The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ARTÍCULO ORIGINAL

Seguridad y eficacia de la vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19

Fernando P. Polack, médico, Stephen J. Thomas, MD, Nicholas Kitchin, MD, Judith Absalon, MD, Alejandra Gurtman, MD, Stephen Lockhart, DM, John L. Pérez, MD, Gonzalo Pérez Marc, MD, Edson D. Moreira, MD, Cristiano Zerbini, MD, Ruth Bailey, Licenciada en Ciencias, 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., MD, Laura L. Hammitt, MD, Özlem Türeci, médico, Haylene Nell, MD, Axel Schaefer, doctor en medicina, Serhat Ünal, MD, Dina B. Tresnan, DVM, Ph.D., Susan Mather, MD, Philip R. Dormitzer, MD, Ph.D., Uğur Şahin, MD, Kathrin U. Jansen, Ph.D., y William C. Gruber, MDet al.,para el grupo de ensayos clínicos C4591001 *

December 10, 2020
DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

Artículo | Figuras / Medios

Métrica

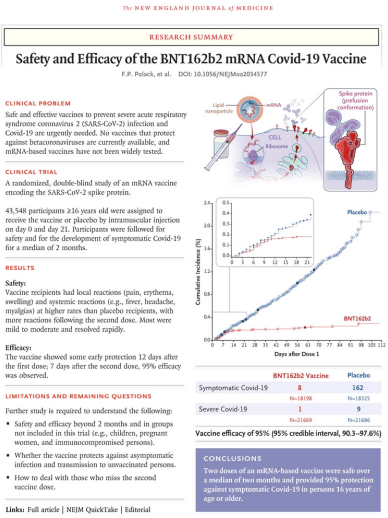
13 referencias
4 Citando artículos
Related Articles

Resumen

ANTECEDENTES

La infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo y la enfermedad resultante por coronavirus 2019 (Covid-19) han afectado a decenas de millones de personas en una pandemia mundial. Se necesitan con urgencia vacunas seguras y eficaces.

MÉTODOS



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

RESEARCH SUMMARY

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

F.P. Polack, et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577

CLINICAL PROBLEM

Safe and effective vaccines to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and Covid-19 are urgently needed. No vaccines that protect against betacoronaviruses are currently available, and mRNA-based vaccines have not been widely tested.

CLINICAL TRIAL

A randomized, double-blind study of an mRNA vaccine encoding the SARS-CoV-2 spike protein.

43,548 participants ≥16 years old were assigned to receive the vaccine or placebo by intramuscular injection on day 0 and day 21. Participants were followed for safety and for the development of symptomatic Covid-19 for a median of 2 months.

RESULTS

Safety:
Vaccine recipients had local reactions (pain, erythema, swelling) and systemic reactions (e.g., fever, headache, myalgias) at higher rates than placebo recipients, with more reactions following the second dose. Most were mild to moderate and resolved rapidly.

Efficacy:
The vaccine showed some early protection 12 days after the first dose; 7 days after the second dose, 95% efficacy was observed.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

Further study is required to understand the following:

- Safety and efficacy beyond 2 months and in groups not included in this trial (e.g., children, pregnant women, and immunocompromised persons).
- Whether the vaccine protects against asymptomatic infection and transmission to unvaccinated persons.
- How to deal with those who miss the second vaccine dose.

Links: Full article | NEJM QuickTake | Editorial

	BNT162b2 Vaccine	Placebo
Symptomatic Covid-19	8	162
	N=18198	N=18325
Severe Covid-19	1	9
	N=21669	N=21686

Vaccine efficacy of 95% (95% credible interval, 90.3–97.6%)

CONCLUSIONS

Two doses of an mRNA-based vaccine were safe over a median of two months and provided 95% protection against symptomatic Covid-19 in persons 16 years of age or older.

En un ensayo pivotal de eficacia multinacional, controlado con placebo, ciego al observador y en curso, 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 una proteína espiga de longitud completa del SARS-CoV-2, estabilizada por prefusión y anclada a la membrana. Los criterios de valoración principales fueron la eficacia de la vacuna contra Covid-19 confirmado en laboratorio y la seguridad.

RESULTADOS

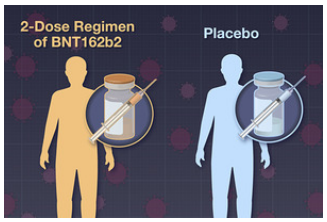
Un total de 43.548 participantes fueron aleatorizados, de los cuales 43.448 recibieron inyecciones: 21.720 con BNT162b2 y 21.728 con placebo. Hubo 8 casos de Covid-19 con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis entre los participantes asignados a recibir BNT162b2 y 162 casos entre los asignados a placebo; BNT162b2 fue 95% efectivo en la prevención de Covid-19 (intervalo creíble del 95%, 90,3 a 97,6). Se observó una eficacia similar de la vacuna (generalmente del 90 al 100%) en los subgrupos definidos por edad, sexo, raza, etnia, índice de masa corporal inicial y la presencia de condiciones coexistentes. Entre los 10 casos de Covid-19 grave que comenzaron 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 a corto plazo de leve a moderado en el lugar de la inyección, fatiga y dolor de cabeza.

