

Evaluación de la vacuna Covid-19 de BNT162b2 en niños de 5 a 11 años

E.B. Walter, K.R. Talaat, C. Sabharwal, A. Gurtman, S. Lockhart, G.C. Paulsen, E.D. Barnett, F.M. Munoz, Y. Maldonado, B.A. Pahud, J.B. Domachowske, E.A.F. Simoes, U.N. Sarwar, N. Kitchin, L. Cunliffe, P. Rojo, E. Kuchar, M. Ramet, I. Munjal, J.L. Perez, R.W. Frenck, Jr., E. Lagkadinou, K.A. Swanson, H. Ma, X. Xu, K. Koury, S. Mather, T.J. Belanger, D. Cooper, O. Tureci, P.R. Dormitzer, U. Şahin, K.U. Jansen, and W.C. Gruber, for the C4591007 Clinical Trial Group*

NEJM, DOI: [10.1056/NEJMoa2116298](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116298), 10 de noviembre, 2021

RESUMEN

ANTECEDENTES. Se necesitan en forma urgente vacunas seguras y efectivas contra la enfermedad del coronavirus 2019 (Covid-19) en niños menores de 12 años.

MÉTODOS. Un estudio de fase 1, de búsqueda de dosis y un ensayo aleatorizado en de fase 2-3 en curso está siendo conducido para investigar la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de 2 dosis de la vacuna BNT162b2, administradas con 21 días de diferencia en niños de 6 meses a 11 años. Presentamos los resultados para niños de 5 a 11 años.

En la fase 2-3 del ensayo, los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 2: 1 para recibir 2 dosis de, ya sea la vacuna BNT162b2 en el nivel de dosis identificado durante el estudio de fase 1 de etiqueta abierta, o placebo. Las respuestas inmunitarias 1 mes después de la segunda dosis de BNT162b2 fueron puenteados inmunológicamente a los resultados de 16 a 25 años de del ensayo fundamental de 2 dosis de 30 µg de BNT162b2. Se evaluó la eficacia de la vacuna contra Covid-19 7 días o más después de evaluar la segunda dosis.

RESULTADOS. Durante el estudio de fase 1, un total de 48 niños de 5 a 11 años recibieron 10 µg, 20 µg o 30 µg de la vacuna BNT162b2 (16 niños en cada nivel de dosis). Sobre la base a la reactogenicidad e inmunogenicidad, se seleccionó un nivel de dosis de 10 µg para el estudio adicional.

En el ensayo de fase 2-3, se asignó al azar a un total de 2268 niños para recibir la vacuna BNT162b2 (1517 niños) o placebo (751 niños). En el punto de corte de los datos, la mediana de seguimiento fue de 2,3 meses.

En los niños de 5 a 11 años, como en otros grupos de edad, la vacuna BNT162b2 tuvo un perfil de seguridad favorable. No se observaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna. Un mes después de la segunda dosis, la media geométrica proporcional de los títulos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 en niños de 5 a 11 años, en relación a los de 16 a 25 años, de 1,04 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,93 a 1,18), un cociente que cumple con el criterio de éxito preespecificado de la inmunogenicidad (límite inferior del IC del 95% bilateral, > 0,67; estimación puntual de la razón de la media geométrica, ≥0,8).

Presentaron Covid-19, con inicio a los 7 días o más después de la segunda dosis, 3 receptores de la vacuna BNT162b2, y en 16 receptores de placebo (eficacia de la vacuna, 90,7%; IC del 95%, 67,7 a 98,3).

CONCLUSIONES. Un régimen de vacunación contra Covid-19 que consta de 2 dosis de 10 µg de BNT162b2, administradas con 21 días de diferencia, se encontró que era seguro, inmunogénico y eficaz en niños de 5 a 11 años. (Financiado por BioNTech y Pfizer; ClinicalTrials.gov número, NCT04816643.)

La vacuna BNT162b2 (Pfizer – BioNTech) es una formulación de nanopartículas lipídicas que contiene ARNm modificado con nucleósidos que codifica la glicoproteína de pico viral del SARS-CoV-2.¹ La vacuna BNT162b2 recibió autorización de uso de emergencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en diciembre del 2020 para la prevención del Covid-19 en personas de 16 años o más, con posterior expansión a jóvenes de 12 a 15 años en mayo de 2021, y para niños de 5 a 11 años el 29 de octubre de 2021, a partir de la base de los datos de este ensayo.² BNT162b2 recientemente recibió la licencia de los Estados Unidos para la inmunización en personas de 16 años o más.²

Los resultados de las fases 1–2–3 del ensayo clínico en curso en personas sanas de 12 años o más, apoyan la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de una serie de 2 dosis de inyecciones de BNT162b2 de 30 µg, administrado con 21 días de diferencia.³⁻⁵ BNT162b2 ha demostrado tener un perfil de seguridad aceptable, caracterizado por dolor en el sitio de inyección, transitorio, leve a moderado, astenia, y cefalea, y fue más inmunogénica entre los niños de 12 a 15 años que entre los adultos jóvenes, y fue de 95 a 100% eficaz para prevenir la enfermedad Covid-19, de 7 días a aproximadamente 2 meses después de la segunda dosis.^{3,4} La eficacia de la vacuna contra el Covid-19 de 7 días a 6 meses después de la segunda dosis fue del 91%,⁶ con una efectividad similar estimada en el mundo real de 8 a 28 días después de la segunda dosis.⁷

Aunque el Covid-19 es generalmente más leve en niños que en los adultos, las enfermedades graves y las complicaciones a largo plazo, incluido el síndrome inflamatorio en niños (MIS-C), pueden ocurrir después de la infección primaria.^{8,9} Los niños en edad escolar representan una alta proporción de los casos de Covid-19,¹⁰ y pueden jugar un papel importante en la transmisión del SARS-CoV-2,^{11,12} incluida la propagación de la variante B.1.617.2 (o delta), altamente transmisible.^{13,14} A finales de septiembre del 2021, las personas menores de 18 años representaron más de una cuarta parte de los casos semanales en Estados Unidos y de 1,6 a 4,2% de las hospitalizaciones acumuladas.¹⁰ Las hospitalizaciones asociadas al Covid-19 entre los niños han aumentado de manera constante desde principios de julio del 2021 en los Estados Unidos; la prevalencia entre niños de 5 a 11 años alcanzó un máximo histórico de 1,1 por cada 100.000 habitantes a finales de septiembre.¹⁵ La pandemia también ha interrumpido la educación y ha afectado negativamente a la situación social, salud mental y en el desarrollo emocional de los niños.¹⁶⁻¹⁹ Por lo tanto, la disponibilidad de vacunas seguras y eficaces para los niños en edad escolar es fundamental.

