

Seguridad y eficacia de la vacuna para el COVID-19 de ARNm de BNT162b2

Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., Judith Absalon, M.D., Alejandra Gurtman, M.D., Stephen Lockhart, D.M., John L. Perez, M.D., Gonzalo Perez Marc, M.D., Edson D. Moreira, M.D., Cristiano Zerbini, M.D., Ruth Bailey, B.Sc., Kena A. Swanson, Ph.D., Satrajit Roychoudhury, Ph.D., Kenneth Koury, Ph.D., Ping Li, Ph.D., Warren V. Kalina, Ph.D., David Cooper, Ph.D., Robert W. Frenck, Jr., M.D., Laura L. Hammitt, M.D., Ozlem Tureci, M.D., Haylene Nell, M.D., Axel Schaefer, M.D., Serhat Unal, M.D., Dina B. Tresnan, D.V.M., Ph.D., Susan Mather, M.D., Philip R. Dormitzer, M.D., Ph.D., Uğur Şahin, M.D., Kathrin U. Jansen, Ph.D., and William C. Gruber, M.D., for the C4591001 Clinical Trial Group*

Fundacion INFANT (F.P.P.) and iTrials-Hospital Militar Central (G.P.M.), Buenos Aires; State University of New York, Upstate Medical University, Syracuse (S.J.T.), and Vaccine Research and Development, Pfizer, Pearl River (J.A.,A.G., K.A.S., K.K., W.V.K., D.C., P.R.D., K.U.J., W.C.G.) — both in New York; Vaccine Research and Development, Pfizer, Hurley, United Kingdom (N.K., S.L., R.B.); Vaccine Research and Development (J.L.P., P.L.) and Worldwide Safety, Safety Surveillance and Risk Management (S.M.), Pfizer, Collegeville, PA; Associacao Obras Sociais Irma Dulce and Oswaldo Cruz Foundation, Bahia (E.D.M.), and Centro Paulista de Investigacao Clinica, Sao Paulo (C.Z.) — both in Brazil; Global Product Development, Pfizer, Peapack, NJ (S.R.); Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati (R.W.F.); Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore (L.L.H.); BioNTech, Mainz (OT., U.Ş.), and Medizentrum Essen Borbeck, Essen (A.S.) — both in Germany; Tiervlei Trial Centre, Karl Bremer Hospital, Cape Town, South Africa (H.N.); Hacettepe University, Ankara, Turkey (S.U.); and Worldwide Safety, Safety Surveillance and Risk Management, Pfizer, Groton, CT (D.B.T.).

NEJM, DOI: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577), 10 de diciembre, 2020.

RESUMEN

ANTECEDENTES

La infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad resultante, el Covid-19 ha afectado a decenas de millones de personas en una pandemia mundial. Se necesitan con urgencia vacunas seguras y eficaces.

MÉTODOS

En un ensayo en multinacional en curso, controlada con placebo, ciega al observador, asignamos al azar a personas de 16 años o más en una proporción de 1:1 para recibir dos dosis, con 21 días de diferencia, de placebo o de la vacuna candidata BNT162b2 (30 µg por dosis). BNT162b2 es una vacuna de ARN modificado con nucleósidos, formulada con nanopartículas lipídicas, que codifica, estabilizada en su conformación prefusión, la proteína de pico (S) de la membrana del SARS-CoV-2, completa. Los puntos finales primarios fueron la eficacia de la vacuna contra el Covid-19, confirmado por laboratorio, y la seguridad.

RESULTADOS

Un total de 43.548 participantes se sometieron a asignación al azar, de los cuales 43.448 recibieron inyecciones: 21.720 con BNT162b2 y 21.728 con placebo. Hubo 8 casos de Covid-19 con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis entre los participantes asignados a recibir BNT162b2, y 162 casos entre los asignados a placebo; BNT162b2 fue 95% efectiva en la prevención de Covid-19

(intervalo de confianza del 95%, 90,3 a 97,6). Se observó una eficacia similar de la vacuna (generalmente del 90 al 100%) en todos los subgrupos, definidos por edad, sexo, raza, etnia, índice de masa corporal de referencia y la presencia de condiciones preexistentes. Entre los 10 casos de Covid-19 grave con inicio después de la primera dosis, 9 ocurrieron en receptores de placebo y 1 en un receptor de BNT162b2. El perfil de seguridad de BNT162b2 se caracterizó por dolor en el corto plazo, leve a moderado, en el sitio de inyección, astenia y cefalea. La incidencia de eventos adversos graves fue baja y fue similar en los grupos de vacuna y placebo.

CONCLUSIONES

Un régimen de dos dosis de BNT162b2 confirió una protección del 95% contra Covid-19 en personas de 16 años o más. La seguridad durante una mediana de 2 meses fue similar a la de otras vacunas virales. (Financiado por BioNTech y Pfizer; ClinicalTrials.gov número, NCT04368728.)

El Covid-19 ha afectado a decenas de millones de personas globalmente¹ desde que fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo, 2020.² Adultos mayores, personas con ciertas condiciones coexistentes, y los trabajadores de primera línea están en mayor riesgo de tener Covid-19 y sus complicaciones. Los datos recientes muestran tasas crecientes de infección por SARS-CoV-2 y Covid-19 en otras poblaciones, incluyendo adultos jóvenes.³ Se necesitan con urgencia vacunas profilácticas seguras y eficaces para contener la pandemia, que ha tenido efectos médicos, consecuencias económicas y sociales, devastadoras.

Anteriormente informamos sobre los resultados de seguridad e inmunogenicidad de la fase 1 de los ensayos clínicos del candidato a vacuna BNT162b2,⁴ una formulación⁵ con una nanopartícula lipídica y ARN modificado con nucleósidos (ARN mod)⁶ que codifica la longitud completa de la proteína pico del SARS-CoV-2, modificada por dos mutaciones de prolina para bloquearla en la conformación de prefusión.⁷ Los hallazgos de estudios realizados en los Estados Unidos y Alemania entre hombres y mujeres sanos mostraron que dos dosis de 30 µg de BNT162b2 provocaron títulos de anticuerpos neutralizantes de SARS-CoV-2 y una robusta respuesta de células T CD8 + y CD4 + de tipo Th1, contra antígenos específicos.⁸ El 50% de las medias geométricas de los anticuerpos neutralizantes provocados por 30 µg de BNT162b2 en adultos mayores y menores excedieron el título de la media geométrica medida en un panel de suero convaleciente humano, a pesar de una respuesta neutralizante más baja en adultos mayores que en los adultos más jóvenes. Además, el perfil de reactividad de BNT162b2, representado principalmente por respuestas locales (es decir, en el lugar de la inyección) a corto plazo y respuestas sistémicas. Estos hallazgos apoyaron la progresión del candidato a vacuna BNT162b2 en la fase 3.

