
Comunicat sobre la tercera dosi de les vacunes COVID-19 (16/09/2021)

Grup Col·laboratiu Multidisciplinari per al Seguiment Científic de la COVID-19 (GCMSC):

Julià Blanco, Adelaida Sarukhan, Quique Bassat, Magda Campins, Robert Guerri, Carles Brotons, Juana Díez, Mireia Sans, Josep M Miró, Silvia de Sanjosé.

Amb el suport d'Antoni Plasència i Josep M. Antó.

Vacunes COVID-19: Ens cal una dosi de reforç en aquest moment?

Una pregunta clau sobre les vacunes COVID-19 és la **durada de la protecció que confereixen**, principalment contra la malaltia, però també contra les infeccions. Darrerament s'ha plantejat la possibilitat que a la població general li calgui una **dosi de reforç** en un futur proper, particularment en el context de la variant delta, més transmissible. Tanmateix, aquesta noció no està del tot basada en l'evidència científica ara per ara. La **variant delta** ha magnificat la natura no esterilitzant de les vacunes COVID-19, revelant-ne un comportament dicotòmic, és a dir, una efectivitat decreixent contra la infecció per SARS-CoV-2 però una efectivitat alta i sostinguda contra la malaltia greu i la mort.

Què diu l'evidència científica?

- **La immunitat davant del SARS-CoV-2 és sòlida i, probablement, de llarga durada**

Una quantitat creixent d'estudis mostra que **tant la immunitat natural com la induïda per la vacuna contra el SARS-CoV-2 són sòlides** i, en ambdós casos, la memòria immunològica probablement durarà alguns anys.

D'entrada, s'han detectat **anticossos neutralitzants específics d'Spike** entre 7 i 15 mesos després de la infecció en la majoria de les persones recuperades per COVID-19 (> 90%) [1] [2]. A més, els anticossos són només una part de la resposta immunitària: mentre que s'espera que els anticossos disminueixin amb el temps, les **cèl·lules B i T de memòria** són clau per garantir una immunitat de llarga durada. En aquest sentit, estudis recents mostren resultats encoratjadors. Es va detectar la presència de cèl·lules plasmàtiques (responsables de la secreció d'anticossos d'unió a Spike) de llarga vida a la medul·la òssia de pacients convalescents 7-8 mesos després de la infecció [3], el que suggereix una resposta immunitària humoral de llarga durada fins i tot en aquells

pacients que van experimentar símptomes lleus. De manera similar, les cèl·lules T de memòria, responsables de destruir les cèl·lules infectades, també són detectables durant almenys 8-9 mesos després de la infecció [4].

En **persones vacunades**, seguides durant períodes més curts, les biòpsies de ganglis limfàtics de persones que van rebre vacunes d'ARNm mostren centres germinals actius (llocs on les cèl·lules B productores d'anticossos s'entrenen per reconèixer la proteïna Spike) fins a 15 setmanes després de rebre la segona dosi de vacuna [5]. Aquestes troballes són indicatives d'una **resposta robusta que produirà un gran nombre de cèl·lules B de memòria de llarga durada**, malgrat la disminució documentada en els nivells d'anticossos [6]. Així mateix, s'ha observat una bona inducció de respostes de les cèl·lules T després de la immunització amb vacunes basades en ARN i adenovirus [7].

A més, nombrosos estudis mostren que les **persones vacunades que es van recuperar prèviament de COVID-19 tenen títols d'anticossos significativament més alts** que aquelles completament vacunades sense infecció prèvia i, per tant, aquestes persones podrien estar protegides per un període encara més llarg [7]. Molts grups estan tractant d'identificar correlats de la protecció de la vacuna, la qual cosa seria molt útil per avaluar si una tercera dosi és necessària, i quan [8] [9].

- **Per a la població general, les vacunes continuen sent eficaces contra les variants que circulen actualment**

Diversos estudis duts a terme als laboratoris assenyalen una disminució en la capacitat dels sèrums de persones vacunades per neutralitzar algunes de les variants de preocupació que circulen actualment. Cal destacar que la **variant beta (B1.351)** mostra el major potencial d'escapada immunitària, tant al laboratori (fins a una reducció de 10 vegades dels títols neutralitzants) com en la vida real (reducció considerable de l'eficàcia davant d'infeccions simptomàtiques). Tanmateix, totes les vacunes aprovades actualment als Estats Units i/o Europa continuen sent altament efectives per protegir contra la hospitalització per COVID-19, l'admissió a l'UCI i la mort, independentment de la variant. La **variant beta (B1617.2)**, que ha esdevingut dominant a Europa i molts altres països del món per la seva alta transmissibilitat, no n'és una excepció.

