

# Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

## Исследование безопасности и эффективности mRNA вакцины BNT162b2

### Оригинал статьи:

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2034577>

#### I. От переводчика

Sergey A. Uzunyan, Ph.D.  
<https://nicadd.niu.edu/suzunyan>

Уважаемый читатель! “Спасибо, что зашли!” (А. Макаревич). Представляю статью, как пример аккратного научного исследования на тему “Оценка эффективности действия лекарства X” Статья выбрана по критериям:

- доверие к источнику. Оригинал статьи опубликован в “The New England Journal of Medicine”, который издается с 1812 года ассоциацией “Massachusetts Medical Society” основанной в 1871 году. Журнал не только находится в списке самых уважаемых профессионально-рецензируемых научных медицинских изданий в мире, но и является старейшим из постоянно выпускаемых.
- актуальность. Статья описывает 3 стадию испытаний вакцины против Covid-19 фирмы “Pfizer”, массовая вакцинация которой проводится с декабря 2020 года в Соединенных Штатах (на 24 января 2021 первый компонент вакцин Pfizer или Moderna получили 24 миллиона человек).
- доступность. Для понимания и проверки результатов вычисления эффективности вакцины достаточно математики средней школы. Понимание и проверка вычисления доверительных интервалов требует некоторого уровня знания курса статистики для ВУЗов, но можно и самостоятельно изучить/прочитать о:

- среднем, медиане и дисперсии одномерных распределений;
- вероятности и плотности вероятности;
- тесте Бернулди == биномиальном тесте; как о математическом описании прививки;
- биномиальном распределении как о распределении вероятности успешных результатов в серии тестов Бернулди;
- нормальном распределении и условий аппроксимации им биномиального распределения;
- байесовской бета-биномиальной модели;
- центральной предельной теореме;
- доверительных интервалах и методах их вычисления;

Подробную информацию о перечисленных предметах можно быстро найти в интернете.

#### A. Предупреждения

- Перевод сделан с помощью google-translate, <https://translate.google.com>. Он получился довольно корявым - рекомендую по всем непонятным местам консультироваться со специалистами с медицинским образованием используя оригинал статьи. С другой стороны, даже при начальном знании английского переводчик от Google вполне может быть использован для “чтения” подобных материалов.
- Мне понравилась аккуратность статистического анализа представленного в статье. Комментарии по медицинским вопросам должны быть получены от врачей.

#### B. Структура перевода

Перевод близок к дословному, но так как статья содержит повторяющиеся сложные специальные термины, я добавил словарь и комментарии для облегчения чтения. Во всех случаях добавления маркированы жирным шрифтом как **SU:комментарий**.

#### C. Дополнительные материалы

Обоснование планирования испытаний, определения терминов и сокращений, детали статистики и т.п. подробнее описаны в протоколе испытаний (англ.), [https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2034577/suppl\\_file/nejmoa2034577\\_protocol.pdf](https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2034577/suppl_file/nejmoa2034577_protocol.pdf)

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 31, 2020

VOL. 383 NO. 27

## Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

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

Рис. 1: Исследование безопасности и эффективности mRNA вакцины BNT162b2 ("Pfizer").

### II. СЛОВАРЬ (SU:комментарий)

- Covid-19 - тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом SARS-CoV-2
- BNT162b2 вакцина, Pfizer-BioNTech вакцина - тестируемая вакцина. Представляет собой РНК-вакцину, состоящую из модифицированной нуклеозидами мРНК (modRNA)[en] [6, 7], кодирующей мутантную форму белка-шипа SARS-CoV-2, который инкапсулирован в липидные наночастицы [5]. **SU:комментарий** - когда такая (искусственно синтезированная по геному вируса) мРНК попадает в клетки, их рибосомы синтезируют белок шипа вируса, на который реагирует иммунная система (генерит необходимые антитела). Русскоязычная статья в Википедии <https://ru.wikipedia.org/wiki/BNT162b2>.
- плацебо - имитатор вакцины без активных компонентов, в данном исследовании - физиологический раствор
- рандомизация - процесс распределения испытуемых по группам для получения инъекций плацебо или вакцины. В данном исследовании прошедшее отбор испытуемые распределялись по этим группам случайным образом в соотношении 1:1.
- - эффективность вакцинации. Рассчитывается по формуле:

$100\% \times \left(1 - \frac{N_{inf}^{vcn} / N_{tot}^{vcn}}{N_{inf}^{plb} / N_{tot}^{plb}}\right)$ ;  $N_{tot}^{vcn}$  и  $N_{tot}^{plb}$  - соответственно числа всех испытуемых в группах вакцины или плацебо; а  $N_{inf}^{vcn}$  и  $N_{inf}^{plb}$  - соответственно числа всех заразившихся за время наблюдения испытуемых в группах вакцины или плацебо;

- группы безопасности - подмножество участников испытаний для сбора информации о нежелательных побочных эффектах, в которой более половины участников наблюдалось два и более месяцев
- иммуногенность - величина иммунного ответа вызванного вакциной (например, концентрация антител) и ее изменение со временем; Подробнее на русском языке <https://www.astrazeneca.ru/media/news/2020/20201126-ru201.html>; там же про Т-клетки
- доверительный интервал - интервал значений измеренной величины включающий ее истинное значение с заданной вероятностью. Обычно рассчитывается для вероятности равной 95%.
- байесовской бета-биномиальная модель - модель распределения вероятности средних значений эффективности вакцинации полученных по приведенной выше формуле. Примеры таких распределений для исследованных вакцин здесь, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.30.20240671v2>

### III. АННОТАЦИЯ

#### A. ПРЕДПОСЫЛКА

Тяжелый острый респираторный синдром (Covid-19), вызванный коронавирусом SARS-CoV-2 поразил десятки миллионов людей в результате всемирной пандемии. Срочно необходимы безопасные и эффективные вакцины.