Aquí, informamos los hallazgos de seguridad y eficacia de la fase 2/3, parte de una fase global 1/2/3 del ensayo, que evalúa la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de 30 µg de BNT162b2, en la prevención del Covid-19 en personas de 16 años o más. Este conjunto de datos y los resultados de estos ensayos son la base para una solicitud de autorización de uso de emergencia.⁹ La recolección de los datos de fase 2/3 sobre inmunogenicidad de la vacuna y la durabilidad de la respuesta inmune a la inmunización están en curso, y esos datos no son reportado aquí.

MÉTODOS

Objetivos, participantes y supervisión del ensayo

Evaluamos la seguridad y eficacia de dos dosis de 30 µg de BNT162b2, administradas por vía intramuscular, con 21 días de diferencia, en comparación con placebo. Adultos de 16 años o más que estaban sanos o tenía condiciones médicas crónicas estables, incluyendo pero no limitado a infección por VIH, virus de la hepatitis B o virus de la hepatitis C, eran elegibles para participar en la prueba. Los criterios de exclusión clave incluyeron el antecedente de Covid-19, el tratamiento con terapias inmunosupresoras, o el diagnóstico de alguna condición con inmunodepresión.

Pfizer fue responsable del diseño y de la realización del ensayo, recopilación de datos, análisis de e interpretación de datos, y de la redacción de manuscrito. BioNTech fue el patrocinador del ensayo, fabricó el material del ensayo clínico BNT162b2 y contribuido a la interpretación de los datos y la redacción del manuscrito. Todos los datos del ensayo estaban disponibles para todos los autores, que dan fe de su exactitud e integridad y de la adherencia al protocolo del ensayo, que está disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org. Un una junta de seguimiento independiente de datos y seguridad, no fue cegada y revisó la eficacia y seguridad.

Procedimientos del ensayo

Con el uso de un sistema interactivo basado en la Web, los participantes en el ensayo fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1 para recibir 30 µg de BNT162b2 (volumen de 0,3 ml por dosis) o solución salina placebo. Los participantes recibieron dos inyecciones, separadas por 21 días, ya sea de BNT162b2 o placebo, aplicadas en el músculo deltoides. El personal del sitio, que era responsable de la evaluación de la seguridad y desconocía de las asignaciones de los participantes observados durante 30 minutos después de la vacunación para cualquier reacción aguda.

Seguridad

Se solicitaron los puntos finales primarios de este ensayo, eventos adversos locales o sistémicos específicos y uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos en los 7 días después de recibir cada dosis de vacuna o placebo, según lo indicado y registrado en un diario electrónico en un subconjunto de participantes (el subconjunto de reactogenicidad) y eventos de efectos adversos no solicitados (aquellos reportados por los participantes sin indicaciones del diario electrónico) hasta 1 mes después de la segunda dosis y eventos adversos no solicitada adversos graves hasta 6 meses después la segunda dosis. Los datos de eventos adversos a través de aproximadamente 14 semanas después de la segunda dosis están incluidos en este informe. En este informe, están los datos de seguridad de todos los participantes que proporcionaron el consentimiento informado y recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo. Por protocolo, los resultados de seguridad para los

participantes infectados por el VIH (196 pacientes) serán analizados por separado y no son incluidos aquí.

Durante la parte de la fase 2/3 del estudio, un regla de detención se iba a aplicar si era necesario, por la preocupación teórica de que la vacuna podía aumentar la gravedad enfermedad (una división con una mayor proporción de casos graves en los receptores de la vacuna) fue del 5% o menos, dado la misma incidencia real para los receptores de la vacuna y el placebo. Los criterios de alerta debían activarse si esta probabilidad era de menos del 11%.

Eficacia

El primer criterio de valoración principal fue la eficacia de BNT162b2 contra Covid-19 confirmado con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis, en los participantes que habían estado sin evidencia serológica o virológica de la infección por SARS-CoV-2 hasta 7 días después la segunda dosis; el segundo criterio de valoración principal fue la eficacia en participantes con y participantes sin evidencia de infección previa. Covid-19 confirmado se definió según los criterios de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), como la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: fiebre, tos nueva o aumentada, dificultad para respirar nueva o aumento, escalofríos, dolores musculares nuevos o aumentados, nueva pérdida del gusto u olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos, combinados con una muestra respiratoria obtenida durante el período de la fase sintomática o dentro de los 4 días anteriores o posteriores, que fue positiva para SARS-COV-2 por pruebas basadas en amplificación de ácidos nucleicos, ya sea en un laboratorio central o en un centro de pruebas local (utilizando una prueba aceptable definida por el protocolo).

Los principales puntos finales secundarios incluyeron la eficacia de BNT162b2 contra Covid-19 grave. Covid-19 grave está definido por la FDA como un caso de Covid-19 con uno de las siguientes características adicionales: signos clínicos en reposo que son indicativos de enfermedad sistémica grave; insuficiencia respiratoria; evidencia de shock; insuficiencia aguda renal significativa, insuficiencia hepática, o disfunción neurológica; admisión a una unidad de cuidados intensivos; o muerte. Se proporcionan detalles en el protocolo.

Una explicación de los distintos valores de los denominadores para su uso en la evaluación de los resultados de las pruebas se proporciona en la Tabla S1 en el suplemento Apéndice, disponible en NEJM.org. En breve, la población de seguridad incluye personas de 16 años y de mayor de edad; un total de 43.448 participantes constituyeron la población de inscriptos inyectados con la vacuna o placebo. El principal subconjunto de seguridad según lo definido por la FDA, con una mediana de 2 meses de seguimiento al 9 de octubre, 2020, con 37.706 personas, y el subconjunto de reactividad consistió en 8183 personas. La población de eficacia modificada por intención de tratar (mITT) incluyó todos los grupos de edad 12 años o mayores (43.355 personas; 100 participantes que tenían entre 12 y 15 años de edad contribuyeron a años de tiempo de la persona pero no se incluyeron casos). El número de personas cuya eficacia podría evaluarse 7 días después de la segunda dosis y que no tenían evidencia de infección previa fue de 36.523, y el número de personas que podrían ser evaluadas 7 días después de la segunda dosis con o sin evidencia de infección previa fue de 40.137.