Métodos

Participantes y supervisión

Este estudio de identificación del nivel de dosis de fase 1, y el estudio en curso de fases 2-3 de seguridad, inmunogenicidad y eficacia, investigan la administración de la vacuna BNT162b2 para participantes sanos de 6 meses hasta los 11 años. A continuación, presentamos los resultados para niños de 5 a 11 años hasta la fecha límite (6 de septiembre de 2021); los resultados para niños 2 a 4 años y 6 meses a menos de 2 años, aún no están disponibles. Los participantes serán seguidos durante 2 años después de recibir la primera dosis, incluida la monitorización de posibles casos de Covid-19 y MIS-C.

Los participantes fueron reclutados por el personal del sitio del estudio. Los niños sin condiciones preexistentes, o con condiciones preexistentes estables fueron elegibles para participar, excepto aquellos con una inmunodeficiencia, o aquellos con antecedentes de MIS-C, o los que reciben terapia con inmunosupresores (incluidos agentes citotóxicos y glucocorticoides sistémicos). Además, en la fase 1 del estudio, los niños con antecedentes clínicos o virológicos de Covid-19, fueron excluidos. Más criterios de inclusión y de exclusión, e información sobre responsabilidades del estudio y conducta ética del estudio, incluido el consentimiento informado, se resumen en el Apéndice complementario, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org. El protocolo contiene detalles adicionales y está disponible en NEJM.org. Los autores dan fe de la exactitud e integridad de los datos y por la fidelidad del ensayo al protocolo.

Procedimientos

Estudio abierto, de fase 1, de búsqueda de dosis

En niños de 5 a 11 años, un régimen de vacunación que implica una inyección intramuscular (deltoides) de 2 dosis de BNT162b2, administradas con 21 días de diferencia, fue iniciado a un nivel de dosis de 10 µg sobre la base de la aceptable seguridad del nivel de dosis de 30 µg en niños de 12 a 15 años, descritos en el estudio de eficacia.⁴

En cada nivel de dosis planificado (10 µg, 20 µg y 30 µg), 4 participantes centinela recibieron inyecciones de BNT162b2, con vacunación seguida de una pausa planificada de 2 días. Si no se veían eventos preocupantes de seguridad, los 12 participantes restantes en el grupo eran vacunados. Después de haber confirmado el comité de revisión interna una seguridad aceptable con 10 µg (ver el apéndice suplemento), la vacunación se inició en el nivel de dosis de 20 µg. Se siguió el mismo proceso para el nivel de dosis de 30 µg.

Ensayo aleatorizado de fase 2-3 en niños 5 a 11 años

Mediante el uso de un sitio web interactivo, los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 2: 1 para recibir 2 dosis, con 21 días de diferencia, de ya sea BNT162b2 al nivel de dosis seleccionado durante la fase 1 (10 µg), o placebo salino. En la fase 2-3, todos los participantes y el personal del estudio, con la excepción de los que preparan o administran las inyecciones, desconocían las asignaciones de grupo.

Después de 6 meses o después de que los participantes se vuelvan elegible para la vacunación Covid-19, de acuerdo con las recomendaciones locales o nacionales, a los destinatarios del placebo, se les ofrecerá BNT162b2.

Seguridad

Las evaluaciones de seguridad incluyeron la evaluación de los eventos de reactogenicidad informados por un padre o tutor mediante el uso de un diario electrónico durante 7 días después de cada dosis. Los datos sobre los efectos adversos no solicitados, incluidos diagnósticos confirmados de miocarditis o de pericarditis, se recogieron desde la primera dosis hasta 1 mes después de la segunda dosis. Se recopilarán datos sobre los eventos adversos graves desde la primera dosis hasta los 6 meses después de la segunda dosis.

Inmunogenicidad

Para todos los participantes en la fase 1 y para un subconjunto de los participantes en la fase 2-3, fueron recolectadas muestras de sangre para evaluaciones de inmunogenicidad, que incluyeron la determinación de los títulos de anticuerpos neutralización del SARS-CoV-2 como se describió anteriormente.²⁰ Las muestras de suero recolectadas de los niños de 5 a 11 años y de los jóvenes de 16 a 25 años de este estudio se analizaron en paralelo para asegurar la comparabilidad de los títulos. Se llevaron a cabo análisis en los participantes que fueron no tenían evidencia serológica o virológica de antecedentes infección por SARS-CoV-2. En la fase 1, los títulos medios geométricos de anticuerpos neutralizantes (GMT) fueron medidos en muestras de suero obtenidas a los 7 días desde la segunda dosis de los participantes que podían ser evaluados (**Tabla S1**). En la fase 2-3, se calculó la proporción de GMT (relación de media geométrica) y la diferencia entre el porcentaje de participantes con serorespuesta entre los de 5 a 11 años, y entre los de 16 a 25 años, 1 mes después de la segunda dosis, al inicio y 1 mes después de la segunda dosis, y el aumento medio del título desde el inicio hasta 1 mes después de la segunda dosis. Se definió la serorespuesta por un aumento en los títulos en un factor de al menos 4 de la línea de base o por títulos que eran al menos 4 veces el límite inferior de cuantificación, si la medición de la línea de base era menor que el límite inferior de cuantificación.

Eficacia

Se describió la eficacia de la vacuna contra Covid-19 confirmado, con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis, en los participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, y en todos los participantes. Los métodos para identificar la infección por SARS-CoV-2 y el Covid-19 se resumen en el apéndice complementario.

Análisis estadístico

El tamaño de la muestra para la fase 1 y el tamaño total de la muestra para la fase 2-3 no se basaron en pruebas de hipótesis estadística. Los puntos finales de seguridad para la población de seguridad (**Tabla S1**) se presentan descriptivamente como recuentos, porcentajes, e intervalos de confianza del 95% a dos caras de Clopper-Pearson. Los eventos adversos y los eventos adversos graves se clasifican según los términos del Diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA), versión 24.0, para cada grupo.