#### B. МЕТОДЫ

В продолжающемся многонациональном, плацебо-контролируемом, слепом исследовании эффективности, мы случайным образом распределили людей в возрасте 16 лет и старше в соотношении 1:1 в две группы для получения двух доз с интервалом 21 день либо плацебо, либо вакцины-кандидата BNT162b2 (30 мкг на дозу). Основными задачами исследования были эффективность вакцины против лабораторно подтвержденного Covid-19 и безопасность ее применения.

#### C. РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего 43548 участников прошли рандомизацию, из которых 43448 получили инъекции: 21720 с BNT162b2 и 21728 с плацебо. Было 8 случаев Covid-19 с началом по крайней мере через 7 дней после второй дозы среди участников получивших BNT162b2, и 162 случая среди участников, которым было назначено плацебо; Вакцина BNT162b2 была найдена 95% эффективной в предотвращении Covid-19 (95% доверительный интервал в пределах от 90,3% до 97,6%).

Сходная эффективность вакцины (обычно от 90 до 100%) наблюдалась во всех подгруппах, определяемых по возрасту, полу, расе, этнической принадлежности, исходному индексу массы тела и наличию сопутствующих болезней. Из 10 случаев тяжелого Covid-19, развившегося после первой дозы, 9 произошли у реципиентов плацебо и один у реципиента BNT162b2. Профиль безопасности BNT162b2 характеризовался кратковременной болью в месте инъекции (от слабой до умеренной), утомляемостью и головной болью. Частота серьезных нежелательных явлений была низкой и одинаковой в группах вакцины и плацебо.

#### D. ВЫВОДЫ

Двухдозовый режим BNT162b2 обеспечил 95% защиту от Covid-19 у лиц в возрасте 16 лет и старше. Безопасность была аналогична безопасности других вирусных вакцин (определялась по относительной доли нежелательных побочных эффектов при

наблюдении за испытателями из “группы безопасности”). (Финансируется BioNTech и Pfizer; номер ClinicalTrials.gov, NCT04368728.

Исследование безопасности и эффективности mRNA вакцины BNT162b2 ("Pfizer")

#### IV. ВВЕДЕНИЕ

Covid-19 затронул десятки миллионов человек [1] после объявления о начале пандемии Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 года [2]. Пожилые люди, лица с определенными заболеваниями, а также занятые на определенных работах (медики, пожарные, полиция) находятся в самой высокой зоне риска заражения Covid-19 и его возможных осложнений. Последние данные показывают рост заражения тяжелой формой оCovid-19 и в других группах населения, включая молодых людей [3]. Безопасные и эффективные вакцины срочно необходимы для сдерживания пандемии, которая уже привела к разрушительным медицинским, экономическим и социальным последствиям.

Ранее мы сообщали результаты исследования безопасности и иммуногенности фазы 1. клинических испытаний кандидат-вакцины BNT162b2 [4] Результаты исследований проведенных в США и Германии среди здоровых мужчин и женщин показали, что две дозы BNT162b2 в 30 мкг вызвали высокий уровень нейтрализующих SARS-CoV-2 титры антител и устойчивые антиген-специфические CD8+ и CD4+ Т-клеточные ответы типа Th1[8]. Средняя концентрация антител после инъекции 30 мкг BNT162b2 превысила концентрации антител у выздоравливающего человека как у пожилых, так и у молодых испытуемых, но у пожилых концентрация антител была ниже, чем у молодых. Кроме того, реакция на вакцину наблюдалась в основном только локально (в месте инъекции) и имела систематический характер. Эти результаты стимулировали 3 фазу исследований вакцины-кандидата BNT162b2.

Здесь мы сообщаем о результатах фазы 2/3 исследования безопасности и эффективности 30 мкг BNT162b2 для предотвращения Covid-19 у лиц в возрасте 16 лет и старше. Представленный набор данных и результаты этих

испытаний являются основой для разрешения на использование вакцины в экстренных случаях [9] Сбор данных фазы 2/3 об иммуногенности вакцины и стойкости иммунного ответа вакцинации продолжается, и эти данные здесь не сообщаются.

#### V. МЕТОДЫ

##### A. Цели испытания, участники и надзор

Мы оценили безопасность и эффективность двух 30-мкг доз BNT162b2, вводимых внутримышечно с разницей в 21 день по сравнению с инъекциями плацебо (физ-раствор). К испытаниям допускались взрослые от 16 лет и старше, как полностью здоровые так и имеющие стабильные заболевания (том числе ВИЧ, вирус гепатита В или вирус гепатита С, и другие) Не допускались кандидаты с медицинской историей Covid-19; кандидаты лечившиеся иммунодепрессантами или с диагностированным иммунодефицитом.

Компания Pfizer отвечала за разработку и проведение исследования, сбор данных, анализ данных, интерпретацию данных и написание рукописи. BioNTech выступила спонсором испытания, изготовила BNT162b2 вакцину для тестов, и участвовала в интерпретации данных и написании рукописи. Все данные испытаний были доступны всем авторам, которые ручаются за их точность и полноту и за соблюдение протокола исследования, который доступен с полным текстом этой статьи по адресу NEJM.org. Независимая комиссия проверила представленные данные эффективности и безопасности.

##### B. Процедуры тестирования

С использованием интерактивной веб-системы, участники исследования были распределены случайным образом в соотношении 1: 1 для получения 30 мкг BNT162b2 (объем 0,3 мл на дозу) или физиологический раствор (плацебо). Участники получили две инъекции с разницей в 21 день либо

BNT162b2, либо плацебо в дельтовидной мышце. Сотрудники пунктов испытаний, которые отвечали за оценку безопасности и не знали плацебо или вакцину получали испытуемые, наблюдали их в течение 30 минут после вакцинации на предмет острых реакций.