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; número ClinicalTrials.gov, NCT04368728.)

Introduction

TOMA RÁPIDA



Seguridad y eficacia de la vacuna BNT162b2 Covid-19

03:00

Enfermedad de Coronavirus 2019 (Covid-19) tiene decenas de millones de afectados personas a nivel mundial [1] desde que fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020. [2] Los adultos mayores, las personas con ciertas condiciones coexistentes, y trabajadores de primera línea son en mayor riesgo de Covid-19 y sus complicaciones. Los datos recientes muestran tasas crecientes de infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y Covid-19 en otras poblaciones, incluidos los adultos más jóvenes. [3] Se necesitan con urgencia vacunas profilácticas seguras y eficaces para contener la pandemia, que ha tenido devastadoras consecuencias médicas, económicas y sociales.

Anteriormente informamos los resultados de inmunogenicidad y seguridad de fase 1 de los ensayos clínicos de la vacuna candidata BNT162b2, [4] un ARN modificado con [5] nucleósidos (modRNA) formulado por nanopartículas lipídicas [6] que codifica el pico de longitud completa del SARS-CoV-2, modificado por dos prolina mutaciones para bloquearlo en la conformación de prefusión. [7] Los resultados 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 altos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 y respuestas sólidas de células T CD8 + y CD4 + de tipo Th1 específicas de antígeno . [8]Los títulos medios geométricos neutralizantes del 50% provocados por 30 µg de BNT162b2 en adultos mayores y jóvenes excedieron el título medio geométrico medido en un panel de suero convaleciente humano, a pesar de una respuesta neutralizante más baja en adultos mayores que en adultos jóvenes. Además, el perfil de reactogenicidad de BNT162b2 representaba principalmente respuestas sistémicas y locales (es decir, lugar de inyección) a corto plazo. Estos hallazgos apoyaron la progresión de la vacuna candidata BNT162b2 a la fase 3.

Aquí, informamos los hallazgos de seguridad y eficacia de la parte de fase 2/3 de un ensayo global de fase 1/2/3 que evalúa la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de 30 µg de BNT162b2 para prevenir la Covid-19 en personas de 16 años de edad o mayor. Este conjunto de datos y los resultados de estos ensayos son la base para una solicitud de autorización de uso de emergencia. [9] La recopilación de datos de fase 2/3 sobre la inmunogenicidad de la vacuna y la durabilidad de la respuesta inmune a la inmunización está en curso, y esos datos no se informan 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. Los adultos de 16 años de edad o mayores que

estaban sanos o tenían condiciones médicas crónicas estables, incluidos, entre otros, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B o la infección por el virus de la hepatitis C, eran elegibles para participar en el ensayo. Los criterios de exclusión clave incluyeron antecedentes médicos de Covid-19, tratamiento con terapia inmunosupresora o diagnóstico de una enfermedad inmunodeprimida.

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

PROCEDIMIENTOS DE PRUEBA

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

LA SEGURIDAD

Se solicitaron los puntos finales primarios de este ensayo, eventos adversos locales o sistémicos específicos y el uso de analgésicos o antipiréticos dentro de los 7 días posteriores a la recepción de 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 adversos no solicitados (los informados por los participantes sin indicaciones del diario electrónico) hasta 1 mes después de la segunda dosis y eventos adversos graves no solicitados hasta 6 meses después de la segunda dosis. En este informe se incluyen datos de eventos adversos hasta aproximadamente 14 semanas después de la segunda dosis. En este informe, se informan los datos de seguridad de todos los participantes que dieron su consentimiento informado y recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo. Por protocolo,

Durante la parte de la fase 2/3 del estudio, se debía activar una regla de detención para la preocupación teórica de la enfermedad potenciada por la vacuna si la probabilidad unilateral de observar la misma división de casos adversos graves o una más desfavorable (una división con una mayor proporción de casos graves en los receptores de la vacuna) fue del 5% o menos, dada la misma incidencia real para los receptores de la vacuna y el placebo. Los criterios de alerta debían activarse si esta probabilidad era inferior al 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 participantes que habían estado sin evidencia serológica o

virológica de infección por SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. ; el segundo criterio de valoración principal fue la eficacia en los participantes con y sin evidencia de infección previa. Covid-19 confirmado se definió de acuerdo con 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, falta de aire nueva o aumentada, escalofríos, dolor muscular nuevo o aumentado , nueva pérdida del gusto u olfato, dolor de garganta, diarrea o vómitos,

Los principales criterios de valoración secundarios incluyeron la eficacia de BNT162b2 contra Covid-19 grave. La FDA define el Covid-19 severo como el Covid-19 confirmado con una de las siguientes características adicionales: signos clínicos en reposo que son indicativos de una enfermedad sistémica grave; insuficiencia respiratoria; evidencia de shock; disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa; ingreso a una unidad de cuidados intensivos; o muerte. Los detalles se proporcionan en el protocolo.