Des del punt de vista epidemiològic, el nombre de reinfeccions en pacients recuperats de COVID-19 i el nombre d'**infeccions en persones completament vacunades continua sent baix**. Fins i tot a àrees on la variant delta ha esdevingut predominant, la majoria de les infeccions i hospitalitzacions s'observen en persones no completament vacunades [10].

Estudis en laboratori [11], així com dades epidemiològiques d'Anglaterra [12], mostren clarament que, mentre que una dosi de les vacunes de Pfizer o AstraZeneca protegeix menys eficaçment de la variant delta en comparació amb l'alfa, dues dosis continuen protegint contra la infecció simptomàtica (al voltant del 88 % per a la vacuna de Pfizer i el 67% per a la vacuna d'AstraZeneca) i molt eficaçment contra la malaltia greu o mort (més del 90% per ambdues). Això subratlla la importància de la pauta completa de vacunació per aconseguir una bona protecció contra la variant delta.

Hi ha evidència sòlida que indica que l'elevada **protecció de les vacunes contra la COVID-19 greu es manté**, tot i una reducció en la protecció contra la infecció. S'han generat dades molt consistents a diferents països (Bahrain, Qatar, Israel i Estats Units), amb diferents vacunes (basades en ARN o en adenovirus) i en diferents moments des de la vacunació (fins a 6 mesos). És important destacar que el nivell de protecció contra la COVID-19 greu és majoritàriament independent de la variant infecciosa del SARS-CoV-2 i assoleix més del 90 % fins i tot sis mesos després de la vacunació [13-15]. Tanmateix, **l'efectivitat de les vacunes contra infeccions simptomàtiques per delta descendeix** al 88 % i el 67 % per a les vacunes de Pfizer/BioNTech i AstraZeneca/Oxford respectivament, segons dades d'Anglaterra (2) i al 66 % segons un estudi en personal sanitari vacunat amb vacunes d'ARNm [16]. Un estudi nacional a Israel també assenyala una menor eficàcia de la vacuna Pfizer / BioNTech contra infeccions asimptomàtiques i simptomàtiques per SARS-CoV-2 [17]. Però encara està en discussió la contribució exacta de la immunitat minvant, les noves variants virals, les mesures no farmacològiques i la circulació del virus a nivell de població a aquestes observacions.

Finalment, malgrat que s'ha demostrat que les dosis de reforç produeixen un augment transitori dels anticossos neutralitzants sistèmics i, per tant, poden protegir millor contra les infeccions per delta, aquest efecte podria ser de curta durada, amb un impacte mínim en la memòria del compartiment de les cèl·lules B i T [7].

- **Les persones grans poden necessitar una dosi de reforç aquest hivern**

Encara hi ha **dades limitades sobre la durada de la protecció mediada per la vacuna en la població d'edat avançada** i, fins ara, no s'han publicat estudis d'efectivitat de la vacuna amb la variant delta a residències. No obstant això, s'ha observat que les **persones de més de 80 anys** immunitzades amb vacunes d'ARNm mostren una hipermutació somàtica reduïda de les cèl·lules B, menor resposta de les cèl·lules T, i títols de neutralització més baixos que els participants més joves [18]. A més, un estudi encara no publicat amb **persones que viuen a residències a Catalunya**, mostra menors respostes neutralitzants després de la vacunació, tret en aquelles persones que havien passat la infecció.

Queda per veure si això es tradueix en una reducció de l'eficàcia de la vacuna contra la COVID-19 greu o la mort, però un estudi va trobar que el **risc d'infecció per SARS-CoV-2 després de la vacunació sembla ser superior en les persones gran fràgils** [13] amb una reducció de la protecció contra malalties greus amb el temps [17]. És important destacar que un estudi recent dut a terme als Estats Units mostra que entre els pocs pacients completament vacunats ingressats a l'hospital amb COVID-19 greu (14 d'un total de 969 pacients), l'edat mitjana va ser de 80,5 anys [19].