### С. Исследование безопасности вакцины

Были собраны данные о нежелательных явлениях (специфические местные или системные побочные эффекты) после всех проведенных инъекций. К нежелательным явлениям также относилось использование жаропонижающих или обезболивающих в течение 7 дней после каждой инъекции. Учитывались сообщения о 1) предполагаемых эффектах предложенных с помощью электронного дневника с подсказками который вела специальная подгруппа участников (подмножество реактогенности); 2) всех нежелательных явлениях сообщавшиеся всеми участниками по собственному желанию без подсказки электронного дневника в течение 1 месяца после второй дозы; 3) серьезные нежелательные явления в течение 6 месяцев после второй дозы. Данные о нежелательном явлении примерно в течение 14 недель после второй дозы включены в этот отчет. Данные для анализа безопасности применения вакцины собраны от всех участников, предоставивших информированное согласие и получивших как минимум одну дозу вакцины или плацебо. По протоколу, результаты безопасности для участников, инфицированных ВИЧ (196 пациентов) будут анализироваться отдельно и не включены в эту статью.

**SU - need clarification** Во время фазы 2/3 исследования, Правило остановки из-за теоретической проблемы вакцино - усиленной болезни: если односторонняя вероятность наблюдения одинакового (или хуже) разделения тяжелых случаев (хуже == разделение с большей долей тяжелых случаев среди получателей вакцины) составлял 5% или меньше, учитывая то же истинная заболеваемость

для реципиентов вакцины и плацебо. Критерии предупреждения должны были активироваться, если эта вероятность было менее 11%.

During the phase 2/3 portion of the study, a stopping rule for the theoretical concern of vaccine-enhanced disease was to be triggered if the one-sided probability of observing the same or a more unfavorable adverse severe case split (a split with a greater proportion of severe cases in vaccine recipients) was 5% or less, given the same true incidence for vaccine and placebo recipients. Alert criteria were to be triggered if this probability was less than 11%.

### Д. Исследование эффективности вакцины

В статье приводятся два первичных основных результата (primary end points) оценки эффективности вакцины на данном этапе исследования:

- эффективность BNT162b2 против подтвержденного Covid-19 с началом не менее 7 дней после второй дозы для тех участников у кого не было серологических (анализ сыворотки крови на предмет антител к covid-19) или вирусологических доказательств (прямое обнаружение вируса covid-19) инфекции SARS-CoV-2 в срок до 7 дней после второй дозы;
- эффективность BNT162b2 для всех участников (то есть включая участников с положительными тестами на covid в срок до 7 дней после второй дозы;

Подтверждение Covid-19 у участника определялось в соответствии с Критериями Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) как наличие одного из следующих симптомов:

- жар
- новый или усилившийся кашель,
- новая или повышенная одышка
- озноб

- новая или усиленная мышечная боль
- новая потеря вкуса или запаха
- боль в горле
- диарея или рвота

в сочетании с респираторным образцом, полученным во время симптоматического периода или в течение 4 дней до или после него который дал положительный результат на SARS-CoV-2 при тестировании методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). Тест проводился либо в центральной лаборатории, либо в местном испытательном центре (используя приемлемый тест, определяемый протоколом).

Основные вторичные результаты включали эффективность BNT162b2 против тяжелой формы Covid-19. Тяжелая форма Covid-19 определена FDA как подтвержденный Covid-19 с одной из следующих дополнительных особенностей:

- клинические признаки в состоянии покоя, указывающие тяжелого системного заболевания;
- нарушение дыхания;
- свидетельство шока;
- значительная острая почечная, печеночная, или неврологическая дисфункция;
- поступление в интенсивное отделение ухода
- смерть.

Подробности предоставлены в протоколе.

Объяснение различных деноминаторов для использования при оценке результатов представлено в Таблице S1 Дополнительного Приложения, доступного на NEJM.org. Вкратце, группа для оценки безопасности вакцины включает лиц 16 лет в возрасте или старше; всего 43448 участников которым ввели вакцину или плацебо. Основная группа испытуемых для оценки безопасности вакцины (по определению FDA) насчитывала 37706 человек;

в ней больше половины участников наблюдалось более чем два месяца (медиана распределение длительности наблюдения за участниками равна 2 месяцам по состоянию на 9 октября, 2020 г). 8183 человека вошли в группу наблюдения за немедленными (в течение 7 дней) последствиями инъекций которые предлагалось выбрать из списка с помощью электронного дневника. Группа для оценки modified intention-to-treat (mITT) эффективности включает все возрастные группы от 12 лет и старше (всего 43 355 человек; 100 участников, которые были от 12 до 15 лет учитывались при подсчете человеко-лет лет, но случаев Covid-19 среди них не было). Число участников для которых эффективность прививки которых может быть оценена через 7 дней после второй дозы без признаков предшествующего заражения было 36523, а количество участников для оценки эффективности с признаками или без было 40137.

#### Е. Статистический анализ

В анализ безопасности были включены все участники. кто получил хотя бы одну дозу BNT162b2 или плацебо. Выводы носят описательный характер. и не основаны на тестировании формальной статистической гипотезы. Для каждой группы участников анализы безопасности представлены в виде подсчетов, процентов и связанных с ними Clopper – Pearson 95% доверительного интервала для оценки результатов местных реакций, системных событий и любых побочных эффектов после вакцинации (в соответствии с положениями Медицинского Словаря нормативно-правовой базы (MedDRA) версия 23.1)

Первый основной результат оценки эффективности получен на группе участников, получивших вакцину или плацебо, назначенное случайным образом, у которых не было доказательства инфекции в течение 7 дней после второй дозы и не было серьезных отклонений от протокола (т.е на группе которую действительно можно использовать для представленных результатов). Эффективность вакцины

оценивали как величину  $100 \times (1 - IRR)$ , где  $IRR$  - отношение числа подтвержденных случаев заболевания Covid-19 за 1000 человеко-лет наблюдения в группе вакцинированных участников к числу подтвержденных случаев заболевания Covid-19 за 1000 человеко-лет наблюдения в группе плацебо. 95,0% вероятный интервал эффективности вакцины и вероятность эффективности вакцины более 30% были рассчитаны с использованием Байесовской бета-биномиальной модели. Окончательный анализ использует границу успеха 98,6% для вероятности эффективности вакцины более 30% чтобы компенсировать промежуточный анализ и контролировать общий коэффициент ошибок типа 1 на уровне 2,5%. Более того, эффективности для первой и второй задач исследования . оцениваются последовательно, чтобы контролировать уровень семейных ошибок 1-го типа на уровне 2,5%. Описательный анализы (оценка эффективности вакцины и 95% доверительные интервалы) приведены для ключевых подгрупп участников.