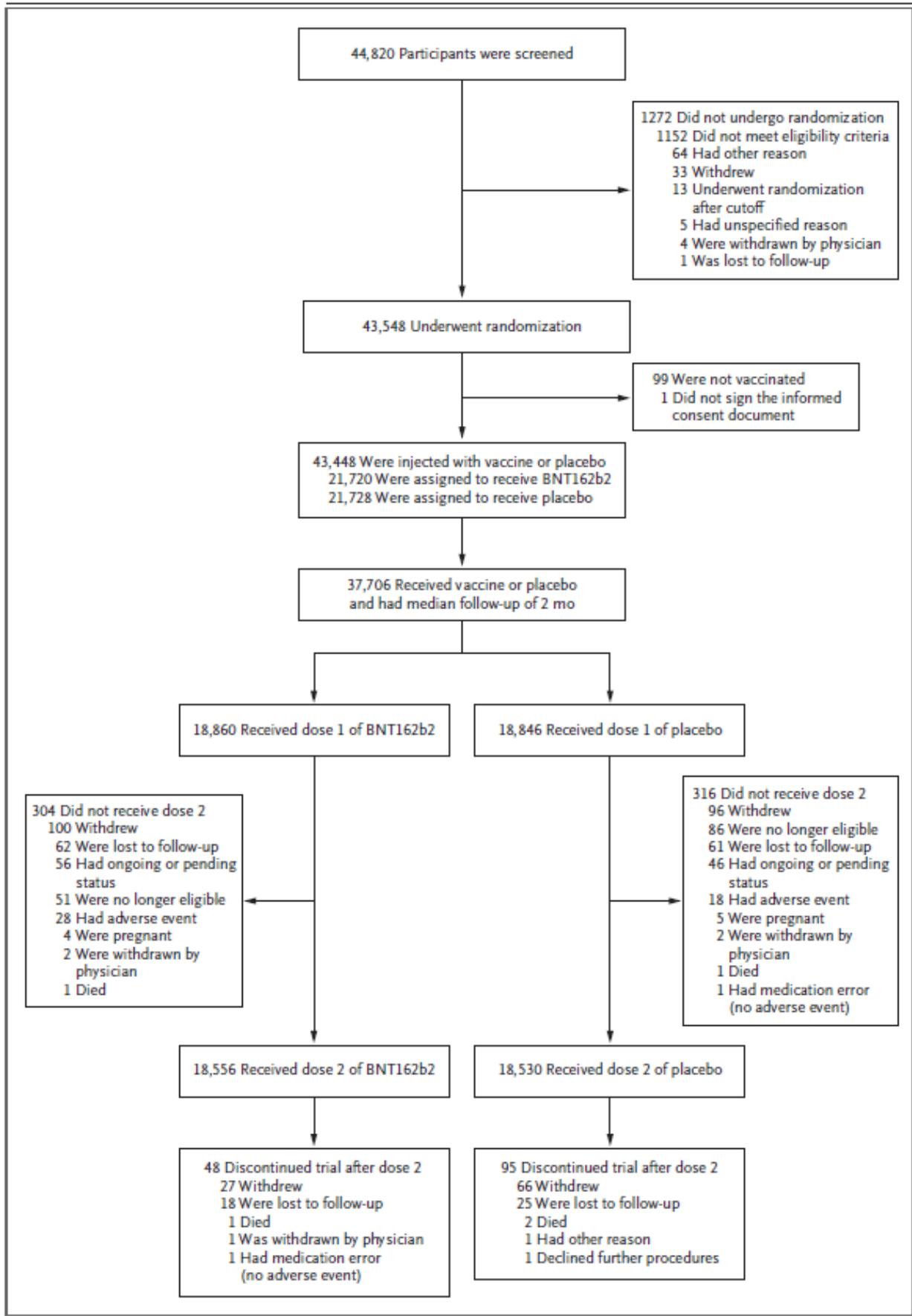
Análisis estadístico

Los análisis de seguridad incluyeron a todos los participantes que recibieron al menos una dosis de BNT162b2 o placebo. Los hallazgos son de naturaleza descriptiva y no basados en pruebas de hipótesis estadísticas formales. Los análisis de seguridad se presentan como recuentos, porcentajes, asociados a intervalos de confianza de Clopper-Pearson del 95% para reacciones locales, eventos sistémicos y cualquier evento adverso después de vacunación, de acuerdo con los términos en el Diccionario Médico de Actividades Reguladoras (MedDRA), versión 23.1, para cada grupo de vacuna.

El análisis del punto final primario de eficacia incluyó a los participantes que recibieron la vacuna o placebo asignado al azar, y que no tuvieron evidencia de infección dentro de los 7 días posteriores a la segunda dosis, y no tuvo grandes desviaciones del protocolo (la población que podía ser evaluada).

La eficacia de la vacuna se estimó en $100 \times (1 - TIR)$, donde TIR es el cociente calculado de casos confirmados enfermedad por Covid-19 por 1000 personas-año de seguimiento en el grupo de vacuna activa a la tasa de enfermedad correspondiente en el grupo placebo. El intervalo de confianza del 95,0% para la eficacia de la vacuna y la probabilidad de que la eficacia de la vacuna sea mayor del 30% se calcularon con el uso de un Modelo beta-binomial bayesiano. El análisis final utiliza un límite de éxito del 98,6% para la probabilidad de la eficacia de la vacuna superior al 30% para compensar el análisis intermedio y controlar la tasa general de error de tipo 1 al 2,5%. Además, los puntos de eficacia primaria y secundaria se evalúan secuencialmente para controlar el tasa de error de tipo 1 familiar del 2,5%. Los análisis descriptivos (estimaciones de la eficacia de la vacuna y 95% de intervalos de confianza) se proporcionan para subgrupos clave.

Figura 1 (página siguiente). Inscripción y Aleatorización. El diagrama representa a todos los participantes inscritos hasta el 14 de noviembre de 2020. El subconjunto de seguridad (aquellos con una mediana de 2 meses de seguimiento, de acuerdo con requisitos de solicitud para la autorización de uso de emergencia) se basa en un corte de datos al 9 de octubre de 2020. Los procedimientos adicionales en los que un participante del grupo de placebo disminuyó después de la dosis 2 (parte inferior derecha, esquina del diagrama) eran los que implican la recogida de muestras de sangre y de hisopados nasales.



RESULTADOS

Participantes

Entre el 27 de julio de 2020 y el 14 de noviembre de 2020, un total de 44.820 personas fueron evaluadas, y 43.548 personas de 16 años o más se sometieron a aleatorización en 152 sitios en todo el mundo (Estados Unidos, 130 sitios; Argentina, 1; Brasil, 2; Sudáfrica, 4; Alemania, 6; y Turquía, 9) en la parte de la fase 2/3 del ensayo. Un total de 43.448 participantes recibieron inyecciones: 21.720 recibieron BNT162b2 y 21.728 recibieron placebo (**Figura 1**). En la fecha de corte de datos del 9 de octubre, un un total de 37.706 participantes tuvieron una mediana de mínimo 2 meses de datos de seguridad disponibles después de la segunda dosis y contribuyeron a los datos principales de seguridad de conjunto. Entre estos 37,706 participantes, el 49% eran mujeres, el 83% eran blancos, el 9% eran negros o afroamericanos, el 28% eran hispanos o latinos, 35% eran obesos (índice de masa corporal [el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros] de al menos 30.0), y el 21% tenía al menos una condición coexistente. La edad media fue de 52 años y el 42% de los participantes eran mayores de 55 años (**Tabla 1** y **Tabla S2**).