En la Tabla S1 del **Apéndice complementario** se proporciona una explicación de los distintos valores de denominador que se utilizarán para evaluar los resultados del ensayo **.**, disponible en NEJM.org. En resumen, la población de seguridad incluye personas de 16 años o más; un total de 43.448 participantes constituyeron la población de personas inscritas inyectadas con la vacuna o el placebo. El principal subconjunto de seguridad según lo definido por la FDA, con una mediana de 2 meses de seguimiento al 9 de octubre de 2020, consistió en 37,706 personas, y el subconjunto de reactogenicidad consistió en 8183 personas. La población de eficacia modificada por intención de tratar (mITT) incluye todos los grupos de edad de 12 años o más (43.355 personas; 100 participantes que tenían entre 12 y 15 años contribuyeron a los años persona-tiempo pero no incluyeron casos). El número de personas cuya eficacia pudo evaluarse 7 días después de la segunda dosis y que no tenían evidencia de infección previa fue de 36.523.

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 se basan en pruebas formales de hipótesis estadísticas. Los análisis de seguridad se presentan como recuentos, porcentajes e intervalos de confianza del 95% Clopper-Pearson asociados para reacciones locales, eventos sistémicos y cualquier evento adverso después de la vacunación, de acuerdo con los términos del *Diccionario Médico de Actividades Reguladoras* (MedDRA), versión 23.1, para cada grupo de vacuna.

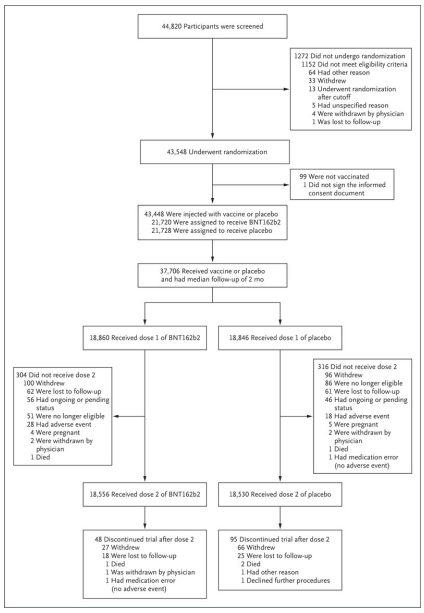
El análisis del primer criterio de valoración principal de la eficacia incluyó a los participantes que recibieron la vacuna o el placebo asignados al azar, que no tenían evidencia de infección dentro de los 7 días posteriores a la segunda dosis y no tenían desviaciones importantes del protocolo (la población que pudo evaluarse). La eficacia de la vacuna se estimó por 100 × (1 − IRR), donde IRR es la proporción calculada de casos confirmados de enfermedad por Covid-19 por 1000 personas-año de seguimiento en el grupo de vacuna activa con la tasa de enfermedad correspondiente en el grupo de placebo . El intervalo de credibilidad del 95,0% para la eficacia de la vacuna y la probabilidad de eficacia de la vacuna superior al 30% se calcularon con el uso de un modelo binomial beta bayesiano. El análisis final utiliza un límite de

éxito de 98. 6% para una probabilidad de 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 finales de eficacia primarios y secundarios se evalúan secuencialmente para controlar la tasa de error de tipo 1 familiar al 2,5%. Se proporcionan análisis descriptivos (estimaciones de la eficacia de la vacuna e intervalos de confianza del 95%) para subgrupos clave.

Resultados

PARTICIPANTES

Figura 1.



Inscripción y Aleatorización.

Tabla 1.

Table 1. Demographic Characteristics of the Participants in the Main Safety Population.*

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)

* Percentages may not total 100 because of rounding.
† Race or ethnic group was reported by the participants.
‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

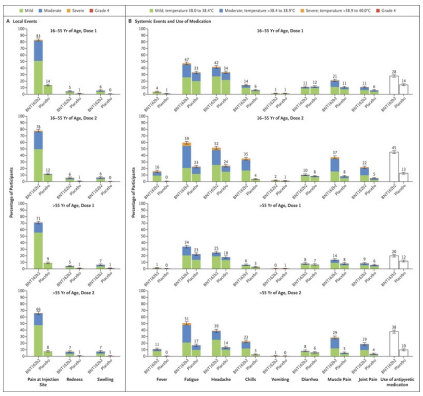
Características demográficas de los participantes de la población principal de seguridad

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 total de 37,706 participantes tenían una mediana de al menos 2 meses de datos de seguridad disponibles después de la segunda dosis y contribuyeron al conjunto principal de datos de seguridad. Entre estos 37.706 participantes, 49% eran mujeres, 83% eran blancos, 9% eran negros o afroamericanos, 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 mediana de edad fue de 52 años y el 42% de los participantes eran mayores de 55 años (Tabla 1 y Tabla S2).