**1. Clarification 1 (SU),**  
[https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)31821-3/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)31821-3/fulltext)

WHO recommends that successful vaccines should show an estimated risk reduction of at least one-half,<sup>3</sup> with sufficient precision to conclude that the true vaccine efficacy is greater than 30%. This means that the 95% CI for the trial result should exclude efficacy less than 30%. Current US Food and Drug Administration guidance includes this lower limit of 30% as a criterion for vaccine licensure. As an example of a result that would just satisfy these two criteria, an evenly randomised trial with 50 cases arising in those vaccinated and 100 cases arising in those given placebo would have a 95% CI that just excludes 30%, but would suggest 50% short-term efficacy. A vaccine that has 50% efficacy could appreciably reduce incidence of COVID-19 in vaccinated individuals, and might provide useful herd immunity. Hence, although efficacy far greater than 50% would be better, efficacy of about 50% would represent substantial progress.

**2. Clarification 2**  
 (SU), <https://www.fda.gov/media/144246/download>

5.2.3.3.1. Interim and Final Analyses of Efficacy During Phase 2/3, interim analyses were pre-specified in the protocol to be conducted after accrual of at least 62, 92, and 120 evaluable COVID-19 cases, where overwhelming efficacy could be declared if the primary endpoint was met with a posterior probability that the true VE is  $>30\%$  (ie,  $\text{Pr}[\text{VE} >30\%|\text{data}] >99.5\%$  at an interim analysis or  $>98.6\%$  at the final analysis). The success threshold for each interim analysis was calibrated to protect overall type I error at 2.5%. Futility was also assessed, and the study could be stopped for lack of benefit if the predicted probability of demonstrating VE at the final analysis was  $<5\%$  at any of the first 2 planned interim analyses. Efficacy and futility boundaries were applied in a nonbinding way. The calculation of posterior probability and the credible interval were adjusted for surveillance time. For subgroup analyses of the primary efficacy endpoint, a 2-sided 95% confidence interval (CI) was calculated. The interim analysis was performed for the first primary efficacy endpoint only. After the successful interim analysis, subsequent formal interim analyses were not conducted. The final analysis of all protocol specified primary and secondary efficacy endpoints was prespecified in the protocol to be conducted after accrual of at least 164 cases.

## VI. РЕЗУЛЬТАТЫ

### A. Участники

В период с 27 июля 2020 г. по 14 ноября 2020 г. было обследовано 44820 человек; среди них 43548 человек в возрасте 16 лет и старше были выбраны для участия в испытаниях в 152 центрах по всему миру (США - 130 участков; Аргентина - 1; Бразилия - 2; Южная Африка - 4; Германия - 6; и Турция, 9). Из них 43448 участников получили инъекции: 21720 получили BNT162b2 и 21728 получили плацебо (Рисунок 1). К 9 октября 2020 г (предель-

ная дата учета данных для приведенного анализа) 37706 составили основную группу обеспечившую данные для анализа безопасности вакцины (критерий FDA - в такой группе медиана распределения длительности времени наблюдения после второй инъекции за участниками должна составлять не менее двух месяцев). Среди этих 37706 участников 49% были женщинами, 83% - белыми, 9% - черными или афро-американцами, 28% латиноамериканцами, 35% страдали ожирением (индекс массы тела [вес в килограммах, разделенные на квадрат роста в метрах] не менее 30,0), а 21% - имели по крайней мере одно сопутствующее заболевание. Средний возраст был 52 года, 42% участников были старше 55 лет (Таблица 1 и Таблица S2).

## В. Безопасность

### 1. Анализ данных группы по исследованию локальных эффектов от инъекций (группа реактогенности)

Подмножество реактогенности включало 8183 участника. В целом получатели BNT162b2 сообщили о большем количестве местных реакций, чем у получателей плацебо. Среди реципиентов BNT162b2, боль от легкой до умеренной в месте инъекции в течение 7 дней после инъекции была наиболее частой местной реакцией. Менее 1% участников всех возрастов группы сообщили о сильной боли (рис. 2). Боль реже сообщалась участниками старшего возраста старше 55 лет (71% сообщили о боли после первой дозы; 66% после второй дозы), чем среди более молодых участников (83% после первой дозы; 78% после второй дозы). Заметно меньший процент участников сообщили о покраснении или припухлости на месте инъекции. Доля участников, сообщавших о местных реакциях, не увеличилась после второй дозы (рис. 2А), и нет участников сообщивших о местной реакции 4 степени. В целом местные реакции были в основном от легкой до умеренной по степени тяжести и проходили в течение 1-2 дней.

### 2. Системная реактогенность

О системных событиях чаще сообщали более молодые реципиенты вакцины (от 16 до 55 лет) чем более старшие реципиенты вакцины (более 55 лет); системных события наблюдались чаще после второй инъекции, чем после первой (рис. 2В). Наиболее часто регистрируемые системные события: утомляемость и головная боль (59% и 52% соответственно, после второй дозы среди более молодых получателей вакцины; 51% и 39% среди пожилых получателей). Об утомляемости и головной боли также сообщили многие получатели плацебо (23% и 24%, соответственно, после второй дозы, среди более молодых реципиентов вакцины; 17% и 14% среди старших получателей). Частота любых тяжелых системных событий после первой дозы составила 0,9% или меньше. Тяжелые системные события были зарегистрированы менее чем у 2% реципиентов вакцины после введения любой дозы, кроме утомляемости (3,8%) и головной боли (2,0%) после второй дозы.