Per tant, és probable que a aquesta població li calguin mesures per reforçar la seva resposta immunitària en un futur proper, i una alternativa seria oferir una **dosi de reforç a les persones d'edat avançada amb salut fràgil** durant la campanya de vacunació contra la grip el proper hivern. La **falta de dades ara per ara no permet definir una prioritització clara per edat o fragilitat en la població més gran**. Caldrà vigilar de prop la freqüència i la gravetat de les infeccions en persones grans

vacunades per determinar si es deu a la pèrdua d'immunitat o a la propagació de variants virals amb més capacitat d'evadir el sistema immunitari. A Catalunya, per exemple, s'està monitorant de prop les poblacions més vulnerables (incloses les persones grans que viuen a residències) mitjançant proves de PCR setmanals per identificar i estudiar els casos d'infecció.

- **Alguns grups de pacients immunodeprimits necessiten una tercera dosi per assolir nivells protectors**

En contrast amb l'alt nivell de protecció assolit en la població general, hi ha certs grups de persones que, a causa d'un sistema immunitari compromès, poden requerir esquemes específics amb dosis addicionals de vacunes contra el SARS-CoV-2. Aquesta situació recorda a la d'altres vacunes com la de l'hepatitis B o del pneumococ, entre d'altres, que s'administren amb règims específics en persones immunodeprimides [20].

En aquestes persones, les dosis estàndard de vacuna, incloses les vacunes COVID-19, no aconsegueixen induir un títol adequat d'anticossos o respostes de cèl·lules T, i una dosi addicional pot augmentar-les [21]. Aquestes **persones immunodeprimides** inclouen, però no es limiten a, pacients amb trasplantaments d'òrgans sòlids, neoplàsies tractades, en hemodiàlisi, i amb infecció avançada per VIH i no virològicament suprimits. En conjunt, representen al voltant del **0,5 % de la població de Catalunya** (unes 40.000 persones). En canvi, la vacunació amb dues dosis estàndard de vacuna sembla ser suficient en pacients que han rebut trasplantaments de cèl·lules mare [22] o persones immunocompetents tractades amb VIH [23].

- **Altres grups específics addicionals**

Altres grups específics poden requerir un seguiment específic per la seva major exposició al virus. En el cas particular del **personal sanitari**, les dades més recents indiquen una major incidència d'infeccions sis mesos després de la vacunació, coincidint amb l'aparició de la variant delta i una possible pèrdua d'immunitat [16]. Tanmateix, els casos notificats van ser lleus i sense infeccions secundàries, tot i que un percentatge no menyspreable de casos (el 19 %) va reportar símptomes persistents [24].

Probablement aquesta situació sigui similar al nostre país. Tanmateix, encara no es disposa de dades definitives sobre els estudis de seguiment que s'estan portant a terme als diferents hospitals de Catalunya. Aquestes dades seran clau per definir l'impacte potencial d'errors vacunals al nostre sistema de salut, tant per a la força laboral com per les i els pacients.

L'eficàcia de les vacunes COVID-19 s'ha provat en dones embarassades, amb taxes de protecció comparables a les de la població general [25]. Per tant, les dades actuals no donen suport a canvis en el programa de vacunació en aquesta població.

- **Tipus de vacunes per a les dosis de reforç**

L'estratègia de vacunació a Catalunya, i a la majoria dels països europeus, ha estat diferent pel que fa al tipus de vacuna i als intervals entre dosis segons els grups d'edat. Tot i així, els residents de llars de gent gran immunodeprimits i el personal de salut van

ser vacunats sobretot amb vacunes basades en ARNm. Les persones d'entre 60 i 69 anys van rebre AstraZeneca/Oxford, i algunes persones menors de 60 anys van rebre un règim heteròleg d'AstraZeneca/Oxford seguit de Pfizer/BioNTech. A més, la vacuna monodosi de Janssen també es va administrar a poblacions específiques, tot i que el nombre de persones que han rebut aquesta vacuna a Catalunya és baix (341.000 persones).

Amb la gamma actual de vacunes aprovades, s'haurien de preferir les mateixes **vacunes basades en ARNm com a dosis de reforç** en persones prèviament vacunades amb vacunes d'ARNm, ja que les dades actuals mostren un perfil de seguretat comparable al de la segona dosi [26]. L'administració repetida de **vacunes basades en adenovirus** pot ser més complexa, i les dades actuals mostren un bon perfil de seguretat i immunogenicitat per a les combinacions heteròlogues [27,28], la qual cosa suggereix que Pfizer/BioNTech seria la millor opció per a persones prèviament vacunades amb AstraZeneca o règims heteròlegs. No es disposa de dades per a **persones vacunades amb Janssen**, encara que s'estan duent a terme estudis sobre les dosis de reforç d'aquesta vacuna. De fet, calen amb urgència assajos clínics ben dissenyats per suplir la falta general d'informació i ampliar les opcions clíniques per a la vacunació de reforç.