LA SEGURIDAD

Reactogenicidad local

Figura 2.



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

El subconjunto de reactogenicidad incluyó a 8183 participantes. En general, los receptores de BNT162b2 informaron más reacciones locales que los receptores de placebo. Entre los receptores de BNT162b2, el dolor leve a moderado en el lugar de la inyección dentro de los 7 días posteriores a la inyección fue la reacción local informada con mayor frecuencia, y menos del 1% de los participantes en todos los grupos de edad informaron dolor intenso (Figura 2). El dolor se informó con menos frecuencia entre los participantes mayores de 55 años (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 porcentaje notablemente menor de participantes informó enrojecimiento o hinchazón en el lugar de la inyección. La proporción de participantes que informaron reacciones locales no aumentó después de la segunda dosis (Figura 2A), y ningún participante informó una reacción local de

grado 4. En general, las reacciones locales fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada y se resolvieron en 1 a 2 días.

Reactogenicidad sistémica

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

Se informó fiebre (temperatura, ≥38 ° C) después de la segunda dosis en el 16% de los receptores de la vacuna más jóvenes y en el 11% de los mayores. Solo el 0,2% de los que recibieron la vacuna y el 0,1% de los que recibieron placebo notificaron fiebre (temperatura, 38,9 a 40 ° C) después de la primera dosis, en comparación con el 0,8% y el 0,1%, respectivamente, después de la segunda dosis. Dos participantes en los grupos de vacuna y placebo informaron temperaturas superiores a 40,0 ° C. Los receptores de la vacuna más jóvenes tenían más probabilidades de usar analgésicos o antipiréticos (28% después de la dosis 1; 45% después de la dosis 2) que los receptores de la vacuna de mayor edad (20% después de la dosis 1; 38% después de la dosis 2), y los receptores de placebo tenían menos probabilidades (10 a 14%) que los receptores de la vacuna para usar los medicamentos, independientemente de la edad o la dosis.

El uso diario del diario electrónico varió del 90 al 93% por cada día después de la primera dosis y del 75 al 83% por cada día después de la segunda dosis. No se observaron diferencias entre el grupo de BNT162b2 y el grupo de placebo.

EVENTOS ADVERSOS

Se proporcionan análisis de eventos adversos para todos los 43.252 participantes inscritos, con un tiempo de seguimiento variable después de la dosis 1 (Tabla S3). Más receptores de BNT162b2 que los que recibieron placebo informaron algún evento adverso (27% y 12%, respectivamente) o un evento adverso relacionado (21% y 5%). Esta distribución refleja en gran medida la inclusión de eventos de reactogenicidad transitoria, que fueron notificados como eventos adversos con mayor frecuencia por los receptores de la vacuna que por los receptores de placebo. Sesenta y cuatro receptores de la vacuna (0,3%) y 6 receptores de placebo (<0,1%) informaron linfadenopatía. Pocos participantes en cualquiera de los grupos tuvieron eventos adversos graves, eventos adversos graves o eventos adversos que llevaron al retiro del ensayo. Se notificaron cuatro eventos adversos graves relacionados entre los receptores de BNT162b2 (lesión del hombro relacionada con la administración de la vacuna, linfadenopatía axilar derecha, arritmia ventricular

paroxística y parestesia de la pierna derecha). Murieron dos receptores de BNT162b2 (uno por arteriosclerosis, uno por paro cardíaco), al igual que cuatro receptores de placebo (dos por causas desconocidas, uno por accidente cerebrovascular hemorrágico y uno por infarto de miocardio). Los investigadores consideraron que ninguna muerte estaba relacionada con la vacuna o el placebo. No se observaron muertes asociadas a Covid-19. No se cumplieron reglas de detención durante el período del informe. El control de seguridad continuará durante 2 años después de la administración de la segunda dosis de vacuna. Los investigadores consideraron que ninguna muerte estaba relacionada con la vacuna o el placebo. No se observaron muertes asociadas a Covid-19. No se cumplieron reglas de detención durante el período del informe. El control de seguridad continuará durante 2 años después de la administración de la segunda dosis de vacuna. Los investigadores consideraron que ninguna muerte estaba relacionada con la vacuna o el placebo. No se observaron muertes asociadas a Covid-19. No se cumplieron reglas de detención durante el período del informe. El control de seguridad continuará durante 2 años después de la administración de la segunda dosis de vacuna.

EFICACIA

Tabla 2.