Повышенная температура ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) сообщалась после второй дозы у 16% более молодых реципиентов вакцины и 11% пожилых получателей. Всего 0,2% реципиентов вакцины и 0,1% реципиентов плацебо сообщили о температуре от 38,9 до 40°C после первой дозы - по сравнению с 0,8% и 0,1% соответственно после второй дозы. По два участника из обеих групп (вакцины и плацебо) сообщили о температурах выше 40,0°C.

Более молодые реципиенты вакцины с большей вероятностью использовали жаропонижающие или обезболивающие (28% после дозы 1; 45% после введения дозы 2), чем пожилые получатели вакцины (20% после дозы 1; 38% после дозы 2). Получатели плацебо реже (от 10 до 14%) чем реципиенты вакцины использовали лекарства, независимо от возраста или дозы. Системные события, включая лихорадку и озноб наблюдались в первые 1-2 дня после вакцинации и проходили вскоре после этого.

Ежедневное использование электронного дневника варьировалось от 90 до 93% на



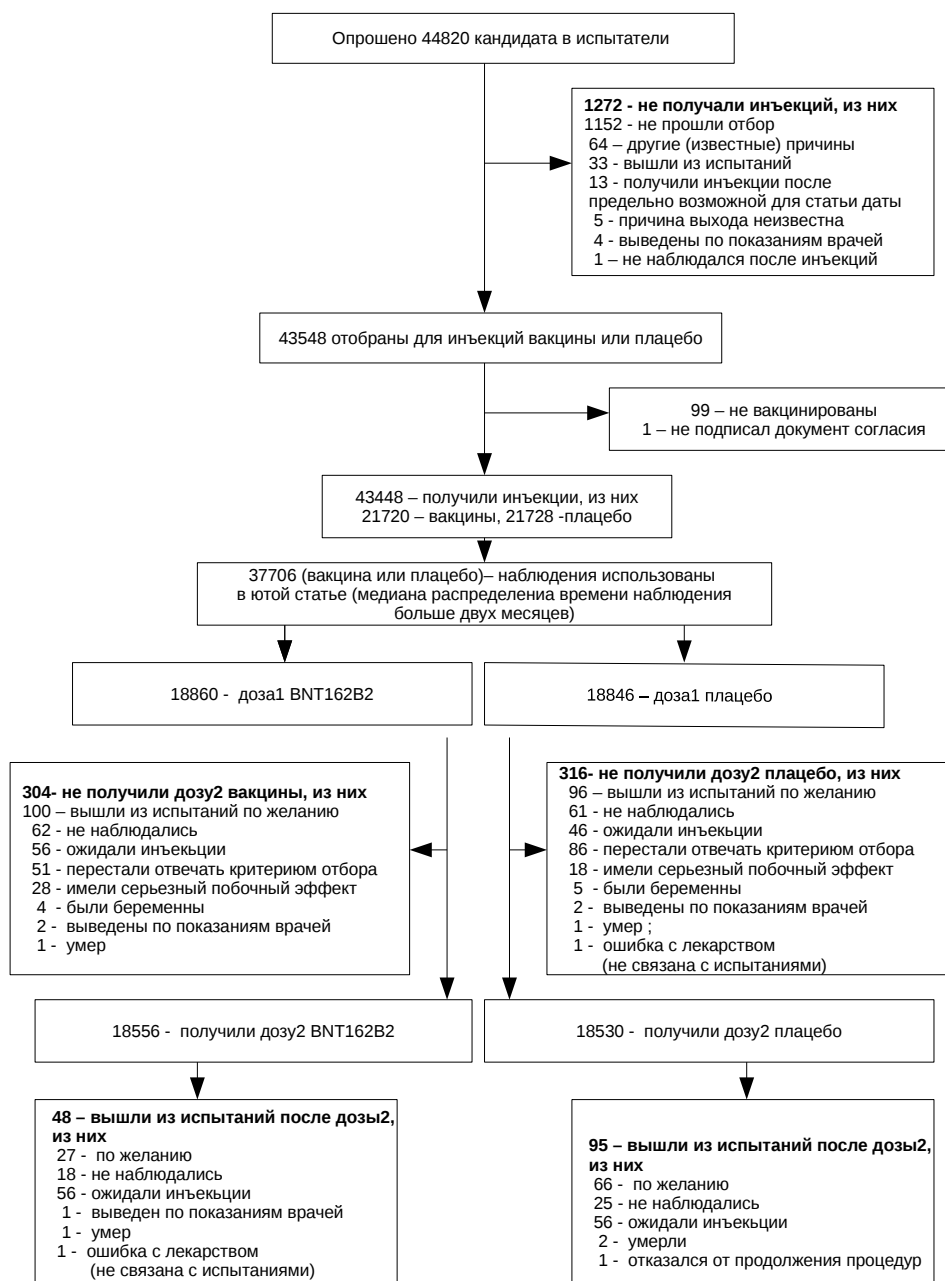


Рис. 2

На диаграмме представлена история всех зарегистрированных участников испытаний до 14 ноября 2020 г. Для анализа безопасности применения вакцины использованы наблюдения за группой (подмножество безопасности) в которой на 9 октября 2020 г. больше половины участников наблюдались два и более месяца. - требование FDA для исследований, являющихся основой для выдачи разрешения а использования вакцины в чрезвычайных ситуациях. Дальнейшие процедуры, от которых оказался один из участников группы плацебо после приема дозы 2 (правый угол диаграммы) были связаны со сбором образцов крови и мазков из носа.

каждый день после первой дозы и от 75 до 83% за каждый день после второй дозы. Никакой разницы между группой BNT162b2 и

группой плацебо не выявлено.

Таблица I: Демография участников из “подмножества безопасности”.