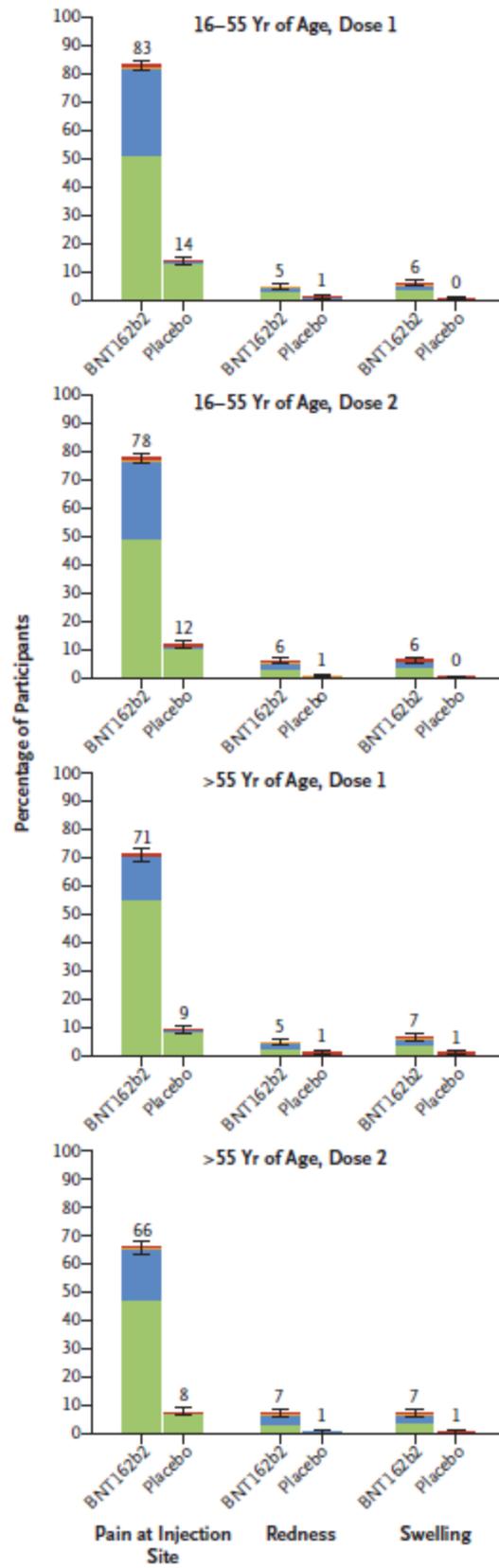
Characteristic	BNT162b2 (N=18,860)	Placebo (N=18,846)	Total (N=37,706)
Sex — no. (%)			
Male	9,639 (51.1)	9,436 (50.1)	19,075 (50.6)
Female	9,221 (48.9)	9,410 (49.9)	18,631 (49.4)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	15,636 (82.9)	15,630 (82.9)	31,266 (82.9)
Black or African American	1,729 (9.2)	1,763 (9.4)	3,492 (9.3)
Asian	801 (4.2)	807 (4.3)	1,608 (4.3)
Native American or Alaska Native	102 (0.5)	99 (0.5)	201 (0.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	50 (0.3)	26 (0.1)	76 (0.2)
Multiracial	449 (2.4)	406 (2.2)	855 (2.3)
Not reported	93 (0.5)	115 (0.6)	208 (0.6)
Hispanic or Latinx	5,266 (27.9)	5,277 (28.0)	10,543 (28.0)
Country — no. (%)			
Argentina	2,883 (15.3)	2,881 (15.3)	5,764 (15.3)
Brazil	1,145 (6.1)	1,139 (6.0)	2,284 (6.1)
South Africa	372 (2.0)	372 (2.0)	744 (2.0)
United States	14,460 (76.7)	14,454 (76.7)	28,914 (76.7)
Age group — no. (%)			
16–55 yr	10,889 (57.7)	10,896 (57.8)	21,785 (57.8)
>55 yr	7,971 (42.3)	7,950 (42.2)	15,921 (42.2)
Age at vaccination — yr			
Median	52.0	52.0	52.0
Range	16–89	16–91	16–91
Body-mass index‡			
≥30.0: obese	6,556 (34.8)	6,662 (35.3)	13,218 (35.1)

* Es posible que los porcentajes no sumen 100 debido al redondeo. † Los participantes informaron la raza o el grupo étnico. ‡ El índice de masa corporal es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros.

Figura 2. Reacciones locales y sistémicas informadas dentro de los 7 días posteriores a la inyección de BNT162b2 o placebo, según grupo etario.