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

* The total population without baseline infection was 36,523; total population including those with and those without prior evidence of infection was 40,137.
† The 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 is from 7 days after the second dose to the end of the surveillance period.
‡ The credible interval for vaccine efficacy was calculated with the use of a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for the surveillance time.
§ Posterior probability was calculated with the use of a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for the surveillance time.

Eficacia de la vacuna contra Covid-19 al menos 7 días después de la segunda dosis.

Tabla 3.

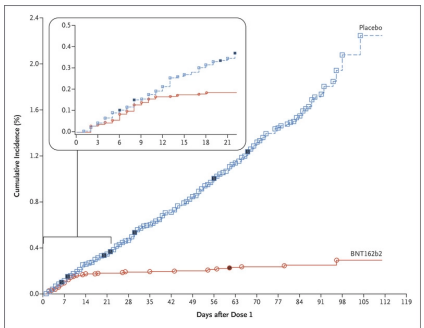
Table 3. Vaccine Efficacy Overall and by Subgroup in Participants without Evidence of Infection before 7 Days after Dose 2.

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)

* 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 is from 7 days after the second dose to the end of the surveillance period.
† The confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived according to the Clopper–Pearson method, adjusted for surveillance time.
‡ Race or ethnic group was reported by the participants. "All others" included the following categories: American Indian or Alaska Native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiracial, and not reported.

Eficacia de la vacuna en general y por subgrupo en participantes sin evidencia de infección antes de 7 días después de la dosis 2.

Figura 3.



Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2, 30 μg (N=21,669) No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	Placebo (N=21,686) No. of participants	Surveillance time person-yr (no. at risk)	VE (95% CI) percent
Covid-19 occurrence					
After dose 1	50	4.015 (21,314)	275	3.982 (21,258)	82.0 (75.6–86.9)
After dose 1 to before dose 2	39		82		52.4 (29.5–68.4)
Dose 2 to 7 days after dose 2	2		21		90.5 (61.0–98.9)
≥7 Days after dose 2	9		172		94.8 (89.8–97.6)

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

Entre los 36,523 participantes que no tenían evidencia de infección por SARS-CoV-2 existente o previa, se observaron 8 casos de Covid-19 con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis entre los que recibieron 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, se observaron 9 casos de Covid-19 al menos 7 días después de la segunda dosis entre los que recibieron la vacuna y 169 entre los que recibieron placebo, lo que corresponde a una eficacia de la vacuna del 94,6% (IC del 95%). , 89,9 a 97,3). Los análisis complementarios indicaron que la eficacia de la vacuna entre los subgrupos definidos por edad, sexo, raza, etnia, obesidad y presencia de una afección coexistente fue en general consistente con la observada 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). figura 3muestra casos de Covid-19 o Covid-19 grave que aparecen en cualquier momento después de la primera dosis (población mITT) (en la Tabla S5 hay disponibles datos adicionales sobre Covid-19 grave). Entre la primera y la segunda dosis, se observaron 39 casos en el grupo de BNT162b2 y 82 casos en el grupo de placebo, lo que resultó en una eficacia de la vacuna del 52% (IC del 95%, 29,5 a 68,4) durante este intervalo e indica una protección temprana por parte de la vacuna, comenzando tan pronto como 12 días después de la primera dosis.

Discusión

Se encontró que un régimen de dos dosis de BNT162b2 (30 μg por dosis, administrados con 21 días de diferencia) era seguro y tenía una eficacia del 95% contra Covid-19. La vacuna cumplió con los dos puntos finales primarios de eficacia, con más de un 99,99% de probabilidad de una verdadera eficacia de la vacuna superior al 30%. Estos resultados cumplieron con nuestros criterios de éxito preespecificados, que consistían en establecer una probabilidad superior al 98,6% de que la verdadera eficacia de la vacuna fuera superior al 30%, y excedieron en gran medida los criterios mínimos de autorización de la FDA. [9]Aunque el estudio no tuvo el poder estadístico suficiente para evaluar definitivamente la eficacia por subgrupo, las

estimaciones puntuales de eficacia para subgrupos basadas en la edad, sexo, raza, etnia, índice de masa corporal o la presencia de una condición subyacente asociada con un alto riesgo de Covid- 19 complicaciones también son altas. Para todos los subgrupos analizados en los que ocurrieron más de 10 casos de Covid-19, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la eficacia fue más del 30%.