Тип инъекции	BNT162b2	Плацебо	Всего
Число участников	(N=18,860)	(N=18,846)	(N=37,706)
Пол — число участников (%)			
Мужчины	9,639 (51.1)	9,436 (50.1)	19,075 (50.6)
Женщины	9,221 (48.9)	9,410 (49.9)	18,631 (49.4)
Раса или этническая группа — число участников (%)†			
Белые	15,636 (82.9)	15,630 (82.9)	31,266 (82.9)
Черные (вкл. США)	1,729 (9.2)	1,763 (9.4)	3,492 (9.3)
Азиаты	801 (4.2)	807 (4.3)	1,608 (4.3)
Индейцы (вкл. Аляску)	102 (0.5)	99 (0.5)	201 (0.5)
Гавайцы и островитяне	50 (0.3)	26 (0.1)	76 (0.2)
Метисы	449 (2.4)	406 (2.2)	855 (2.3)
Нет информации	93 (0.5)	115 (0.6)	208 (0.6)
Латиноамериканцы	5,266 (27.9)	5,277 (28.0)	10,543 (28.0)
Страна — по. (%)			
Аргентина	2,883 (15.3)	2,881 (15.3)	5,764 (15.3)
Бразилия	1,145 (6.1)	1,139 (6.0)	2,284 (6.1)
ЮАР	372 (2.0)	372 (2.0)	744 (2.0)
США	14,460 (76.7)	14,454 (76.7)	28,914 (76.7)
Возрастная группа — по. (%)			
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)
Распределение по возрасту во время инъекции — лет			
Медиана	52.0	52.0	52.0
От-до	16–89	16–91	16–91
По индексу массы тела‡			
>=30.0: с ожирением	6,556 (34.8)	6,662 (35.3)	13,218 (35.1)

### 3. Неблагоприятные события

Анализ нежелательных явлений предоставляется для всех 43252 участников с различным периодом наблюдения после введения дозы1 (Таблица S3). О любых неблагоприятных событиях чаще сообщали BNT162b2 получатели, чем получатели плацебо (27% и 12% соответственно); так же как и о (related?) нежелательных событиях (21% и 5%). Это распределение в значительной степени отражает включение переходных событий реактогенности, которые сообщались как побочные эффекты реципиентами вакцины чаще, чем получателями плацебо. Шестидесят четыре вакцино-получатели (0,3%) и 6 получателей плацебо (<0,1%) сообщили о лимфаденопатии. Только у нескольких участников в обеих группах были серьезные или очень серьезные

побочные эффекты, или побочные эффекты, ведущие к выходу из испытаний. Четыре связанных серьезных побочных эффекта были зарегистрированы среди BNT162b2 реципиентов (травма плеча, связанная с введением вакцины, правая подмышечная лимфаденопатия, пароксизмальная желудочковая аритмия и парестезия правой ноги). Два получателя BNT162b2 погибли (один от атеросклероза, один от остановки сердца), как и четыре получателя плацебо (двое из неизвестных причины, одна от геморрагического инсульта, а другая от инфаркта миокарда). Все эти смерти при расследовании были признаны не относящимися к инъекциям вакцины или плацебо. Смерти связанные с Covid-19 не наблюдались. Правила остановки не были активированы во время отчетного периода. Мониторинг безопасности будет продолжаться в течение 2

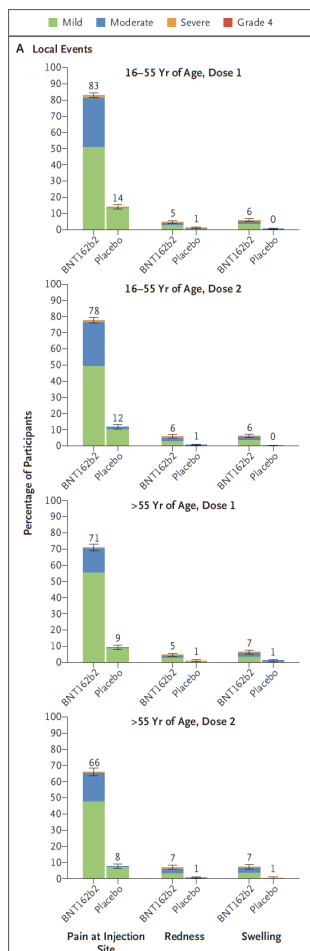


Рис. 3

Реакции (в течение 7 дней после каждой из доз) на прививку в месте инъекции (по колонкам слева направо - боль (pain), покраснение (redness), отек (swelling)). Данные собраны из электронных дневников 8183 участников. Классифицированы по возрастным группам 16-55 лет (две верхних диаграммы) и старше 55 лет (две нижних). В первой колонке цветами окрашена доля участников (из 8183 человек), отметивших степень болевого эффекта. Зеленый - небольшая, не влияет на повседневную активность; синий - заметная, влияет на повседневную активность - синий; оранжевый - сильная, препятствует повседневной активности; и красный - непереносимая (4-ой степени), требует немедленного лечения/вызова скорой. Доли участников с различными степенями покраснения и отеков места показаны во второй и третьей колонках. Зеленый - небольшие (2-5 см в диаметре); синий - заметные (от 5.0 до 10.0 см в диаметре); сильные, (>10.0 см в диаметре); и красный - опасные (4-ой степени, для покраснения - некроз или эксфолиативный дерматит, для отека - некроз).

лет после введения второй дозы вакцины.

