asociación con Translate Bio, de la que confía que el estudio de la fase I comience a fines de año y, si los datos son positivos, una aprobación lo antes posible en la segunda mitad de 2021. Translate Bio ha establecido la capacidad de fabricación de mRNA, de la que Sanofi espera poder tener una capacidad de suministro anual de 90 a 360 millones de dosis.

La vacuna de mARN de Moderna y la posible inmunidad esterilizante en primates no humanos

30/07/2020

En la edición on-line de *The New England Journal of Medicine* se publican los resultados en primates no humanos de la vacuna de ARN mensajero, mRNA-1273, que vehiculiza la proteína S2-P en su conformación de prefusión, de la farmacéutica norteamericana *Moderna, Inc.* para estudiar la inmunogenicidad, la presencia de virus SARS-CoV-2 en lavado broncoalveolar (BLA) y en fosas nasales, la histopatología de la vía aérea tras un *challenge* con virus salvaje y la serología y expresión de las citoquinas intracelulares.

Para ello, se seleccionaron 24 macacos Rhesus de ambos sexos y

de tres a seis años de edad estratificados en grupos de tres, de los que dos grupos recibieron dos dosis de la vacuna (0 y 4 semanas) a dosis intramuscular de 10 o 100 microgramos; los monos del tercer grupo recibieron placebo. A la semana ocho (cuatro después de la segunda dosis), a todos ellos se les hizo un *challenge* de 7.6×10^5 unidades formadoras de placas por vía intratraqueal e intranasal.

Las concentraciones de los anticuerpos neutralizantes medidos por técnica de pseudovirus y de virus vivos SARS-CoV-2 aumentaron tras la segunda dosis y con niveles dosis dependiente, al igual que los anticuerpos IgG ELISA frente al receptor *binding domain* y los anticuerpos frente al dominio N de la parte S1 de la *spike*. En cuanto a las respuestas de las células T, se constataron respuestas Th1 con secreción de interferón- γ , interleuquina-2 y 21 (producida por los CD4T helper foliculares) y factor de necrosis tumoral- α a las cuatro semanas tras la segunda dosis de 100 microgramos.

Respecto al *challenge* con virus salvaje tanto en vías respiratorias altas como bajas -que intentaba medir la eficacia protectora de la vacuna- solo uno de ocho macacos de ambos grupos vacunales, a los dos días tras la inoculación, tenían ARN subgenómico en fluido broncoalveolar frente a los ocho positivos que recibieron placebo. También a las 48 horas, en ninguno de los ocho que recibieron la dosis alta de virus se detectó virus en muestras nasales, en comparación con cinco de los ocho y seis de los ocho que recibieron la dosis de 10 microgramos o el placebo. Al cuarto día, solo uno de los del grupo de 100 microgramos tenían niveles bajos de ARN subgenómico en nariz. El pico de niveles entre el día 2 y el 7 tras el *challenge* fueron significativamente menores en los de 100 y en los de 10, respectivamente, en relación al grupo control, en lavado broncoalveolar y en fosas nasales. Además, resultó muy limitada la inducción de citoquinas inflamatorias a los 2 y 4 días en el BAL, lo que sugiere un rápido control del virus, suficiente como para limitar la innata activación

inmune.

En un intento de evaluar los potenciales correlatos inmunes de protección clínica, los autores hallaron un aumento dosis-dependiente de la IgG específica frente a S en el BAL en relación a los animales del control. La respuesta de IgA específica frente a *spike* fue inferior, pero aumentada, en los de 100 microgramos. A las dos semanas tras la provocación, la IgG sérica frente a S y N (nucleoproteína) aumentó en el grupo control, **mientras que en los vacunados permanecieron estables, lo que se interpretó como que no existía respuesta anamnésica.**

En el capítulo de discusión-conclusiones, los autores destacan los aspectos siguientes:

- Prevención precoz de replicación vírica en la vía respiratoria alta y baja tras un inóculo alto de virus, lo que podría tener importantes repercusiones en la enfermedad y en la transmisión del SARS-CoV-2.
- La vacuna induce respuestas robustas de anticuerpos neutralizantes, estando pendientes los estudios de seguimiento a un año. Esta potente respuesta pudiera deberse a la estabilización de la proteína S en su conformación de prefusión, tal como se ha hecho con las vacunas frente a virus respiratorio sincitial, parainfluenza, virus Nipah, MERS-CoV y VIH, a lo que se añadiría la formulación, purificación y entrega del ARN mensajero.
- No se han podido, en este estudio, determinar los correlatos inmunes de protección, aunque la potencia de los anticuerpos neutralizantes se correlacionó negativamente con la carga vírica en la nariz. A la vista de la rápida resolución de la replicación vírica (24 a 48 horas) tras el *challenge* y a la detección de anticuerpos en los fluidos del BAL, postulan los investigadores que éstos son el mecanismo primario de protección vacunal.
- La vacuna mARN1273 induce respuestas Th1, sin respuestas

Th2, y no se observaron cambios histopatológicos en pulmones a la semana del *challenge* que pudieran sugerir la aparición de un cuadro de VAERD (*Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease*).

– Se desconoce si el modelo de la vacuna en primates no humanos puede informar sobre el desarrollo clínico en humanos.

Traducido y adaptado por José A. Navarro-Alonso M.D.

Pediatra. Comité Editorial A.E.V.

janavarroalonso@gmail.com

Prohibida la reproducción total o parcial de esta información sin citar su fuente

La varicela en inmigrantes a países con vacunación sistemática. Vacunación a la llegada al país de acogida

30/07/2020

Un artículo aparecido en *The Lancet Infectious Diseases* analiza la epidemiología de la varicela en Quebec entre 1996 y 2014, que dispone de vacunación sistemática en niños desde 2006. Excluyendo a personas de Australia, Nueva Zelanda, los

Estados Unidos de América y de los países de Europa Occidental, el 5.8% de los casos se dieron en inmigrantes, especialmente en los menores de cincuenta años procedentes de países latinoamericanos y del Caribe en los dos años posteriores a su llegada a Quebec.

Proponen sus autores, a la vista de los datos, que se priorice un programa de vacunación de varicela para los inmigrantes inmediatamente después de su llegada. Un “comment” acompañante incide en la generación de inmunidad comunitaria tanto en inmigrantes como en nativos, en todos los grupos y en todas las edades, debido a la implantación de la vacunación universal en 2006.

La diferente epidemiología de la varicela entre países occidentales fríos y países cálidos y húmedos reside en la distinta dinámica de transmisión entre ambos -menos eficiente- y en la ausencia de programas de vacunación en la mayoría de esos países, lo que hace que la edad media de padecimiento sean los 10-15 años mientras que es de 5 años en los países occidentales.