La incidencia acumulada de casos de Covid-19 a lo largo del tiempo entre los receptores de placebo y vacunas comienza a divergir 12 días después de la primera dosis, 7 días después del período de incubación viral medio estimado de 5 días, [10]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. No obstante, en el intervalo entre la primera y la segunda dosis, la eficacia vacunal observada frente a Covid-19 fue del 52%, y en los primeros 7 días después de la dosis 2 fue del 91%, alcanzando la máxima eficacia frente a la enfermedad con inicio de al menos 7 días. después de la dosis 2. De los 10 casos de Covid-19 grave que se observaron después de la primera dosis, solo uno ocurrió en el grupo de la vacuna. Este hallazgo es consistente con una alta eficacia general contra todos los casos de Covid-19. La división de casos severos proporciona evidencia preliminar de la protección mediada por la vacuna contra la enfermedad grave, aliviando muchas de las preocupaciones teóricas sobre la mejora 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 de la prueba. Como en la fase 1, la reactogenicidad fue generalmente leve o moderada y las reacciones fueron menos comunes y más leves en los adultos mayores que en los adultos más jóvenes. La reactogenicidad sistémica fue más común y severa después de la segunda dosis que después de la primera, aunque la reactogenicidad local fue similar después de las dos dosis. Se observó fatiga severa en aproximadamente el 4% de los receptores de BNT162b2, que es más alta que la observada en los receptores de algunas vacunas recomendadas para adultos mayores. [12] Esta tasa de fatiga severa también es menor que la observada en los receptores de otra vacuna viral aprobada para adultos mayores. [13]En general, los eventos de reactogenicidad fueron transitorios y se resolvieron en un par de días después del inicio. Es probable que la linfadenopatía, que generalmente se resuelve en 10 días, sea el resultado de una sólida respuesta inmune provocada por la vacuna. La incidencia de eventos adversos graves fue similar en los grupos de vacuna y placebo (0,6% y 0,5%, respectivamente).

Este juicio 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 del 83% de probabilidad de detectar al menos un evento adverso, si la verdadera incidencia es del 0,01%, pero no es lo suficientemente grande para detectar de manera confiable los eventos adversos menos comunes. 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 de seguimiento máximo para un subconjunto más pequeño. Por lo tanto, quedan por determinar tanto la aparición de eventos adversos más de 2 a 3,5 meses después de la segunda dosis como información más completa sobre la duración de la protección. Aunque el estudio fue diseñado para seguir a los participantes en cuanto a seguridad y eficacia durante 2 años después de la segunda dosis, dada la alta eficacia de la vacuna, las

barreras éticas y prácticas impiden seguir a los receptores de placebo durante 2 años sin ofrecer inmunización activa, una vez que la vacuna es aprobada por los reguladores y recomendado por las autoridades de salud pública. Se realizará una evaluación de la seguridad y eficacia a largo plazo de esta vacuna, pero no puede ser en el contexto de mantener un grupo de placebo durante el período de seguimiento planificado de 2 años después de la segunda dosis. Estos datos no abordan si la vacunación previene la infección asintomática; Más adelante se informará un criterio de valoración serológico que puede detectar antecedentes de infección independientemente de la presencia de síntomas (anticuerpo de unión a N del SARS-CoV-2). Además,

Este informe no aborda la prevención de Covid-19 en otras poblaciones, como adolescentes más jóvenes, niños y mujeres embarazadas. Los datos de seguridad y respuesta inmune de este ensayo después de la inmunización de adolescentes de 12 a 15 años de edad se informarán posteriormente, y se planean estudios adicionales para evaluar BNT162b2 en mujeres embarazadas, niños menores de 12 años y aquellos en grupos de riesgo especiales, como personas inmunodeprimidas. Aunque la vacuna se puede almacenar hasta por 5 días a la temperatura estándar del refrigerador una vez que esté lista para su uso, se requieren temperaturas muy frías para el envío y el almacenamiento durante más tiempo. El requisito actual de almacenamiento en frío puede aliviarse mediante estudios de estabilidad en curso y optimización de la formulación, que también se pueden describir en informes posteriores.

Los datos presentados en este informe tienen una importancia más allá del rendimiento de esta vacuna candidata. Los resultados demuestran que el Covid-19 se puede prevenir mediante la inmunización, proporcionan una prueba de concepto de que las vacunas basadas en ARN son un nuevo enfoque prometedor para proteger a los seres humanos contra las enfermedades infecciosas y demuestran la velocidad con la que se puede desarrollar una vacuna basada en ARN con un Inversión suficiente de recursos. El desarrollo de BNT162b2 se inició el 10 de enero de 2020, cuando el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades publicó la secuencia genética del SARS-CoV-2 y la iniciativa GISAID (Iniciativa global para compartir todos los datos sobre la influenza) la difundió a nivel mundial. Esta rigurosa demostración de seguridad y eficacia menos de 11 meses después proporciona una demostración práctica de que las vacunas basadas en ARN, que solo requieren información de la secuencia genética viral para iniciar el desarrollo, son una nueva herramienta importante para combatir pandemias y otros brotes de enfermedades infecciosas. El diseño del ensayo de fase continua 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, a reducir la devastadora pérdida de salud, vida y bienestar económico y social que ha resultado de la propagación global de Covid-19. El diseño del ensayo de fase continua 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, a reducir la devastadora pérdida de salud, vida y bienestar económico y social que ha resultado de la propagación global de Covid-19. El diseño continuo del ensayo de fase 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, a reducir la devastadora pérdida de salud, vida y bienestar económico y social que ha resultado de la propagación global de Covid-19.