### С. Эффективность

Среди 36523 участников, у которых не было доказательств существующей или предшествующей инфекции SARS-CoV-2, 8 случаев Covid-19 с началом не менее чем через 7 дней после второй дозы наблюдалась среди реципиентов вакцины и 162 среди получателей плацебо. Такое разделение случаев соответствует эффективности вакцины 95,0% (95% доверительный интервал [ДИ] от 90,3 до 97,6; таблица 2). Среди участников с и без доказательства предшествующей инфекции SARS CoV-2, 9 случаев Covid-19 произошедших не менее чем через 7 дней после второй дозы наблюдались среди реципиентов вакцины и 169 среди получателей плацебо, что соответствует 94,6% эффективности вакцины (95% ДИ от 89,9 до 97,3). Дополнительный анализ показал, что эффективность вакцины среди подгрупп, определяемых возрастом, полом, расой, этнической принадлежностью, ожирением и наличием сопутствующих болезней в целом соответствовал наблюдаемому в общей популяции (Таблица 3 и Таблица S4). Эффективность вакцины среди участников с гипертонией анализировалась отдельно, но согласуется с анализами других подгрупп (эффективность 94,6%; 95% ДИ от 68,7 до 99,9; разделение по группам: BNT162b2, 2 случая; плацебо, 44 случая). На рисунке 3 показаны случаи Covid-19 или тяжелого Covid-19 с началом в любое время после первой дозы (популяция mITT) (дополнительные данные о тяжелом Covid-19 доступны в таблице S5). Между первой дозой и второй дозой, наблюдались 39 случаев в группе BNT162b2 и 82 случая в группе плацебо. В результате эффективность вакцины между первой дозой и второй дозой составила 52% (95% ДИ, 29,5-68,4) что доказывает раннюю защиту с помощью вакцины, начиная с 12 дня после первой дозы.

### Д. Обсуждение

Двухдозовый режим BNT162b2 (30 мкг на доза с интервалом 21 день) оказался безопас-

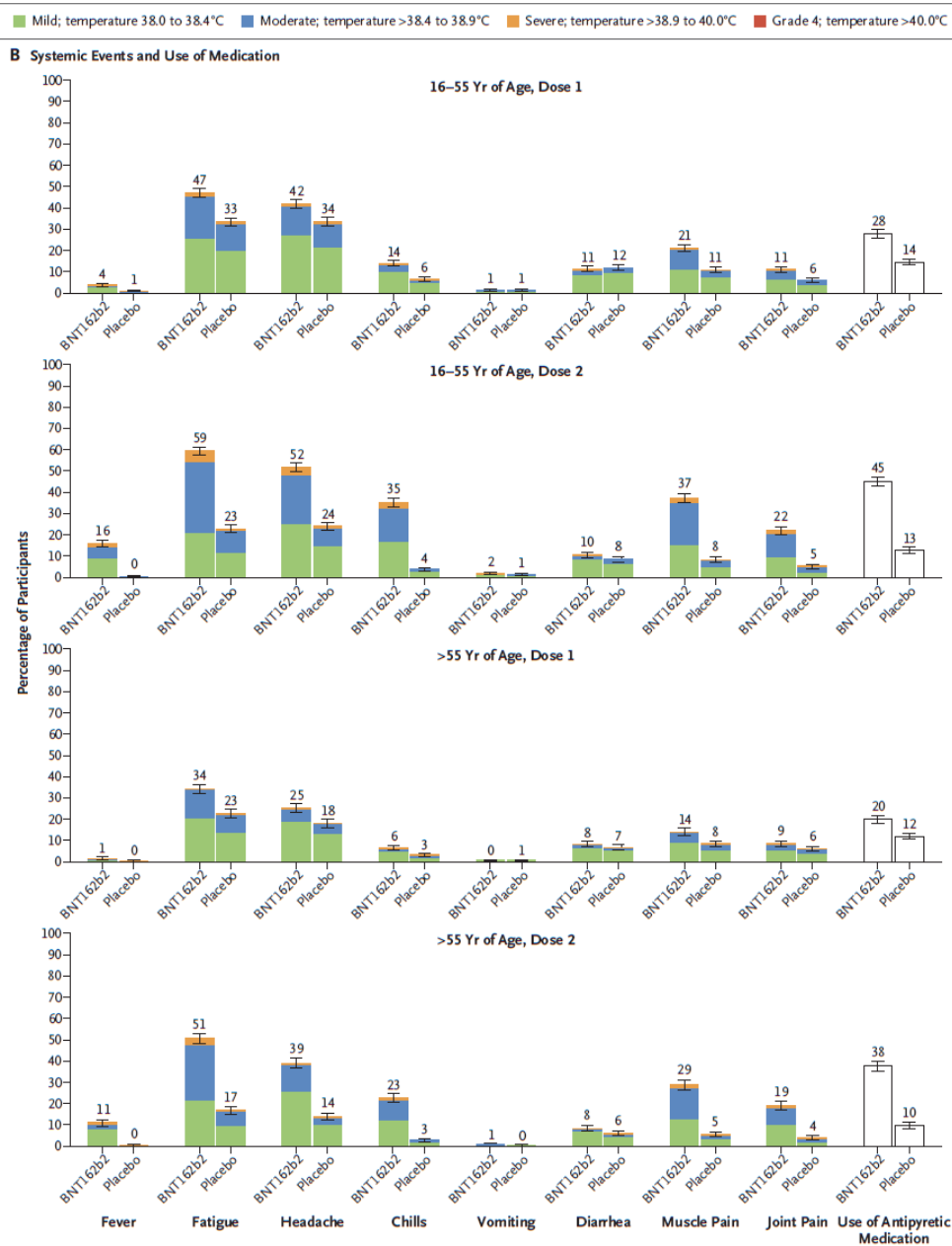


Рис. 4

Системные реакции в течение 7 дней после каждой из доз. По колонкам слева направо - температура (fever), утомляемость (fatigue), головная боль (headache), озноб (chills), рвота (vomiting), диарея (diarrhea), новая или усилившаяся мышечная боль, новая или усилившаяся боль в суставах (muscle and joint pain). В каждой колонке цветами окрашена доля участников по степени реакции - легкой (зеленый), средней (синий), тяжелой (оранжевый), красный - 4-ой степени, требуется немедленная госпитализация. "T" столбики представляют 95% доверительные интервалы, числа выше "T" столбиков - процент участников, которые сообщили об указанных реакциях.