Per acabar, poden obrir-se escenaris alternatius per a les dosis de reforç en un futur proper si s'aproven els prototips de vacunes basades en les noves variants del SARS-CoV-2. Moderna i Pfizer/BioNTech estan provant vacunes d'ARNm adaptades a les variants en assajos clínics de fase I. Altres plataformes de vacuna basades en proteïnes recombinants també estan explorant el panorama de variants, com la vacuna candidata HIPRA basada en el RBD de les variants alfa i beta, que també ha iniciat assajos clínics de la fase I. Si bé aquestes són probablement les millors opcions per a les dosis de reforç, el calendari per a l'aprovació continua sense estar clar.

Conclusions

- Des d'un punt de vista immunològic, tots els estudis fins ara indiquen que **dues dosis de les vacunes d'ARNm o ChAd induiran memòria immunològica i protecció de llarga durada contra la COVID-19 greu** en la població general.
- Les infeccions en persones vacunades són més comunes amb la **variant delta** (a causa de la seva alta infecciositat), però totes les dades indiquen que la gran majoria d'aquestes **infeccions són asimptomàtiques o lleus**. Totes les **vacunes aprovades per l'EMA són altament efectives** per protegir contra l'hospitalització, l'admissió en l'UCI i la mort per delta o d'altres variants de preocupació.
- Des d'un punt de vista epidemiològic, la menor eficàcia contra la infecció de les vacunes actuals en el context de variants virals emergents implica que encara **es requereixen mesures no farmacològiques addicionals** per controlar la propagació viral.
- La pèrdua gradual de l'eficàcia de la vacuna contra la COVID-19 greu en **persones fràgils i grans** requereix especial atenció. Una **dosi de reforç sembla ser l'estratègia més fàcil per augmentar la protecció** en persones que viuen a residències i en la població gran en general, amb un llindar d'edat per definir.

- A certs **pacients immunodeprimits els cal un règim de vacunació especial** (inclosa una pauta de tres dosis) per assolir títols d'anticossos comparables als observats després de dues dosis en la població general.
- Caldrà un **seguiment de prop per** determinar si **grups específics**, com ara el personal de salut, necessitaran una dosi de reforç i quan.
- Les dades actuals indiquen que les **vacunes basades en ARNm són candidates ideals per a dosis addicionals**, tant en termes de seguretat com d'immunogenicitat, independentement del règim de primovacunació.
- **L'estratègia més eficaç per fer front a les noves variants virals és augmentar la cobertura de la vacuna a nivell nacional** en lloc de proporcionar dosis de reforç a la població ja vacunada.
- Per reduir l'aparició de noves variants virals i les desigualtats en l'accés a les vacunes, **és urgent assignar les dosis de vacunes existents per protegir els més vulnerables als països amb escàs accés a les vacunes** com més aviat millor.
- En aquest moment, **no hi ha evidència clínica o epidemiològica que sostingui la necessitat d'una dosi de reforç en un futur proper per a la població general.**

Bibliografia

1. Ortega, N.; Ribes, M.; Vidal, M.; Rubio, R.; Aguilar, R.; Williams, S.; Barrios, D.; Alonso, S.; Hernández-Luis, P.; Mitchell, R.A.; et al. Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. *Nat. Commun.* 2021, *12*, 4740, doi:10.1038/s41467-021-24979-9.
2. Pradenas, E.; Trinité, B.; Urrea, V.; Marfil, S.; Tarrés-Freixas, F.; Ortiz, R.; Rovirosa, C.; Rodon, J.; Vergara-alert, J.; Segalés, J.; et al. Clinical course impacts early kinetics and long-term magnitude and amplitude of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies beyond one year after infection. *MedRxiv* 2021, doi:10.1101/2021.08.12.21261921.
3. Turner, J.S.; Kim, W.; Kalaidina, E.; Goss, C.W.; Rauseo, A.M.; Schmitz, A.J.; Hansen, L.; Haile, A.; Klebert, M.K.; Pusic, I.; et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 2021, doi:10.1038/s41586-021-03647-4.
4. Dan, J.M.; Mateus, J.; Kato, Y.; Hastie, K.M.; Yu, E.D.; Faliti, C.E.; Grifoni, A.; Ramirez, S.I.; Haupt, S.; Frazier, A.; et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science (80-.)*. 2021, *371*, doi:10.1126/science.abf4063.
5. Turner, J.S.; O'Halloran, J.A.; Kalaidina, E.; Kim, W.; Schmitz, A.J.; Zhou, J.Q.; Lei, T.; Thapa, M.; Chen, R.E.; Case, J.B.; et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature* 2021, *596*, 109–113, doi:10.1038/s41586-021-03738-2.
6. Israel, A.; Shenhar, Y.; Green, I.; Merzon, E.; Golan-Cohen, A.; Schäffer, A.A.; Ruppin, E.; Vinker, S.; Magen, E. Large-scale study of antibody titer decay following BNT162b2 mRNA vaccine or SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2021,