La eficacia se infirió mediante un enfoque de "inmunopuente", en los títulos de anticuerpos neutralizantes provocados por BNT162b2 en niños de 5 a 11 años fueron comparados con los títulos obtenidos por BNT162b2 en los jóvenes de 16 a 25 años (en los que se ha demostrado la eficacia⁴), con una prueba formal de hipótesis de no inferioridad. El subconjunto del inmunopuente de los niños de 5 a 11 años (aquellos cuyos títulos neutralizantes fueron comparados), consistió en 485 participantes inscriptos en sitios de Estados Unidos y Europa

(322 en el Grupo BNT162b2, y 163 en el grupo placebo). La comparación de inmunopuente utilizó datos que pudieron ser evaluados a partir de la inmunogenicidad de la población del subconjunto de inmunopuente. Una muestra al azar de 350 participantes de 16 a 25 años de un estudio anterior⁴ (300 en el Grupo BNT162b2 de 30 µg y 50 en el grupo placebo [incluido con fines de cegamiento]) fue seleccionada con el uso de un procedimiento selección de muestra aleatoria simple como el grupo etario control de inmunopuente. El éxito del inmunopuente según lo especificado en el protocolo se basó en la relación de la media geométrica de títulos de anticuerpos neutralizantes de las muestras de suero extraídas 1 mes después de la segunda dosis y fue declarado si el límite inferior del 95% del intervalo de confianza para la razón de la media geométrica (5 a 11 de 16 a 25 años) era mayor que 0.67 y la estimación puntual de la razón de la media geométrica fuera 0,8 o mayor. La comunicación de la FDA recibida después del bloqueo de la base de datos para el informe de los análisis propuestos aumentó la estimación puntual de la relación de la media geométrica para el éxito del inmunopuente a 1.0 o mayor.

Se declaró el éxito del inmunopuente basado en la diferencia de la seroreespuesta si el menor límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia en porcentajes de participantes (5–11 años menos 16-25 años) con serorrespuesta era mayor que –10%. Un tamaño de muestra de 225 destinatarios de BNT162b2 con datos que podían ser evaluados en ambos grupos de edad aportaron 90,4% y 92,6% de potencia para demostrar el inmunopuente sobre la base de la relación media geométrica y de la diferencia en la serorrespuesta, respectivamente.

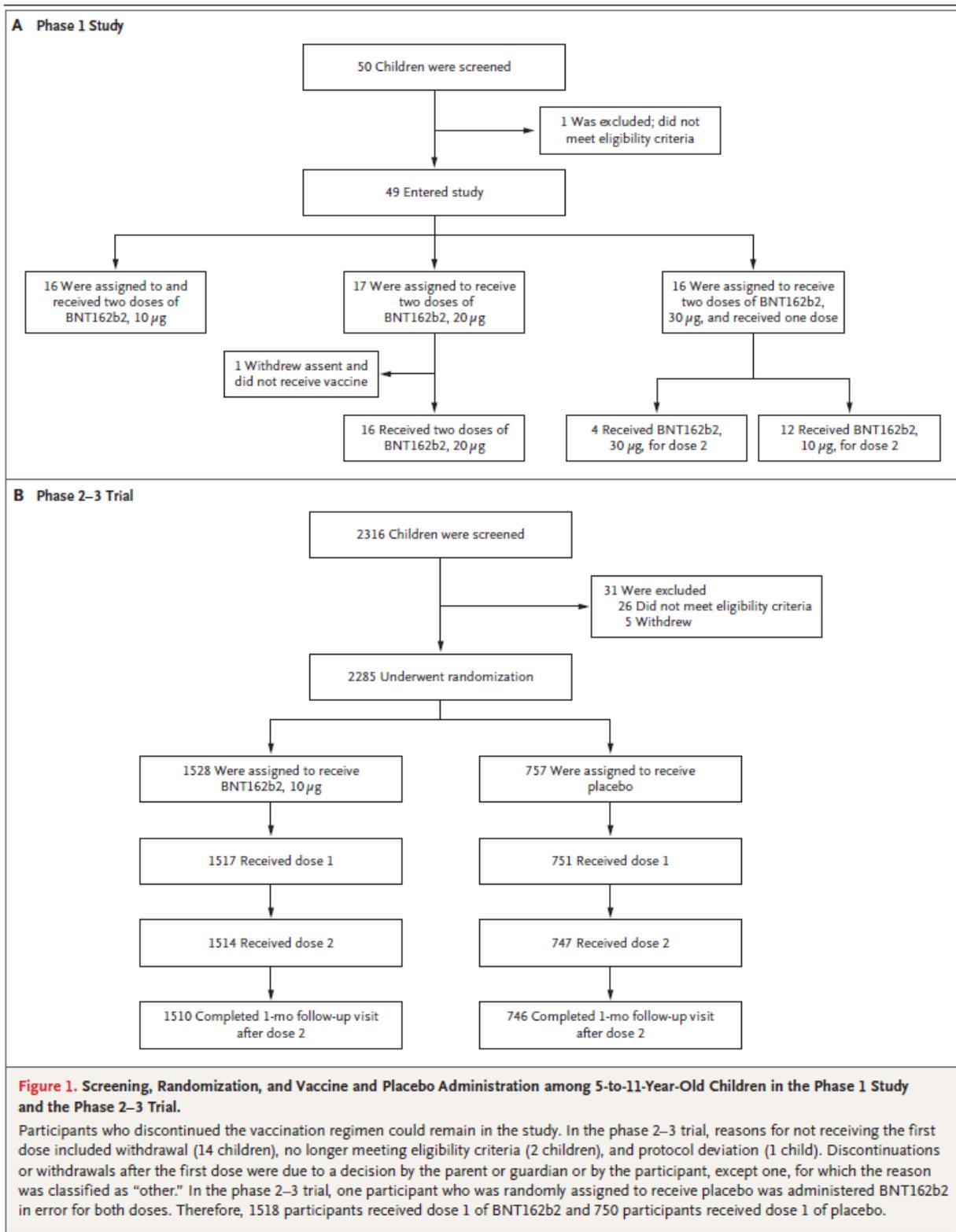
La eficacia de la vacuna se definió como $100 \times (1 - \text{TIR})$, donde IRR es la razón de probabilidades (RR) de la tasa de Covid-19 confirmado en el grupo BNT162b2, a la tasa del grupo placebo. Se obtuvo el 95% asociado del intervalo de confianza a 2 lados se obtuvo el intervalo para la eficacia de la vacuna con el método Clopper-Pearson, ajustado por tiempo de vigilancia (definido como el tiempo total en 1000 personas-año para el punto final dado en todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo de punto final).

Resultados

Participantes

Fase 1

Desde el 24 de marzo hasta el 14 de abril del 2021, un total de 50 niños de 5 a 11 años fueron evaluados para su inclusión en 4 sitios de Estados Unidos, y 48 recibieron dosis crecientes de la vacuna BNT162b2 (**Figura 1**). La mitad de los niños eran varones, el 79% eran blancos, el 6% eran negros, el 10% eran asiáticos y el 8% eran hispanos o latinos. La edad media fue de 7,9 años (**Tabla S2**).