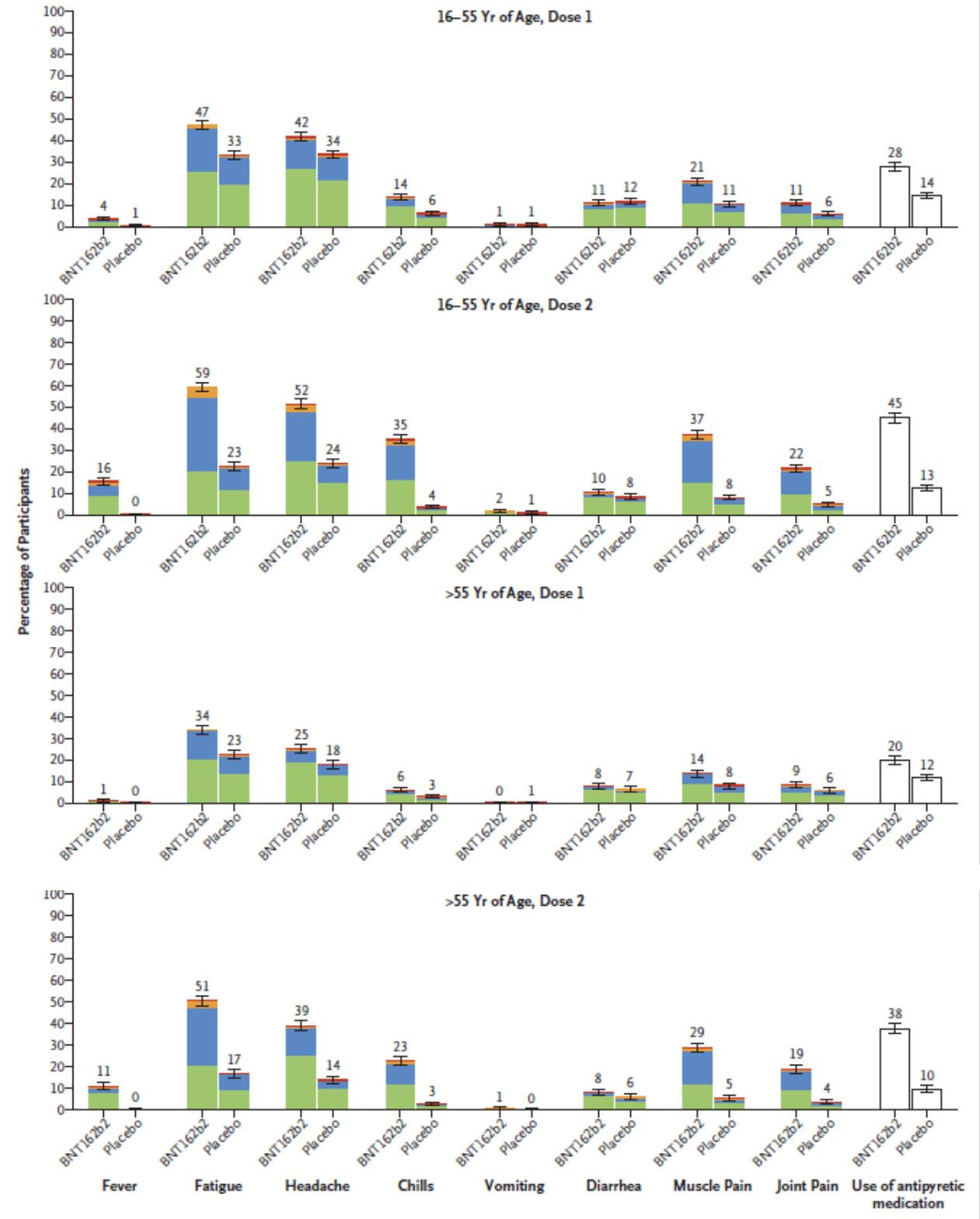
Los datos sobre reacciones locales y sistémicas, y uso de medicación, se recopilaron con diarios electrónicos de los participantes en el subconjunto de reactogenicidad (8.183 participantes) durante 7 días después de cada vacunación. Las reacciones (locales), en el lugar de la inyección, se muestran en el **Panel A**. El dolor en el lugar de la inyección se evaluó de acuerdo con la siguiente escala: leve, no interfiere con la actividad; moderado, interfiere con la actividad; severo, no permite la actividad diaria; y grado 4, visita al departamento de emergencias u hospitalización. Se midieron el enrojecimiento y la hinchazón, según la siguiente escala: leve, 2,0 a 5,0 cm de diámetro; moderado, > 5,0 a 10,0 cm de diámetro; severo, > 10,0 cm de diámetro; y grado 4, necrosis o dermatitis exfoliativa (para el enrojecimiento) y la necrosis (para hinchazón). Los eventos sistémicos y el uso de medicación se muestran en el **Panel B**. Las categorías de fiebre están designadas en la llave; no se calificó el uso de medicamentos. Las escalas adicionales fueron las siguientes: astenia, dolor de cabeza, escalofríos, dolor muscular nuevo o empeorado, dolor articular nuevo o empeorado (leve: no interfiere con la actividad; moderado: alguna interferencia con la actividad; o severo: no permite la actividad diaria), vómitos (leves: 1 a 2 veces en 24 horas; moderado: > 2 veces en 24 horas; o grave: requiere hidratación intravenosa) y diarrea (leve: 2 a 3 deposiciones blandas en 24 horas; moderado: 4 a 5 deposiciones blandas en 24 horas; o grave: 6 o más deposiciones blandas en 24 horas); grado 4 para todos los eventos indicaron una emergencia visita al departamento u hospitalización. Las barras representan los intervalos de confianza del 95% y números anteriores. Las barras I son el porcentaje de participantes que informaron la reacción especificada.

A Local Events



■ Mild; temperature 38.0 to 38.4°C
 ■ Moderate; temperature >38.4 to 38.9°C
 ■ Severe; temperature >38.9 to 40.0°C
 ■ Grade 4

B Systemic Events and Use of Medication



Seguridad

Reactogenicidad local

El subconjunto de reactogenicidad incluyó a 8183 participantes. En general, los destinatarios de BNT162b2 informaron más reacciones locales que los receptores de placebo. Entre los receptores de BNT162b2, dolor leve a moderado en el lugar de la inyección dentro de los 7 días posteriores a la aplicación fue la reacción local notificada con más frecuencia, con menos del 1% de participantes de todos los grupos de edades que informaron dolor severo (**Fig. 2**). El dolor era informado con menos frecuencia entre los participantes mayores de 55 años (el 71% informó dolor después de la primera dosis; 66% después de la segunda dosis) que entre los participantes más jóvenes (83% después de la primera dosis; 78% después de la segunda dosis). Un notable menor porcentaje de participantes informó enrojecimiento o hinchazón del sitio de aplicación. La proporción de los participantes que informaron reacciones locales no aumentó después de la segunda dosis (**Fig.2A**), y ningún participante informó una reacción local de grado 4. En general, las reacciones locales fueron en su mayoría de leves a moderadas en gravedad y se resolvieron en 1 a 2 días.

Reactogenicidad sistémica

Los eventos sistémicos fueron informados con mayor frecuencia en los receptores de la vacuna más jóvenes (de 16 a 55 años) que por los mayores receptores de la vacuna (más de 55 años de edad) en el subconjunto de reactogenicidad y más a menudo después de la dosis 2 que después de la dosis 1 (**Fig. 2B**). Los eventos sistémicos más comúnmente reportados fueron astenia y dolor de cabeza (59% y 52%, respectivamente, después de la segunda dosis, entre los más jóvenes receptores de vacunas; 51% y 39% entre receptores mayores), aunque la astenia y el dolor de cabeza fueron también informados por muchos receptores de placebo (23% y 24%, respectivamente, después de la segunda dosis, entre los receptores de vacunas más jóvenes; 17% y 14% entre destinatarios mayores). La frecuencia de cualquier evento sistémico después de la primera dosis fue 0,9% o menos. Se informaron eventos sistémicos graves en menos del 2% de los receptores de la vacuna después de cualquier dosis, excepto astenia (en el 3.8%) y dolor de cabeza (en el 2.0%) después de la segunda dosis.

Se informó fiebre (temperatura, $\geq 38^{\circ}\text{C}$) después la segunda dosis en el 16% de los receptores de vacuna más jóvenes y en el 11% de los destinatarios mayores. Solo 0,2% de los receptores de la vacuna y el 0,1% de los receptores de placebo fiebre reportada (temperatura, $38,9$ a 40°C) después la primera dosis, en comparación con el 0,8% y 0,1%, respectivamente, después de la segunda dosis. Dos participantes de cada uno, en los grupos vacuna y placebo informaron temperaturas superiores a $40,0^{\circ}\text{C}$. Los receptores de la vacuna más jóvenes tenían más probabilidades de usar medicación antipirética o analgésica (28% después de la dosis 1; 45% después de la dosis 2) que los receptores de vacunas mayores (20% después de la dosis 1; 38% después de la dosis 2), y los que recibieron placebo fueron menos propensos (10 a 14%) que los receptores de la vacuna para usar los medicamentos, independientemente de la edad o la dosis. Los eventos sistémicos que se observaron incluyen fiebre y escalofríos con los primeros 1 a 2 días después de la vacunación, y se resolvieron poco después.

