

Proponemos una tercera dosis de refuerzo por las siguientes razones:

1. Las vacunas inactivadas naturalmente pueden necesitar un programa de dosis múltiples

Las vacunas inactivadas usan la versión muerta del germen que causa una enfermedad. Las vacunas inactivadas generalmente no brindan una inmunidad (protección) tan fuerte como las vacunas vivas. Por lo tanto, es posible que necesite varias dosis con el tiempo (inyecciones de refuerzo) para obtener inmunidad continua contra las enfermedades.

<https://www.vaccines.gov/basics/types>

Las vacunas inactivadas siempre requieren múltiples dosis. En general, la primera dosis no produce inmunidad protectora, pero "prepara" el sistema inmunológico. Se desarrolla una respuesta inmunitaria protectora después de la segunda o tercera dosis. A diferencia de las vacunas vivas, en las que la respuesta inmunitaria se parece mucho a la infección natural. Los títulos de anticuerpos contra los antígenos inactivados disminuyen con el tiempo. Como resultado, algunas vacunas inactivadas pueden requerir dosis suplementarias periódicas para aumentar o "reforzar" los títulos de anticuerpos.

2. Actualmente, varias vacunas inactivadas utilizan programas de dosis múltiples.

- La gripe necesita 1-2 dosis cada temporada de gripe.
- Polio Los niños generalmente deben recibir 4 dosis de la vacuna contra la polio, a los 2 meses, 4 meses, 6 a 18 meses y 4 a 6 años de edad.
- Rabia Para la protección previa a la exposición, se recomiendan 3 dosis de vacuna contra la rabia. Para protección posterior a la exposición, una persona que ha estado expuesta y nunca ha sido vacunada contra la rabia debe recibir 4 dosis de la vacuna contra la rabia.

3. La percepción habitual en la academia es que las vacunas requieren más de una dosis

Hay cuatro razones por las que los bebés, e incluso los adolescentes o los adultos, que reciben una vacuna por primera vez pueden necesitar más de una dosis:

- Para algunas vacunas (principalmente vacunas inactivadas), la primera dosis no proporciona tanta inmunidad como sea posible. Por lo tanto, se necesita más de una dosis para desarrollar una inmunidad más completa. La vacuna que protege contra la bacteria *Haemophylus influenza B* (esquema de 4 dosis para lactantes de 2, 4, 6 y 18 meses de edad) que causa la meningitis, es un buen ejemplo.
- Para algunas vacunas (principalmente vacunas vivas), los estudios han demostrado que se necesita más de una dosis para que todos desarrollen la mejor respuesta inmunitaria. Por ejemplo, después de una dosis de la vacuna MMR, es posible que algunas personas no desarrollen suficientes anticuerpos para combatir la infección. La

segunda dosis ayuda a garantizar que casi todos estén protegidos. Se espera que una tercera dosis amplíe aún más y de manera significativa esta respuesta.

We propose a 3rd dose booster based on following reasons:

1. Inactivated vaccines naturally may need multi-doses schedule

Inactivated vaccines use the killed version of the germ that causes a disease.

Inactivated vaccines usually don't provide immunity (protection) that's as strong as live vaccines. So you may need several doses over time (booster shots) in order to get ongoing immunity against diseases.

<https://www.vaccines.gov/basics/types>

Inactivated vaccines always require multiple doses. In general, the first dose does not produce protective immunity, but "primes" the immune system. A protective immune response develops after the second or third dose. In contrast to live vaccines, in which the immune response closely resembles natural infection. Antibody titers against inactivated antigens diminish with time. As a result, some inactivated vaccines may require periodic supplemental doses to increase, or "boost," antibody titers.

<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/prinvac.pdf> page 6/8

2. currently several inactivated vaccines are using multiple doses schedules

- [Flu](#) needs 1-2 doses each flu season.
- [Polio](#) **Children** should usually get 4 doses of polio vaccine, at 2 months, 4 months, 6–18 months, and 4–6 years of age.
- [Rabies](#) For pre-exposure protection, 3 doses of rabies vaccine are recommended. For post-exposure protection, a person who is exposed and has never been vaccinated against rabies should get 4 doses of rabies vaccine.