Fase 2-3

Desde el 7 de junio hasta el 19 de junio del 2021, un total de 2316 niños de 5 a 11 años fueron evaluados para su inclusión, y 2285 se sometieron a aleatorización en 81 sitios en los Estados Unidos, España, Finlandia y Polonia; 2268 participantes recibieron inyecciones, con 1517 asignados al azar para recibir BNT162b2 y 751 asignados para recibir placebo (**Figura 1**). Un participante que fue al azar asignado para recibir placebo se administró BNT162b2

erróneamente ambas dosis; por lo tanto, 1518 participantes recibieron la dosis 1 de BNT162b2 y 750 participantes recibieron la dosis 1 de placebo. Más del 99% de los participantes recibieron una segunda dosis. En la fecha de corte de los datos, la mediana de tiempo de seguimiento fue de 2,3 meses (rango, 0 a 2,5); 95% de los participantes tuvieron al menos 2 meses de datos de seguridad de seguimiento disponibles después de la segunda dosis.

En general, el 52% eran hombres, el 79% eran blancos, El 6% eran negros, el 6% eran asiáticos y el 21% eran hispano o latinos (**Tabla 1**).

La edad media fue 8,2 años; 20% de los niños tenían condiciones coexistentes (incluido el 12% con obesidad y aproximadamente 8% con asma), y 9% fueron SARS-CoV-2 positivo al inicio del estudio. Aparte de una edad más joven, hubo un porcentaje más bajo de negros, hispanos o latinos de 5 a 11 años (6% y 18%, respectivamente) que los de 16 a 25 años (12% y 36%, respectivamente), las características demográficas fueron similares entre los receptores de BNT162b2 de 5 a 11 años, y de 16 a 25 años que se incluyeron en el subconjunto del inmunopuente (**Tabla S3**).

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Children in the Phase 2–3 Trial.*			
Characteristic	BNT162b2 (N= 1518)†	Placebo (N= 750)†	Total (N= 2268)
Male sex — no. (%)	799 (52.6)	383 (51.1)	1182 (52.1)
Race — no. (%)‡			
White	1204 (79.3)	586 (78.1)	1790 (78.9)
Black	89 (5.9)	58 (7.7)	147 (6.5)
Asian	90 (5.9)	47 (6.3)	137 (6.0)
Multiracial	109 (7.2)	49 (6.5)	158 (7.0)
Other or not reported	26 (1.7)	10 (1.3)	36 (1.6)
Hispanic or Latinx ethnicity — no. (%)‡	319 (21.0)	159 (21.2)	478 (21.1)
Country — no. (%)			
United States	1073 (70.7)	531 (70.8)	1604 (70.7)
Finland	158 (10.4)	81 (10.8)	239 (10.5)
Spain	162 (10.7)	78 (10.4)	240 (10.6)
Poland	125 (8.2)	60 (8.0)	185 (8.2)
Age at vaccination — yr			
Mean ±SD	8.2±1.93	8.1±1.97	8.2±1.94
Median (range)	8.0 (5–11)	8.0 (5–11)	8.0 (5–11)
Obese — no. (%)§	174 (11.5)	92 (12.3)	266 (11.7)
Coexisting conditions¶	312 (20.6)	152 (20.3)	464 (20.5)
Baseline SARS-CoV-2 infection status — no. (%)			
Positive	133 (8.8)	65 (8.7)	198 (8.7)
Negative	1385 (91.2)	685 (91.3)	2070 (91.3)

* Results shown are for the safety population (see Table S1). Percentages may not total 100 because of rounding.

† One participant who was randomly assigned to receive placebo was administered BNT162b2 in error; this participant received two doses of BNT162b2 and is included in the BNT162b2 column.

‡ Race and ethnicity were reported by the participants or by their parents or guardians.

§ Obesity was defined as a body-mass index (the weight in kilograms divided by the square of the height in meters) at or above the 95th percentile according to the U.S. Centers for Disease Control and Prevention growth charts.

¶ Coexisting conditions are those that increase the risk of severe Covid-19 disease (i.e., one or more prespecified underlying conditions as defined in Kim et al.,²¹ obesity, or both).

|| A positive SARS-CoV-2 status required a positive N-binding antibody result at the first vaccination visit, a positive nucleic acid amplification test result at the first vaccination visit, or a medical history of Covid-19.

Seguridad e inmunogenicidad de la fase 1

La mayoría de las reacciones locales fueron de leves a moderadas y todos fueron transitorias (**Fig. S1A** y **Tabla S4**). La fiebre fue más común en el grupo de nivel de dosis de 30 µg, que en los grupos de nivel de dosis de 10 µg y 20, después de la primera y de la segunda dosis (**Fig. S1B**).

Los 4 participantes centinela en el grupo del nivel de dosis de 30 µg que recibieron la segunda dosis de 30 µg tuvieron fiebre leve a moderada dentro de los 7 días; los 12 participantes restantes en el grupo del nivel de dosis de 30 µg recibieron una segunda dosis de 10 µg aproximadamente 1 mes después de la primera dosis, según lo recomendado por el comité de revisión interna después de la selección de la dosis de la fase 2-3.

Los eventos adversos desde la primera dosis hasta 1 mes después la segunda dosis, fueron informada por el 43,8% de los participantes que recibieron 2 dosis de 10 µg de BNT162b2, 31,3% de los que recibieron 2 dosis de 20 µg, y el 50,0% de los que recibieron 2 dosis de 30 µg (**Tabla S6**).

Se reportó un evento adverso severo (pirexia de grado 3) en un participante de 10 años, y comenzó el día de la segunda dosis de 20 µg de BNT162b2, con una temperatura que alcanzó los 39,7 ° C (103.5 ° F) el día después de la vacunación, y resolvió al día siguiente. Se usaron medicamentos antipiréticos, y el investigador consideró que el evento estaba relacionado con la recepción de la vacuna BNT162b2.

Las GMT de anticuerpos neutralizantes en suero 7 días después de la segunda dosis fueron 4163 con la dosis de 10 µg de BNT162b2 y 4583 con la dosis de 20 µg (**fig. S2**). Basados en los resultados de seguridad e inmunogenicidad, se seleccionó el nivel de dosis de 10 µg para una evaluación adicional en niños de 5 a 11 años en fase 2-3.

Seguridad de la fase 2-3

Los receptores de BNT162b2 informaron más reacciones locales y eventos sistémicos que los receptores de placebo (**Figura 2**). Las reacciones y eventos informados fueron generalmente leves a moderados, con una duración de 1 a 2 días (**Tabla S4**).

El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción local más común, que ocurre en 71 a 74% de destinatarios de BNT162b2.

El dolor severo en el lugar de la inyección se informó después de la primera o segunda dosis en el 0,6% de los receptores de BNT162b2 y en ningún destinatario de placebo.