El uso diario del diario electrónico varió desde 90 a 93% por cada día después de la primera dosis y del 75 al 83% por cada día después del segundo dosis. No se notó ninguna diferencia entre los grupos BNT162b2 y placebo.

Eventos adversos

Se proporcionan análisis de eventos adversos para todos 43.252 participantes inscriptos, con tiempo de seguimiento variable después de la dosis 1 (**Tabla S3**). Los receptores BNT162b2 informaron más eventos adversos que los receptores del placebo (27% y 12%, respectivamente), o un evento adverso relacionado (21% y 5%). Esta distribución refleja en gran medida la inclusión de eventos de reactividad transitorios, que se informaron como eventos adversos más comúnmente por los receptores de la vacuna que por los receptores de placebo. 64 receptores de vacuna (0,3%) y 6 receptores de placebo (<0,1%) informaron linfadenopatía. Pocos participantes en cualquier grupo tuvieron eventos adversos graves, o eventos adversos que los llevara a retirarse del ensayo. Cuatro eventos adversos graves se informaron entre los receptores de BNT162b2 (lesión en el hombro relacionada con la administración de la vacuna, linfadenopatía axilar derecha, arritmia ventricular paroxística y parestesias en la pierna derecha). Murieron dos receptores de BNT162b2 (uno de arteriosclerosis, uno de paro cardíaco), al igual que cuatro receptores de placebo (dos de causas desconocidas, una por accidente cerebrovascular hemorrágico y uno por infarto de miocardio). No se consideraron que estas muertes por los investigadores estén relacionadas con la vacuna o placebo. No hubo muertes asociadas a Covid-19. No hubo que aplicar la regla de parada durante el período del informe. El monitoreo de seguridad continuará durante 2 años después de la administración de la segunda dosis de vacuna.

Eficacia

Entre 36.523 participantes que no tenían evidencia de infección por SARS-CoV-2 existente o anterior, se observaron 8 casos de Covid-19, con inicio al menos 7 días después de la aplicación de una segunda dosis entre los receptores de la vacuna y 162 entre los que recibieron placebo. Esta división de casos corresponde a una eficacia de la vacuna del 95,0% (Intervalo de confianza [IC] del 95%, 90,3 a 97,6; **tabla 2**). Entre los participantes con y sin evidencia de infección previa por SARS CoV-2, 9 casos de Covid-19 al menos 7 días después de la segunda dosis se observaron entre los receptores de la vacuna y 169 entre los receptores de placebo, correspondiente al 94,6% eficacia de la vacuna (IC del 95%, 89,9 a 97,3). Los análisis suplementarios indicaron que la eficacia de la vacuna entre los subgrupos definidos por edad, sexo, raza, etnia, obesidad y presencia de una condición coexistente fue generalmente consistente con lo observado en la población general (**Tabla 3** y **Tabla S4**).

La eficacia de la vacuna entre los participantes con hipertensión se analizó por separado pero fue consistente con los otros análisis de subgrupos (eficacia de la vacuna, 94,6%; IC del 95%, 68,7 a 99,9; división de casos: BNT162b2, 2 casos; placebo, 44 casos). La **figura 3** muestra casos de Covid-19 o Covid-19 grave con inicio en cualquier momento después de la primera dosis (población mITT) (Los datos adicionales sobre Covid-19 severo están disponibles en la **Tabla S5**). Entre la primera dosis y la segunda dosis, se observaron 39 casos en el grupo BNT162b2 y se 82 casos en el grupo placebo, resultando en una eficacia de la vacuna del 52% (95% CI, 29,5 a 68,4) durante este intervalo e

indicando una protección temprana por la vacuna, comenzando tan pronto como 12 días después de la primera dosis.

Table 2. Vaccine Efficacy against Covid-19 at Least 7 days after the Second Dose.*

Efficacy End Point	BNT162b2		Placebo		Vaccine Efficacy, % (95% Credible Interval)‡	Posterior Probability (Vaccine Efficacy >30%)§
	No. of Cases	Surveillance Time (n)†	No. of Cases	Surveillance Time (n)†		
	(N=18,198)		(N=18,325)			
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants without evidence of infection	8	2.214 (1,7411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.3–97.6)	>0.9999
	(N=19,965)		(N=20,172)			
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants with and those without evidence of infection	9	2.332 (18,559)	169	2.345 (18,708)	94.6 (89.9–97.3)	>0.9999

* La población total sin infección inicial fue de 36.523; la población total, incluidos aquellos con y sin evidencia previa de infección era 40.137. † El tiempo de vigilancia es el tiempo total en 1000 personas-año para el punto final dado en todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo del punto final. El período de tiempo para la acumulación de casos de Covid-19 es de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia. ‡ El intervalo creíble para la eficacia de la vacuna se calculó con el uso de un modelo binomial beta con beta previa (0,700102, 1) ajustada por el tiempo de vigilancia. § La probabilidad posterior se calculó con el uso de un modelo beta-binomial con beta previa (0,700102, 1) ajustada por el tiempo de vigilancia.

Table 3. Vaccine Efficacy Overall and by Subgroup in Participants without Evidence of Infection before 7 Days after Dose 2.

Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2 (N=18,198)		Placebo (N=18,325)		Vaccine Efficacy, % (95% CI)†
	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	
Overall	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.0–97.9)
Age group					
16 to 55 yr	5	1.234 (9,897)	114	1.239 (9,955)	95.6 (89.4–98.6)
>55 yr	3	0.980 (7,500)	48	0.983 (7,543)	93.7 (80.6–98.8)
≥65 yr	1	0.508 (3,848)	19	0.511 (3,880)	94.7 (66.7–99.9)
≥75 yr	0	0.102 (774)	5	0.106 (785)	100.0 (–13.1–100.0)
Sex					
Male	3	1.124 (8,875)	81	1.108 (8762)	96.4 (88.9–99.3)
Female	5	1.090 (8,536)	81	1.114 (8,749)	93.7 (84.7–98.0)
Race or ethnic group‡					
White	7	1.889 (14,504)	146	1.903 (14,670)	95.2 (89.8–98.1)
Black or African American	0	0.165 (1,502)	7	0.164 (1,486)	100.0 (31.2–100.0)
All others	1	0.160 (1,405)	9	0.155 (1,355)	89.3 (22.6–99.8)
Hispanic or Latinx	3	0.605 (4,764)	53	0.600 (4,746)	94.4 (82.7–98.9)
Non-Hispanic, non-Latinx	5	1.596 (12,548)	109	1.608 (12,661)	95.4 (88.9–98.5)
Country					
Argentina	1	0.351 (2,545)	35	0.346 (2,521)	97.2 (83.3–99.9)
Brazil	1	0.119 (1,129)	8	0.117 (1,121)	87.7 (8.1–99.7)
United States	6	1.732 (13,359)	119	1.747 (13,506)	94.9 (88.6–98.2)

* El tiempo de vigilancia es el tiempo total en 1000 personas-año para el punto final dado en todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo para el punto final. El período de tiempo para la acumulación de casos de Covid-19 es de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia. † El intervalo de confianza (IC) para la eficacia de la vacuna se obtiene de acuerdo con el método Clopper-Pearson, ajustado por el tiempo de vigilancia. ‡ Los participantes informaron la raza o el grupo étnico. "Todos los demás" incluía las siguientes categorías: indio americano o nativo de Alaska, Asiático, nativo de Hawái o de otras islas del Pacífico, multirracial y no informado.