Funding and Disclosures

Apoyado por BioNTech y Pfizer.

Los formularios de divulgación proporcionados por los autores están disponibles con el texto completo de este artículo en NEJM.org.

Drs. Polack y Thomas contribuyeron igualmente a este artículo.

Este artículo fue publicado el 10 de diciembre de 2020 en NEJM.org.

Una declaración de intercambio de datos proporcionada por los autores está disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org.

Agradecemos a todos los participantes que se ofrecieron como voluntarios para este estudio; ya los miembros de la junta de monitoreo de datos y seguridad C4591001 por su dedicación y su revisión diligente de los datos. También agradecemos las contribuciones del Grupo de Ensayos Clínicos C4591001 (consulte el Apéndice complementario); Tricia Newell y Emily Stackpole (ICON, North Wales, PA) por el apoyo editorial financiado por Pfizer; y el siguiente personal de Pfizer: Greg Adams, Negar Aliabadi, Mohanish Anand, Fred Angulo, Ayman Ayoub, Melissa Bishop-Murphy, Mark Boaz, Christopher Bowen, Salim Bouguermouh, Donna Boyce, Sarah Burden, Andrea Cawein, Patrick Caubel, Darren Cowen, Kimberly Ann Cristall, Michael Cruz, Daniel Curcio, Gabriela Dávila, Carmel Devlin, Gokhan Duman, Niesha Foster, Maja Gacic, Luis Jodar, Stephen Kay, William Lam, Esther Ladipo, Joaquina Maria Lazaro, Marie-Pierre Hellio Le Graverand-Gastineau, Jacqueline Lowenberg, Rod MacKenzie, Robert Maroko, Jason McKinley, Tracey Mellelieu, Farheen Muzaffar, Brendan O'Neill, Jason Painter, Elizabeth Paulukonis, Allison Pfeffer, Katie Puig, Kimberly Rarrick, Balaji Prabu Raja, Christine Rainey, Kellie Lynn Richardson, Elizabeth Rogers, Melinda Rottas, Charulata Sabharwal, Vilas Satishchandran, Harpreet Seehra, Judy Sewards, Helen Smith, David Swerdlow, Elisa Harkins Tull, Sarah Tweedy, Erica Weaver, John Wegner, Jenah West, Christopher Webber, David C. Whritenour, Fae Wooding , Emily Worobetz, Xia Xu, Nita Zalavadia, Liping Zhang, el equipo de ensayo clínico de vacunas, el equipo de desarrollo de ensayos de vacunas y todos los colegas de Pfizer que no se mencionan aquí y que contribuyeron al éxito de este ensayo. También agradecemos las contribuciones del siguiente personal de BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou y Alexandra Kemmer-Brück; y el siguiente personal de Polymun: Dietmar Katinger y Andreas Wagner. Harpreet Seehra, Judy Sewards, Helen Smith, David Swerdlow, Elisa Harkins Tull, Sarah Tweedy, Erica Weaver, John Wegner, Jenah West, Christopher Webber, David C. Whritenour, Fae Wooding, Emily Worobetz, Xia Xu, Nita Zalavadia, Liping Zhang , el equipo de ensayos clínicos de vacunas, el equipo de desarrollo de ensayos de vacunas y todos los colegas de Pfizer que no se mencionan aquí y que contribuyeron al éxito de este ensayo. También agradecemos las contribuciones del siguiente personal de BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou y Alexandra Kemmer-Brück; y el siguiente personal de

Polymun: Dietmar Katinger y Andreas Wagner. Harpreet Seehra, Judy Sewards, Helen Smith, David Swerdlow, Elisa Harkins Tull, Sarah Tweedy, Erica Weaver, John Wegner, Jenah West, Christopher Webber, David C. Whritenour, Fae Wooding, Emily Worobetz, Xia Xu, Nita Zalavadia, Liping Zhang , el equipo de ensayos clínicos de vacunas, el equipo de desarrollo de ensayos de vacunas y todos los colegas de Pfizer que no se mencionan aquí y que contribuyeron al éxito de este ensayo. También agradecemos las contribuciones del siguiente personal de BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou y Alexandra Kemmer-Brück; y el siguiente personal de Polymun: Dietmar Katinger y Andreas Wagner. David C. Whritenour, Fae Wooding, Emily Worobetz, Xia Xu, Nita Zalavadia, Liping Zhang, el equipo de ensayos clínicos de vacunas, el equipo de desarrollo de ensayos de vacunas y todos los colegas de Pfizer que no se mencionan aquí y que contribuyeron al éxito de este ensayo. También agradecemos las contribuciones del siguiente personal de BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou y Alexandra Kemmer-Brück; y el siguiente personal de Polymun: Dietmar Katinger y Andreas Wagner. David C. Whritenour, Fae Wooding, Emily Worobetz, Xia Xu, Nita Zalavadia, Liping Zhang, el equipo de ensayos clínicos de vacunas, el equipo de desarrollo de ensayos de vacunas y todos los colegas de Pfizer que no se mencionan aquí y que contribuyeron al éxito de este ensayo. También agradecemos las contribuciones del siguiente personal de BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou y Alexandra Kemmer-Brück; y el siguiente personal de Polymun: Dietmar Katinger y Andreas Wagner. También agradecemos las contribuciones del siguiente personal de BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou y Alexandra Kemmer-Brück; y el siguiente personal de Polymun: Dietmar Katinger y Andreas Wagner. También agradecemos las contribuciones del siguiente personal de BioNTech: Corinna Rosenbaum, Christian Miculka, Andreas Kuhn, Ferdia Bates, Paul Strecker, Ruben Rizzi, Martin Bexon, Eleni Lagkadinou y Alexandra Kemmer-Brück; y el siguiente personal de Polymun: Dietmar Katinger y Andreas Wagner.