La astenia y el dolor de cabeza fueron los eventos sistémicos adversos notificados con más frecuencia. Astenia severa (0,9%), dolor de cabeza (0,3%), escalofríos (0,1%) y dolor muscular (0,1%) también se reportaron después de la primera o segunda dosis de BNT162b2. Las frecuencias de astenia, dolor de cabeza y escalofríos fueron similares entre receptores de BNT162b2 y placebo después de la primera dosis, y fueron más frecuentes entre los receptores de BNT162b2 que entre los receptores de placebo después la segunda dosis. En general, los eventos sistémicos fueron informados con más frecuencia después de la segunda dosis de BNT162b2, que después de la primera dosis.

La fiebre ocurrió en el 8,3% de los receptores de BNT162b2 después de la primera o segunda dosis. El uso de un antipirético entre los receptores de BNT162b2 fue más frecuente después de la segunda dosis que después de la primera dosis. Un receptor BNT162b2 tuvo una

temperatura de 40,0 ° C (104 ° F) 2 días después de la segunda dosis; se usaron antipiréticos y la fiebre se resolvió al día siguiente.

Desde la primera dosis hasta 1 mes después la segunda dosis, los eventos adversos fueron informados por 10,9% de los receptores de BNT162b2 y 9,2% de los destinatarios del placebo (**Cuadro S7**). Un poco más de receptores de BNT162b2 (3,0%), que los receptores de placebo (2,1%) informaron eventos adversos que fueron considerados por los investigadores que estaban relacionados con la vacuna o con el placebo.

Se informaron eventos adversos graves en 0,1% de los receptores de BNT162b2 y 0,1% de los destinatarios de placebo. 3 eventos adversos graves se informaron a 2 participantes en la fecha de corte; los 3 (dolor abdominal post-lesión, y una pancreatitis en un receptor de placebo y fractura de brazo en un receptor de BNT162b2) se consideraron no relacionados a la vacuna o al placebo.

No se informaron muertes ni eventos adversos que llevaran al retiro del ensayo.

Se informó linfadenopatía en 10 receptores de BNT162b2 (0,9%) y en 1 receptor de placebo (0,1%).

No hubo reporte de miocarditis, pericarditis, hipersensibilidad, o anafilaxia en los receptores de BNT162b2.

Cuatro erupciones cutáneas se vieron en receptores de BNT162b2 (en el brazo, torso, cara o cuerpo, sin patrón consistente) y fueron consideradas en relación con la vacunación; las erupciones fueron leves y autolimitadas, y el inicio fue típicamente 7 días o más después de la vacunación.

No hubo diferencias de seguridad evidentes cuando se analizaron los datos según el estado inicial de infección por SARS-CoV-2.

Inmunogenicidad de fase 2-3

La razón de la media de los GMT de los anticuerpos neutralizantes para 10 µg de BNT162b2 en niños de 5 a 11 años, en relación a la dosis de 30 µg de BNT162b2 en personas de 16 a 25 años 1 mes después de la segunda dosis, fue de 1.04 (95% intervalo de confianza [IC], 0,93 a 1,18) (**Tabla 2**), una proporción que cumple el criterio de inmunopuente de un límite inferior del 95% de del intervalo de confianza mayor que 0,67, la estimación puntual predefinida de una razón de media geométrica de 0,8 o más, y el criterio de estimación puntual solicitado por la FDA de una razón de media geométrica de 1.0 o más. En ambos grupos de edad, el 99,2% de los participantes logró una serorespuesta, 1 mes después de la segunda dosis. La diferencia entre el porcentaje de niños de 5 a 11 años que lograron serorespuesta y el porcentaje en jóvenes de 16 a 25 años fue de 0,0 puntos porcentuales (IC del 95%, -2,0 a 2.2), que también cumplió con un criterio de inmunopuente.

Los GMT de anticuerpos neutralizantes del suero, 1 mes después de la segunda dosis de BNT162b2 fueron 1198 en el grupo de 5 a 11 años, y 1147 en el grupo de 16 a 25 años (**Fig. S3**); el GMT correspondiente entre los receptores de placebo era de 11 y 10 la elevación de la media geométrica promedio desde la línea de base hasta 1 mes después de la segunda dosis fue de 118,2 en niños de 5 a 11 años y 111,4 en 16 a 25 años; el promedio de la media geométrica correspondiente a los aumentos entre los receptores de placebo fueron de 1,1 y 1,0.

Es de destacar que los GMT de anticuerpos neutralizantes informados en la fase 1 son de muestras de suero obtenidas 7 días después de la segunda dosis (durante la expansión de la respuesta inmune) y los GMT en la fase 2-3 son de muestras de suero obtenidas 1 mes después de la segunda dosis.