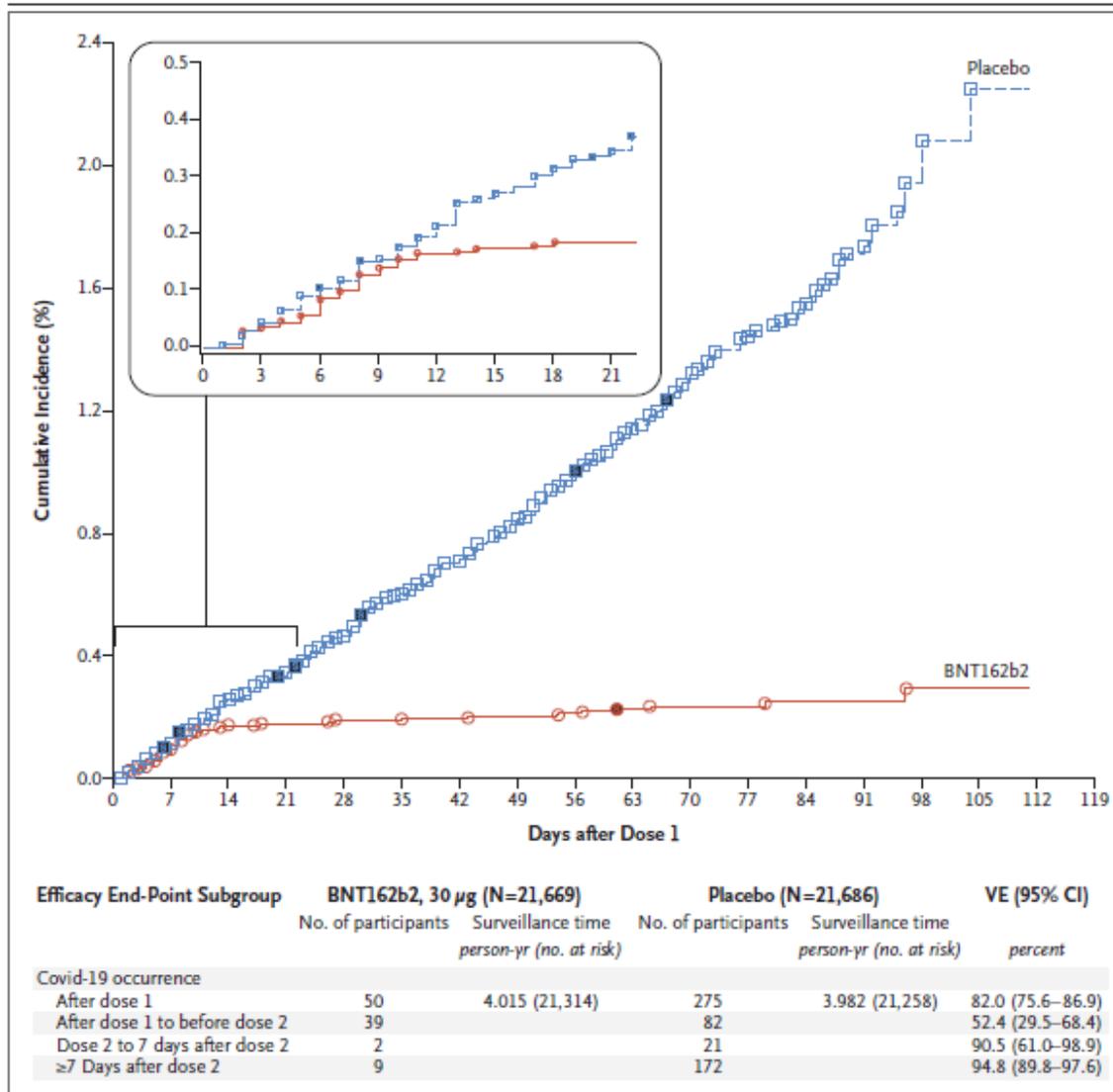


Figura 3. Eficacia de BNT162b2 contra Covid-19 después de la primera dosis.

Se muestra la incidencia acumulada de Covid-19 después de la primera dosis (población modificada por intención de tratar). Cada símbolo representa los casos de Covid-19 que comienzan en un día determinado; Los símbolos rellenos representan casos graves de Covid-19. Algunos de los símbolos representan más de un caso, debido a la superposición de fechas. El recuadro muestra los mismos datos en un eje de ampliación y, hasta 21 días. El tiempo de vigilancia es el tiempo total en 1000 personas-año para el punto final dado en todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo para el punto final. El período de tiempo para la acumulación de casos de Covid-19 es desde la primera dosis hasta el final del período de vigilancia. El intervalo de confianza (IC) para la eficacia de la vacuna (VE) se obtiene según al método Clopper-Pearson

DISCUSIÓN

Un régimen de dos dosis de BNT162b2 (30 µg por dosis, administrada con 21 días de diferencia) resultó ser segura y 95% eficaz contra Covid-19. La vacuna cumplió los dos puntos finales primarios de eficacia, con más del 99,99% de probabilidad de una verdadera eficacia vaccinal superior al 30%. Estos resultados cumplieron con nuestros criterios de éxito pre-especificados, que iban a establecer una probabilidad superior al 98,6% de una eficacia verdadera de la vacuna superior al 30%, y en gran medida excedió los criterios mínimos de autorización de la FDA.⁹ Aunque el estudio no tenía el poder de evaluar definitivamente la eficacia por subgrupo, las estimaciones puntuales de eficacia para subgrupos basadas en edad, sexo, raza, etnia, índice de masa corporal o la presencia de una condición subyacente asociada con alto riesgo de complicaciones por Covid-19 también son altas. Para todos los subgrupos analizados en que ocurrieron más de 10 casos de Covid-19, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% la eficacia fue superior al 30%.

La incidencia acumulada de casos de Covid-19 a lo largo del tiempo entre los receptores de placebo y vacunas comienzan a separarse 12 días después de la primera dosis, 7 días después del período medio estimado de incubación viral de 5 días,¹⁰ lo que indica el inicio temprano de un efecto parcialmente protector de la inmunización.

El estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia de un régimen de dosis única. Sin embargo, en el intervalo entre la primera y la segunda dosis, la eficacia de la vacuna observada contra Covid-19 fue 52%, y en los primeros 7 días después de la dosis 2, fue 91%, alcanzando la máxima eficacia contra la enfermedad con inicio al menos 7 días después de la dosis 2. De los 10 casos de Covid-19 severo que se observaron después de la primera dosis, solo 1 ocurrió en el grupo de la vacuna. Este hallazgo es consistente con una alta eficacia general contra todos los casos de Covid-19. El caso severo separado proporciona evidencia preliminar de una protección mediada por la vacuna contra la enfermedad grave, aliviando muchas de las preocupaciones teóricas sobre el empeoramiento de la enfermedad mediada por la vacuna.¹¹

El perfil de seguridad favorable observado durante la prueba de fase 1 de BNT162b2^{4,8} se confirmó en la parte de la fase 2/3 del ensayo. Como en la fase 1, la reactogenicidad fue generalmente leve o moderada, y las reacciones fueron menos comunes y más leves en adultos mayores que en adultos jóvenes. La reactogenicidad sistémica fue más común y severa después de la segunda dosis que después de la primera dosis, aunque la reactogenicidad local fue similar después las dos dosis. Se observó astenia severa en aproximadamente el 4% de los destinatarios de BNT162b2, que es superior a la observada en los destinatarios de algunas vacunas recomendadas para adultos mayores.¹² Esta tasa de fatiga severa también es menor que la observado en receptores de otras vacunas contra virus aprobadas para adultos mayores.¹³ En general, los eventos de reactogenicidad fueron transitorios y se resolvieron en un par de días de la aparición. La linfadenopatía, que generalmente se resuelve en 10 días, es probable que sean resultado de una robusta respuesta inmunológica provocada por la vacuna. La incidencia de efectos adversos graves fue similar en los grupos vacuna y el placebo (0,6% y 0,5%, respectivamente).

Este ensayo y su informe preliminar tienen varias limitaciones. Con aproximadamente 19.000 participantes por grupo en el subconjunto de participantes con una mediana de seguimiento de 2 meses después de la segunda dosis, el estudio tiene más de 83% de probabilidad de detectar al

menos un evento adverso, si la verdadera incidencia es 0.01%, pero no es lo suficientemente grande para detectar eventos adversos menos comunes seguramente. Este informe incluye 2 meses de seguimiento después de la segunda dosis de vacuna, para la mitad de los participantes del ensayo y hasta 14 semanas como máximo de seguimiento para un subconjunto más pequeño. Por tanto, se deben determinar la ocurrencia de eventos adversos de más de 2 a 3.5 meses después de la segunda dosis de la vacuna y la duración de la protección. A pesar de que el estudio fue diseñado para seguir a los participantes para evaluar seguridad y eficacia durante 2 años después de la segunda dosis, dada la alta eficacia de la vacuna, las barreras prácticas y éticas impiden seguir a los receptores de placebo durante 2 años sin ofrecer inmunización activa, una vez que la vacuna sea aprobada por los entes reguladores y recomendada por las autoridades de salud pública. La evaluación de la seguridad a largo plazo y la eficacia de esta vacuna ocurrirá, pero no puede estar en el contexto de mantener un grupo placebo para el período de seguimiento planificado de 2 años después la segunda dosis. Estos datos no abordan si la vacuna previene la infección asintomática; un criterio de valoración serológico que puede detectar antecedentes de infección independientemente de si los síntomas estaban presentes (anticuerpo de unión a N del SARS-CoV-2) se informará más tarde. Además, dada la alta eficacia de la vacuna y el bajo número de casos de infectados con la vacuna, el establecimiento potencial de un correlato de protección no ha sido factible en el momento de este informe.

Este informe no aborda la prevención del Covid-19 en otras poblaciones, como los adolescentes más jóvenes, niños y mujeres embarazadas. Los datos de seguridad y respuesta inmune de este ensayo después de la vacunación de adolescentes de 12 a 15 años de edad se informarán posteriormente, y adicionalmente se planean estudios para evaluar BNT162b2 en mujeres embarazadas, niños menores de 12 años, y en aquellos en grupos especiales de riesgo, como personas inmunodeprimidas. Aunque la vacuna se puede almacenar hasta 5 días con temperaturas del refrigerador estándar, una vez que estén listas para usar, se requieren temperaturas muy frías para el envío y almacenamiento más prolongado. El requisito actual de almacenamiento en frío puede aliviarse con estudios de estabilidad y con la optimización de formulaciones, que también puede describirse en informes posteriores.

Los datos presentados en este informe tienen importancia más allá del rendimiento de esta vacuna candidato. Los resultados demuestran que el Covid-19 se puede prevenir mediante inmunización, y proporcionar una prueba del concepto de que las vacunas basadas en ARN son un nuevo enfoque prometedor para proteger a los humanos contra enfermedades infecciosas, y demostrar la velocidad con la que una vacuna ARN se puede desarrollar con suficiente inversión de recursos. El desarrollo de BNT162b2 se inició el 10 de enero de 2020, cuando se liberó la secuencia genética del SARS-CoV-2 por el Centro Chino para el Control de Enfermedades y Prevención y fue difundido globalmente por la GISAID (Iniciativa global para compartir todos los datos de influenza). Esta rigurosa demostración de seguridad y eficacia en menos de 11 meses después proporciona una demostración práctica de que las vacunas ARN, que solo requieren la información de una secuencia genética viral para iniciar el desarrollo, son una nueva herramienta para combatir pandemias y otros brotes de enfermedades infecciosas. El diseño continuo de las fases de la prueba 1/2/3 puede proporcionar un modelo para reducir los plazos de desarrollo prolongados que han retrasado la disponibilidad de vacunas contra otras enfermedades infecciosas de importancia médica. En el contexto de la pandemia actual, aún en expansión, la vacuna BNT162b2, si se aprueba, puede contribuir, junto con

otras medidas de salud pública, para reducir las devastadoras pérdidas de salud, vida y bienestar económico y social que han resultado de la propagación global de Covid-19.

Referencias

1. Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. 2020 (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020 (<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-a-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>).
3. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 information page (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>).
4. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906.
5. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Control Release* 2015; 217: 345-51.
6. Kariko K, Muramatsu H, Welsh FA, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther* 2008; 16: 1833-40.
7. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260-3.
8. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. BNT162b2 elicits SARS-CoV-2 neutralising antibodies and TH1 T cells in humans. preprint.
9. Food and Drug Administration. Guidance for industry: emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19. October 2020 (<https://www.fda.gov/media/142749/download>).
10. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172: 577-82.
11. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med* 2020; 12(568): eabe0948.
12. Cowling BJ, Perera RAPM, Valkenburg SA, et al. Comparative immunogenicity of several enhanced influenza vaccine options for older adults: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1704-14.
13. Food and Drug Administration. Shingrix (zoster vaccine recombinant, adjuvanted) product information. 2019 (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix>).