- 2021.08.19.21262111.
7. Goel, R.R.; Painter, M.M.; Apostolidis, S.A.; Mathew, D.; Meng, W.; Rosenfeld, A.M.; Lundgreen, K.A.; Reynaldi, A.; Houry, D.S.; Pattekar, A.; et al. mRNA Vaccination Induces Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 with Continued Evolution to Variants of Concern. *bioRxiv* 2021, 2021.08.23.457229.
 8. Krammer, F. A correlate of protection for SARS-CoV-2 vaccines is urgently needed. *Nat. Med.* 2021, 27, 1147–1148, doi:10.1038/s41591-021-01432-4.
 9. Swanson, P.; Padilla, M.; Hoyland, W.; McGlinchey, K.; Fields, P.A.; Bibi, S.; Faust, S.N.; McDermott, A.; Lambe, T.; Pollard, A.J.; et al. T-cell mediated immunity after AZD1222 vaccination: A polyfunctional spike-specific Th1 response with a diverse TCR repertoire. *medRxiv* 2020, 6, 1–13, doi:10.1101/2021.06.17.21259027.
 10. Fowlkes, A.; Gaglani, M.; Groover, K.; Thiese, M.S.; Tyner, H.; Ellingson, K. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021, 70, 2–4, doi:10.15585/mmwr.mm7034e4.
 11. Planas, D.; Veyer, D.; Baidaliuk, A.; Staropoli, I.; Guivel-Benhassine, F.; Rajah, M.M.; Planchais, C.; Porrot, F.; Robillard, N.; Puech, J.; et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 2021, 596, 276–280, doi:10.1038/s41586-021-03777-9.
 12. Lopez Bernal, J.; Andrews, N.; Gower, C.; Gallagher, E.; Simmons, R.; Thelwall, S.; Stowe, J.; Tessier, E.; Groves, N.; Dabrera, G.; et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 585–594, doi:10.1056/NEJMoa2108891.
 13. Antonelli, M.; Penfold, R.S.; Merino, J.; Sudre, C.H.; Molteni, E.; Berry, S.; Canas, L.S.; Graham, M.S.; Klaser, K.; Modat, M.; et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect. Dis.* 2021, doi:10.1016/S1473-3099(21)00460-6.
 14. AlQahtani, M.; Bhattacharyya, S.; Alawadi, A.; Mahmeed, H. Al; Sayed, J. Al; Justman, J.; El-Sadr, W.M.; Hidary, J.; Mukherjee, S. Morbidity and mortality from COVID-19 post-vaccination breakthrough infections in association with vaccines and the emergence of variants in Bahrain. *Res. Sq.* 2021, doi:10.21203/rs.3.rs-828021/v1.
 15. Chemaitelly, H.; Tang, P.; Hasan, M.R.; Coyle, P.; Ayoub, H.H.; Kanaani, Z. Al; Shaik, R.M.; Rahim, H.F.A.; Gheyath, K. Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *MedRxiv* 2021.
 16. Keehner, J.; Horton, L.E.; Binkin, N.J.; Laurent, L.C.; Pride, D.; Longhurst, C.A.; Abeles, S.R.; Torriani, F.J. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. *N. Engl. J. Med.* 2021, doi:10.1056/NEJMc2112981.
 17. Goldberg, Y.; Mandel, M.; Bar-On, Y.M.; Bodenheimer, O.; Freedman, L.; Haas, E.J.; Milo, R.; Alroy-Preis, S.; Ash, N.; Huppert, A. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel. 2021, 1–20.
 18. Collier, D.A.; Ferreira, I.A.T.M.; Kotagiri, P.; Datir, R.P.; Lim, E.Y.; Touizer, E.; Meng, B.; Abdullahi, A.; Baker, S.; Dougan, G.; et al. Age-related immune response

- heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature* 2021, 596, 417–422, doi:10.1038/s41586-021-03739-1.
19. Juthani, P. V; Gupta, A.; Borges, K.A.; Price, C.C.; Lee, A.I.; Won, C.H.; Chun, H.J. Hospitalisation among vaccine breakthrough COVID-19 infections. *Lancet Infect. Dis.* 2021, doi:10.1016/S1473-3099(21)00558-2.
 20. Mohme, S.; Schmalzing, M.; Müller, C.S.L.; Vogt, T.; Goebeler, M.; Stoevesandt, J. Immunizations in immunocompromised patients: a guide for dermatologists. *JDDG J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft* 2020, 18, 699–723, doi:10.1111/ddg.14156.
 21. Kamar, N.; Abravanel, F.; Marion, O.; Couat, C.; Izopet, J.; Del Bello, A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 661–662, doi:10.1056/NEJMc2108861.
 22. Redjoul, R.; Le Bouter, A.; Beckerich, F.; Fourati, S.; Maury, S. Antibody response after second BNT162b2 dose in allogeneic HSCT recipients. *Lancet* 2021, 398, 298–299, doi:10.1016/S0140-6736(21)01594-4.
 23. Woldemeskel, B.A.; Karaba, A.H.; Garliss, C.C.; Beck, E.J.; Wang, K.H.; Laeyendecker, O.; Cox, A.L.; Blankson, J.N. The BNT162b2 mRNA Vaccine Elicits Robust Humoral and Cellular Immune Responses in People Living With Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Clin. Infect. Dis.* 2021, doi:10.1093/cid/ciab648.
 24. Bergwerk, M.; Gonen, T.; Lustig, Y.; Amit, S.; Lipsitch, M.; Cohen, C.; Mandelboim, M.; Gal Levin, E.; Rubin, C.; Indenbaum, V.; et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N. Engl. J. Med.* 2021, 1–11, doi:10.1056/nejmoa2109072.
 25. Dagan, N., Barda, N., Biron-Shental, T. et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01490-8>
 26. Espi, M.; Charmetant, X.; Barba, T.; Pelletier, C.; Koppe, L.; Chalencon, E.; Kalbacher, E.; Mathias, V.; Ovize, A.; Cart-Tanneur, E.; et al. Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study. *medRxiv* 2021, 2021.07.02.21259913.
 27. Borobia, A.M.; Carcas, A.J.; Pérez-Olmeda, M.; Castaño, L.; Bertran, M.J.; García-Pérez, J.; Campins, M.; Portolés, A.; González-Pérez, M.; García Morales, M.T.; 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, 398, 121–130, doi:10.1016/S0140-6736(21)01420-3.
 28. Liu, X.; Shaw, R.H.; Stuart, A.S.; Greenland, M.; Dinesh, T.; Probstgaard-Morys, S.; Clutterbuck, E.; Ramasamy, M.N.; Aley, P.K.; Farooq Mujadidi, Y.; et al. *Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vecteded and mRNA COVID-19 Vaccine*; 2021; ISBN 2020005085.

Sobre el Grup Col·laboratiu Multidisciplinari per al Seguiment Científic de la COVID-19 (GCMSC)

El GCMSC és una plataforma independent de científics promoguda conjuntament per l'Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal), centre impulsat per la Fundació la Caixa” i el Col·legi de Metges de Barcelona (CoMB), amb la col·laboració de l'Associació Catalana de Centres de Recerca (ACER).

Està format per un grup de persones expertes de diferents disciplines i trajectòries en recerca, les especialitzacions de les quals resulten rellevants en el context de la COVID-19. Reunit per primera vegada el setembre de 2020, el grup té com a objectiu dur a terme un seguiment continuat de l'evidència científica directament relacionada amb el control de la pandèmia per impulsar les decisions tècniques i polítiques que implica la resposta a la COVID-19 a través d'informes que poden ser consultats per les administracions, les entitats privades i el conjunt de la societat.

Més informació: <https://www.isglobal.org/es/gcmsc>