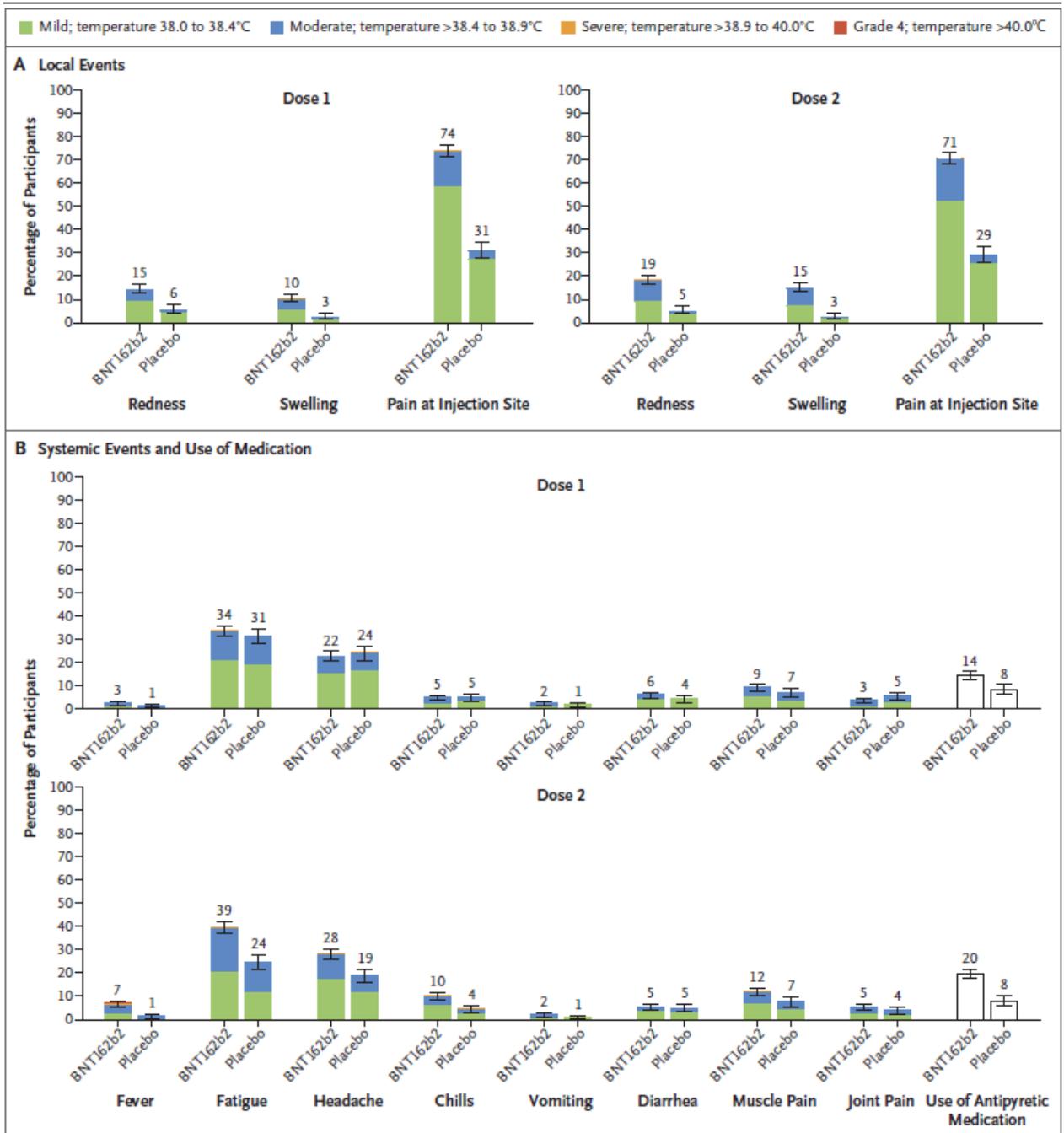


Figure 2. Local Reactions and Systemic Events Reported in the Phase 2-3 Trial within 7 Days after Injection of BNT162b2 or Placebo.

Panel A shows local reactions and Panel B shows systemic events after the first and second doses in recipients of the BNT162b2 vaccine (dose 1, 1511 children; dose 2, 1501 children) and placebo (dose 1, 748 or 749 children; dose 2, 740 or 741 children). The numbers refer to the numbers of children reporting at least one “yes” or “no” response for the specified event after each dose; responses may not have been reported for every type of event. Severity scales are summarized in Table S5; fever categories are designated in the key. The numbers above the bars are the percentage of participants in each group with the specified local reaction or systemic event. I bars represent 95% confidence intervals. One participant in the BNT162b2 group had a fever of 40.0°C after the second dose.

Table 2. Results of Serum SARS-CoV-2 Neutralization Assay 1 Month after the Second Dose of BNT162b2 among Participants 5 to 11 and 16 to 25 Yr of Age.*

Age Group	BNT162b2 Dose Level	No. of Participants	GMT (95% CI) [†]	Geometric Mean Ratio, 5-to-11-yr-olds vs. 16-to-25-yr-olds (95% CI) [‡]
5–11 yr	10 µg	264	1197.6 (1106.1–1296.6)	1.04 (0.93–1.18)
16–25 yr	30 µg	253	1146.5 (1045.5–1257.2)	—

* Results are those that could be evaluated for participants in the immunogenicity population of the immunobridging subset (Table S1) who had no serologic or virologic evidence of past or current SARS-CoV-2 infection up to the visit 1 month after the second dose and who had no history of Covid-19. Twenty-eight of 322 participants 5 to 11 years of age and 27 of 300 participants 16 to 25 years of age were excluded from the immunogenicity population; the most common reasons were that the participant did not have at least one valid and determinate immunogenicity result within 28 to 42 days after the second dose (13 and 21 participants, respectively), which included those who either did not have blood drawn at 1 month or did not have blood drawn within the specified time window, and protocol deviation (10 and 4 participants, respectively). Participants could be excluded for more than one reason. Among those in the population with data that could be evaluated, 30 participants who were 5 to 11 years of age and 20 participants who were 16 to 25 years of age were further excluded because they did not meet the requirement of “without evidence of infection” for the primary comparison.

[†] Geometric mean titers (GMTs) and two-sided 95% confidence intervals were calculated by exponentiation of the mean logarithm of the titers and the corresponding confidence intervals (based on Student’s t distribution). Assay results below the lower limit of quantitation were set to 0.5 times the lower limit of quantitation.

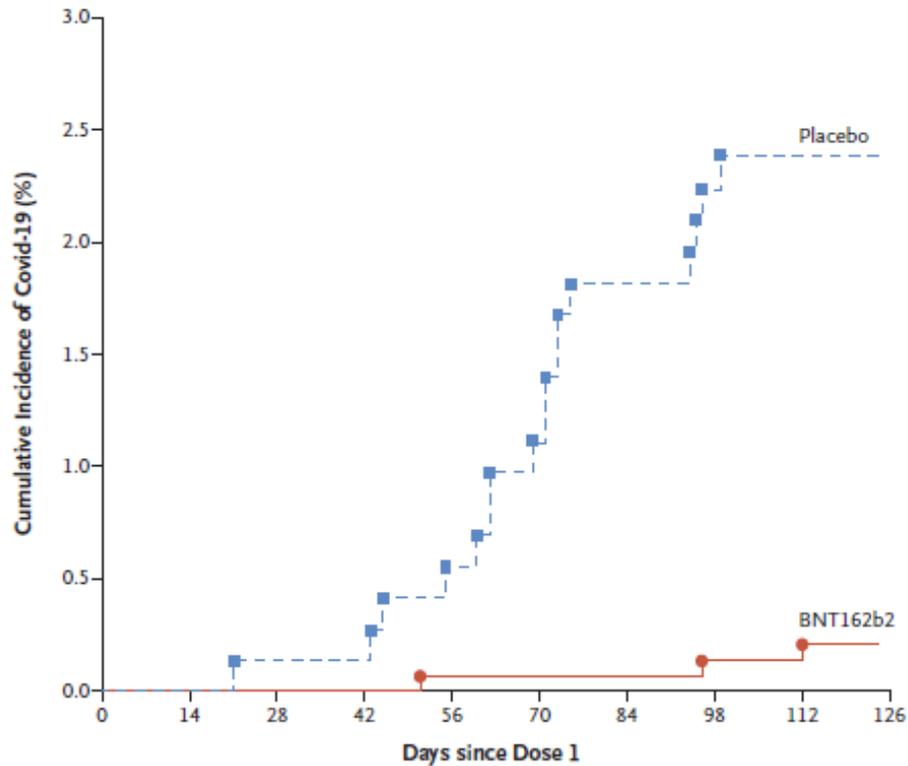
[‡] The geometric mean ratio and two-sided 95% confidence intervals were calculated by exponentiation of the mean difference of the logarithms of the titers (the 5-to-11-year-old cohort minus the 16-to-25-year-old cohort) and the corresponding confidence intervals (based on Student’s t distribution). The immunobridging criterion was met because the lower boundary of the two-sided confidence interval for the geometric mean ratio was greater than 0.67 and the point estimate of the geometric mean ratio was 0.8 or more.