afiliaciones de autor

Desde Fundación INFANT (FPP) e iTrials-Hospital Militar Central (GPM), Buenos Aires; State University of New York, Upstate Medical University, Syracuse (SJT), y Vaccine Research and Development, Pfizer, Pearl River (JA, AG, KAS, KK, WVK, DC, PRD, KUJ, WCG), ambos en Nueva York; Investigación y desarrollo de vacunas, Pfizer, Hurley, Reino Unido (NK, SL, RB); Investigación y desarrollo de vacunas (JLP, PL) y seguridad mundial, vigilancia de la seguridad y gestión de riesgos (SM), Pfizer, Collegeville, PA; Associação Obras Sociais Irmã Dulce y Fundación Oswaldo Cruz, Bahía (EDM), y Centro Paulista de Investigación Clínica, São Paulo (CZ) - ambas en Brasil; Desarrollo de productos globales, Pfizer, Peapack, Nueva Jersey (SR); Hospital de Niños de Cincinnati, Cincinnati (RWF); Escuela de Salud Pública Johns Hopkins Bloomberg, Baltimore (LLH); BioNTech, Mainz (ÖT., U.Ş.) y Medizentrum Essen Borbeck, Essen (AS), ambos en Alemania; Centro de ensayos Tiervlei, Hospital Karl Bremer, Ciudad del Cabo, Sudáfrica (HN); Universidad Hacettepe, Ankara, Turquía (S.Ü.); y seguridad mundial, vigilancia de la seguridad y gestión de riesgos, Pfizer, Groton, CT (DBT).

Dirija las solicitudes de reimpresión al Dr. Absalon en Pfizer, 401 N. Middletown Rd., Pearl River, NY 10965, o en judith.absalon@pfizer.com .

En el Apéndice complementario , disponible en NEJM.org, se proporciona una lista completa de los investigadores del Grupo de ensayos clínicos C4591001.

Material suplementario

Protocolo	PDF	4781 KB
Apéndice complementario	PDF	341 KB
Formularios de divulgación	PDF	559 KB
Declaración de intercambio de datos	PDF	71 KB
Resumen de la investigación	PDF	6861 KB

Referencias (13)

1. Centro de recursos sobre coronavirus de la Universidad Johns Hopkins. Panel de control COVID-19 del Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins. 2020 (https://coronavirus.jhu.edu/map.html).
   Google Académico

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-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020).
   Google Scholar

3. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 information page (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html).
   Google Scholar

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.
   Free Full Text | Google Scholar

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;217:345-351.
   Crossref | Web of Science | Medline | Google Scholar

6. Karikó 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;16:1833-1840.
Crossref | Web of Science | Medline | Google Scholar

7. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020;367:1260-1263.
Crossref | Web of Science | Medline | Google Scholar

8. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. BNT162b2 elicits SARS-CoV-2 neutralising antibodies and TH1 T cells in humans. preprint.
Google Scholar

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).
Google Scholar

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;172:577-582.
Crossref | Web of Science | Medline | Google Scholar

11. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. Sci Transl Med 2020;12(568):eabe0948-eabe0948.
Crossref | Web of Science | Medline | Google Scholar

12. Cowling BJ , Perera RAPM , Valkenburg SA , et al. Inmunogenicidad comparativa de varias opciones mejoradas de vacunas contra la influenza para adultos mayores: un ensayo controlado aleatorio. Clin Infect Dis 2020 ; 71: 1704 - 1714 .
Crossref | Medline | Google Académico

13. Administración de Alimentos y Medicamentos. Información del producto Shringrix (vacuna contra el zóster recombinante, con adyuvante). 2019 (https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix).
Google Académico

Cerrar referencias

Citando artículos (4)