Vaccine	Type	Schedule of Immunizations
Hepatitis B	Recombinant subunit	First dose at birth, second dose between 1 and 2 months, third dose between 6 and 18 months
Rotavirus	Live attenuated	First dose at 2 months, second dose at 4 months
Poliovirus	Inactivated	First dose at 2 months, second dose at 4 months, third dose between 6 and 18 months, fourth dose 4–6 years
Influenza	Subunit	Annually for seasonal influenza
Measles, mumps, rubella	Live attenuated	First dose at 12–15 months, second dose at 4–6 years
Varicella	Live attenuated	First dose at 12–15 months, second dose at 4–6 years
Hepatitis A	Inactivated	2 doses spaced 6–18 months apart starting at 1st year
Human papillomavirus	Recombinant subunit	First dose at 11–12 years, second dose 1–2 months later, third dose 6 months later

From United States Centers for Disease Control and Prevention, 2015. Appendix A. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, thirteenth ed. Public Health Foundation, Washington, DC.

3. The Usual Perception in Academia is that Vaccines Require More Than One Dose

There are four reasons that babies—and even teens or adults—who receive a vaccine for the first time may need more than one dose:

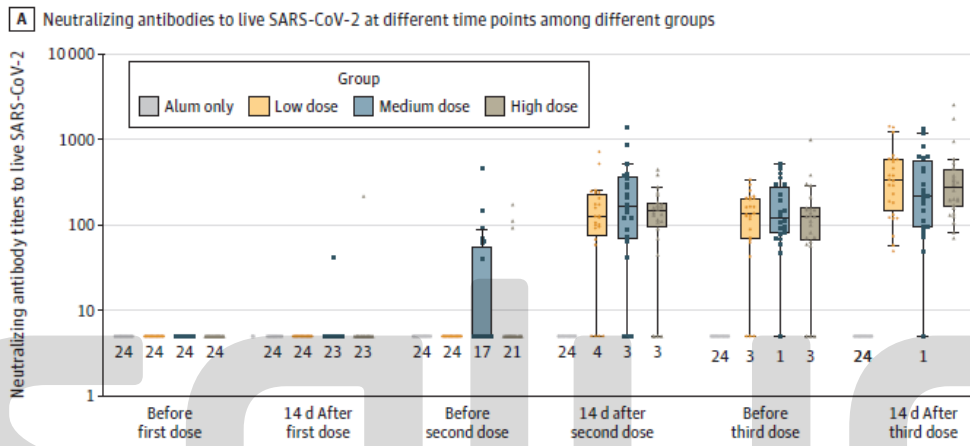
- For some vaccines (primarily inactivated vaccines), the first dose does not provide as much immunity as possible. So, more than one dose is needed to build more complete immunity. The vaccine that protects against the bacteria *Haemophilus influenza B* (4-dose **schedule** for infants at 2, 4, 6 and 18 months of age) which causes meningitis, is a good example.

- For some vaccines (primarily live vaccines), studies have shown that more than one dose is needed for everyone to develop the best immune response. For example, after one dose of the MMR vaccine, some people may not develop enough antibodies to fight off infection. The second dose helps make sure that almost everyone is protected. A third dose is expected to further and significantly expands this response <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/conversations/downloads/vacsafe-understand-color-office.pdf> page 2/2

4. in our phase 1/2 studies, we also find it's worth a try to explore what is the optimal immunization schedule.

In initial studies in China with the study products, antibody titers further increased after the third injection, suggesting the need for a booster injection (see graph below, in logarithmic scale). However, only an early 2-week measurement was done so further monitoring is necessary. The full analysis of the trial data with extended follow-up and other intervention groups is still pending.

Figure 2. Antibody Responses at Different Time Points in the Phase 1 Trial



<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769612>

5. Covid-19 is a new thing for all of us, no one knows what is the best solution for the current situation. Based on all the above evidences, we think it's worth a try to do a booster dose. **Because, once it succeed, millions of lives will be saved.**