Eficacia fase 2-3

Entre los participantes sin evidencia de antecedentes infección por SARS-CoV-2, hubo 3 casos de Covid-19 (con inicio 7 días o más después de la segunda dosis) entre los receptores de BNT162b2 y 16 entre los que recibieron placebo; la eficacia observada de la vacuna fue del 90,7% (IC del 95%, 67,7 a 98,3).

Entre todos los participantes con datos que podían ser evaluados, independientemente de la evidencia del antecedente de infección por SARS-CoV-2, no se registraron casos adicionales; la eficacia de la vacuna observada fue del 90,7% (IC del 95%, 67,4 a 98,3) (**Fig. 3**).

No se informaron casos de Covid-19 grave o de MIS-C.



Efficacy End Point	SARS-CoV-2 Infection Status	BNT162b2		Placebo		Vaccine Efficacy (95% CI)
		No. of participants with event (total no.)	Surveillance time (no. at risk) 1000 person-yr	No. of participants with event (total no.)	Surveillance time (no. at risk) 1000 person-yr	
Covid-19 ≥ 7 days after second dose	Without evidence of previous infection	3 (1305)	0.322 (1273)	16 (663)	0.159 (637)	90.7 (67.7–98.3)
Covid-19 ≥ 7 days after second dose	With or without evidence of previous infection	3 (1450)	0.353 (1398)	16 (736)	0.176 (704)	90.7 (67.4–98.3)

Figure 3. Vaccine Efficacy in Children 5 to 11 Years of Age.

The graph represents the cumulative incidence of the first occurrence of Covid-19 after the first dose of vaccine or placebo. Each symbol represents cases of Covid-19 starting on a given day. Results shown in the graph are all available data for the efficacy population, and results shown in the table are those for the efficacy population that could be evaluated (defined in Table S1). Participants without evidence of previous infection were those who had no medical history of Covid-19 and no serologic or virologic evidence of past SARS-CoV-2 infection before 7 days after the second dose (i.e., N-binding serum antibody was negative at the first vaccination visit, SARS-CoV-2 was not detected in nasal swabs by nucleic acid amplification test at the vaccination visits, and nucleic acid amplification tests were negative at any unscheduled visit before 7 days after the second dose). The cutoff date for the efficacy evaluation was October 8, 2021. Surveillance time is the total time in 1000 person-years for the given end point across all participants within each group at risk for the end point. The time period for Covid-19 case accrual was from 7 days after the second dose to the end of the surveillance period. The 95% confidence intervals for vaccine efficacy were derived by the Clopper–Pearson method, adjusted for surveillance time.

Discusión

La administración de 2 dosis de 10 µg de la vacuna BNT162b2, separados por 21 días, fue seguro, inmunogénico, y con un 90,7% de eficacia contra Covid-19 en niños de 5 a 11 años. La evaluación de BNT162b2 en niños se llevó a cabo por varias razones.

Con la priorización de grupos de mayor edad para la vacunación, los niños en edad escolar ahora representan una proporción creciente de casos y hospitalizaciones en comparación con su proporción temprana en la pandemia,^{10,22,23,24} y están ocurriendo brotes escolares.^{14,25} Los beneficios directos de prevenir la infección por SARS-CoV-2 en niños incluyen la protección contra enfermedades graves, hospitalizaciones y complicaciones graves o de largo plazo, como el MIS-C.

Los beneficios indirectos incluyen la probabilidad de reducción de la transmisión en el hogar y en la escuela, incluida la transmisión que afecta a las personas, y un aprendizaje presencial más seguro.²⁶⁻²⁹

Sin vacunas Covid-19 efectivas para este grupo etario, los niños podrían potencialmente volverse continuos reservorios de infección y fuentes de nuevas variantes emergentes.^{26,30} Los cierres de escuelas asociados al Covid-19 y las cuarentenas también tienen efectos sociales y costos económicos para las familias y los cuidadores.¹⁶⁻¹⁹

Por lo tanto, la vacunación generalizada en todos los grupos de edad es esencial en los esfuerzos en curso para reducir la pandemia.

Sobre la base de la seguridad e inmunogenicidad de los resultados de la fase 1, se seleccionaron 10 µg de BNT162b2 como el nivel de dosis que se estudiará en niños de 5 a 11 años en el ensayo de fase 2-3. Este nivel de dosis fue asociado con eventos adversos locales y sistémicos de bajo grado, que duran de 1 a 2 días; la frecuencia y la gravedad de la fiebre fueron bajas.

En comparación con adultos y adolescentes en el ensayo fundamental, los niños de 5 a 11 años informaron una mayor incidencia de enrojecimiento en el lugar de la inyección (15 a 19%, versus 5 a 7%) e hinchazón (10 a 15%, versus 5 a 8%), pero una incidencia generalmente menor de eventos sistémicos, incluida la fiebre (3 a 7%, frente a 1 a 20%) y los escalofríos (5 a 10%, frente a 6 a 42%).^{3,4}

La linfadenopatía se informó en el 0,9% de los niños de 5 a 11 años receptores de BNT162b2, una incidencia similar a la de los de 12 a 15 años (0,8%) pero superior a la observada en adultos (0,3%).^{3,4}

Se informaron 4 erupciones potencialmente relacionadas con la vacuna, pero fueron muy pocas para determinar si el patrón era similar al observado en los receptores adultos de BNT162b2³¹.

No se notificaron casos de MIS-C, aunque la vigilancia continua. Tampoco casos de miocarditis ni pericarditis, un hallazgo consistente con la baja frecuencia de estos eventos adversos con el mundo real con el uso de BNT162b2 en otros grupos de edad³².

La robusta respuesta de neutralización de virus observada en los niños de 5 a 11 años fue similar a la vista en jóvenes de 16 a 25 años de la prueba fundamental, lo que demostró una eficacia de la vacuna del 95% entre las personas de al menos 16 años, de 7 días a

aproximadamente 2 meses después de la segunda dosis.³

Los datos de Inmunopuente de personas de 16 a 25 años, junto con las evaluaciones de eficacia, se utilizaron para respaldar la autorización de uso de emergencia en 12 a 15 años.⁴ La alta eficacia observada de BNT162b2 en niños de 5 a 11 años es compatible con los resultados del inmunopuente y la alta eficacia demostrada en el ensayo pivotal.^{3,4,6}

Este estudio describe la inmunización contra la infección por SARS-CoV-2 con una vacuna de ARNm en niños menores de 12 años y documentó la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de una vacuna Covid-19 en esta población; se están preparando ensayos de otras vacunas.

Las limitaciones del estudio incluyen la falta de seguimiento a más largo plazo para evaluar la duración de las respuestas inmunes, la eficacia, y seguridad. Sin embargo, el seguimiento a más largo plazo de este estudio, que continuará durante 2 años, debe proporcionar una aclaración. Este estudio también no tiene la capacidad para detectar posibles efectos secundarios raros de BNT162b2 en niños de 5 a 11 años. Sin embargo, la seguridad de BNT162b2 observada en el estudio combinado con el uso generalizado de BNT162b2 en ancianos deben brindar tranquilidad. Es más, una cohorte ampliada de niños de 5 a 11 años está siendo evaluados en el presente estudio, y las evaluaciones de seguridad adicionales están en progreso. Otras limitaciones son que no se evaluó la administración concomitante de BNT162b2 con otras vacunas, y la evaluación de las respuestas mediadas por células a la inmunización aún no están disponibles.

Los datos aquí reportados apoyan la vacunación de niños de 5 a 11 años con dos dosis de 10 µg de la vacuna BNT162b2. La evaluación de BNT162b2 en los niños más pequeños está en curso.

Referencias

1. Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature* 2021; 595: 572-7.
2. Comirnaty and Pfizer–BioNTech COVID-19 Vaccine. Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, October 29, 2021 (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/comirnaty-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>).
3. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
4. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med* 2021; 385: 239-50.
5. Comirnaty (Covid-19 vaccine, mRNA) prescribing information. Mainz, Germany: BioNTech Manufacturing, 2021 (<https://www.fda.gov/media/151707/download>).
6. Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med* 2021; 385: 1761-73.
7. Glatman-Freedman A, Hershkovitz Y, Kaufman Z, Dichtiar R, Keinan-Boker L, Bromberg M. Effectiveness of BNT162b2 vaccine in adolescents during outbreak of

SARS-CoV-2 delta variant infection, Israel, 2021. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 2919-22.

8. Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk factors for severity in children with coronavirus disease 2019: a comprehensive literature review. *Pediatr Clin North Am* 2021; 68: 321-38.

9. Centers for Disease Control and Prevention. Information for healthcare providers about multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). 2021 (<https://www.cdc.gov/mis/hcp/index.html>).

10. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: state-level data report. 2021 (<https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>).

11. Romain B, Schneiderman M, Geliebter A. Prevalence of COVID-19 in adolescents and youth compared with older adults in states experiencing surges. *PLoS One* 2021; 16(3): e0242587.

12. Szablewski CM, Chang KT, Brown MM, et al. SARS-CoV-2 transmission and infection among attendees of an overnight camp — Georgia, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1023-5.

13. Centers for Disease Control and Prevention. COVID data tracker. 2021 (<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#datatracker-home>).

14. Lam-Hine T, McCurdy SA, Santora L, et al. Outbreak associated with SARS-CoV-2 B.1.617.2 (delta) variant in an Elementary school — Marin County, California, May–June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 1214-9.

15. COVID-NET. Laboratory-confirmed COVID-19-associated hospitalizations. 2021 (https://gis.cdc.gov/grasp/COVIDNet/COVID19_3.html).

16. McKune SL, Acosta D, Diaz N, et al. Psychosocial health of school-aged children during the initial COVID-19 safer-at-home school mandates in Florida: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2021; 21: 603.

17. Engzell P, Frey A, Verhagen MD. Learning loss due to school closures during the COVID-19 pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118(17): e2022376118.

18. Lopez-Bueno R, Lopez-Sanchez GF, Casajus JA, Calatayud J, Tully MA, Smith L. Potential health-related behaviors for preschool and school-aged children during COVID-19 lockdown: a narrative review. *Prev Med* 2021; 143: 106349.

19. UNICEF. COVID-19 and children. 2020 (<https://data.unicef.org/covid-19-and-children/>).

20. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 2020; 383: 2439-50.

21. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed COVID-19 — COVID-NET, 14 states, March 1–July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1081-8.

- 22.** Delahoy MJ, Ujamaa D, Whitaker M, et al. Hospitalizations associated with COVID-19 among children and adolescents — COVID-NET, 14 states, March 1, 2020–August 14, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 1255-60.
- 23.** Preston LE, Chevinsky JR, Kompaniyets L, et al. Characteristics and disease severity of US children and adolescents diagnosed with COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021; 4(4): e215298.
- 24.** Siegel DA, Reses HE, Cool AJ, et al. Trends in COVID-19 cases, emergency department visits, and hospital admissions among children and adolescents aged 0–17 years — United States, August 2020–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 1249-54.
- 25.** Jehn M, McCullough JM, Dale AP, et al. Association between K–12 school mask policies and school-associated COVID-19 outbreaks — Maricopa and Pima Counties, Arizona, July–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 1372-3.
- 26.** Anderson EJ, Campbell JD, Creech CB, et al. Warp speed for coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines: why are children stuck in neutral? *Clin Infect Dis* 2021; 73: 336-40.
- 27.** Klass P, Ratner AJ. Vaccinating children against Covid-19 — the lessons of measles. *N Engl J Med* 2021; 384: 589-91.
- 28.** Parks SE, Zviedrite N, Budzyn SE, et al. COVID-19-related school closures and learning modality changes — United States, August 1–September 17, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70: 1374-6.
- 29.** Paul LA, Daneman N, Schwartz KL, et al. Association of age and pediatric household transmission of SARS-CoV-2 infection. *JAMA Pediatr* 2021; 175: 1151-8.
- 30.** Goldman E. How the unvaccinated threaten the vaccinated for COVID-19: a Darwinian perspective. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118(39): e2114279118.
- 31.** Grieco T, Maddalena P, Sernicola A, et al. Cutaneous adverse reactions after COVID-19 vaccines in a cohort of 2740 Italian subjects: an observational study. *Dermatol Ther* 2021 October 7 (Epub ahead of print).
- 32.** Cai C, Peng Y, Shen E, et al. A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Mol Ther* 2021; 29: 2794-805.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)