ным и 95% эффективным против заражения Covid-19. Эффективность вакцины измерена для двух критериев отбора участников. Вероятность истинной эффективности вакцины быть выше 30% равна 99,99%. Эти результаты соответствуют нашей задаче разработать

вакцину с эффективностью более 30% при вероятности выше 98,6%, и значительно превышают минимальные критерии FDA для авторизации [9] использования вакцин. Хотя размер статистики исследования не позволяет аккурратно оценить эффективность по подгруппам

(из-за широких 95% интервалов доверия), получены высокие точечные оценки эффективности для подгрупп по возрасту, полу, расе, этнической принадлежности, индексу массы тела или наличием заболевания, связанного с высоким риском осложнений Covid-19. Для всех проанализированных подгрупп в которых произошло более 10 случаев Covid-19, нижний предел 95% доверительного интервала по эффективности больше 30%.

Суммарное число заболевших Covid-19 среди реципиентов плацебо и вакцины начинает расходиться через 12 дней после первой инъекции, (то есть через 7 дней после 5 дней среднего времени инкубации вируса [10]), что указывает на раннее проявление защитного эффекта иммунизации. Наше исследование не предназначалось для оценки эффективности режима однократного приема. Тем не менее в интервале между первой и второй дозами, наблюдаемая эффективность вакцины против Covid-19 была 52%, а в первые 7 дней после второй дозы 91%, достигая полной эффективности не менее чем через 7 дней после второй дозы. Из 10 случаев тяжелой формы Covid-19, которые наблюдались после первой дозы, только один произошел в группе вакцины. Этот результат согласуется с общей высокой эффективностью против всех случаев Covid-19. Такое разделение случаев тяжелого Covid-19 предоставляет предварительное доказательство вакцин-опосредованной защиты от тяжелой формы заболевания, снимая многие теоретические опасения о вакцино-наведенном усилении болезни [11].

Благоприятный профиль безопасности применения BNT162b2, наблюдавшийся во время первой фазы тестирования [4, 8] был подтвержден в в фазе 2/3 испытания. Как и на первом этапе тестирования, реактогенность обычно была легкой или умеренной, и реакции были менее частыми и более мягкими у пожилых, чем у молодых людей. Системная реактогенность была более частой и серьезной после второй дозы, чем после первой, хотя местная реактогенность была аналогичной после каждой из доз. Сильная утомляемость наблюдалась у примерно у 4% получателей

BNT162b2, что выше, чем у получателей некоторых вакцин, рекомендованных для пожилых людей [12]. по ниже, чем наблюдается у пожилых реципиентов другой одобренной вирусной вакцины [13]. В целом реактогенные события были преходящими и разрешились в течение пары дней после начала. Лимфаденопатия, которая обычно проходит в течение 10 дней, скорее всего является результатом надежного иммунного ответа, вызванного вакциной. Частота серьезных неблагоприятных событий была одинаковой в вакцине и плацебо группы (0,6% и 0,5% соответственно).

Наше тестирование и его предварительный отчет имеют несколько ограничений:

- Доступная к анализу статистика (19000 участников в группе в подмножестве участников со средним сроком наблюдения 2 месяца после второй дозы) позволяет обнаружить хотя бы одного неблагоприятного события с вероятностью 83%, если истинная частота составляет таких событий составляет 0,01%; но недостаточна для надежного выявления менее распространенных побочных эффектов. Этот отчет включает 2 месяца наблюдения после второй дозы вакцины за половиной участников испытаний и максимум до 14 недель наблюдения за меньшим подмножеством. Следовательно, анализ возникновения нежелательных явлений в период от 2 до 3,5 месяца после второй дозы, как и более сложный анализ продолжительности защиты еще предстоит проделать. Хотя программа нашего исследования была разработана таким образом, чтобы собирать информацию о безопасности и эффективности вакцины в течение 2 лет после второй дозы, этические и практические барьеры не позволяют следовать за получателями плацебо в течение 2 лет без проведения их активной иммунизации, как только вакцина будет одобрена регуляторами и рекомендована к применению органами здравоохранения, особенно с учетом уже доказанной высокой эффективности вакцины. Оценка долгосрочной безопасности и эффек-

Таблица II: Эффективность (ЕВ), доверительный интервал (ДИ) и апостериорная вероятность (АВ) вакцины BNT162b2 против Covid-19; сравнивалось число случаев заражения в группах вакцинированных и получивших плацебо, начиная с 8-го дня после второй дозы\*.

Группа наблюдения	BNT162b2		Плацебо		Эффективность (95% ДИ)‡	Вероятность ЕВ>30%
	Число случаев заражения	Норм. Время Наблюдения (число участников)	Число случаев заражения	Норм. Время Наблюдения (число участников)		
Испытатели без доказательств существующей или предшествующей инфекции	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.3–97.6)	>0.9999
		<b>18198</b>		<b>18325</b>		
Испытатели без и с доказательствами существующей или предшествующей инфекции	9	2.332 (18559)	169	2.345 (18708)	94.6 (89.9–97.3)	>0.9999
		<b>19965</b>		<b>20172</b>		

тивность этой вакцины будет проведена, но в контексте поддержания группы плацебо для планового периода наблюдения 2 года после второй дозы.

- наше исследование не может быть пока использовано для ответа на вопрос “предотвращает ли вакцинация бессимптомное инфицирование?”; Результаты анализов сыворотки крови, которые могут обнаружить инфекцию независимо от наличия симптомов (на N-связывающее антитела SARS-CoV-2) будут сообщены позже.
- учитывая высокую эффективность вакцины и низкое количество случаев заболевания вакцинированных участников испытаний, измерение и внедрение потенциального количественного критерия (коррелята) защиты (su - такого, как количество антител у вакцинированных) не было возможно на момент подготовки настоящего отчета.
- в этом отчете не рассматриваются меры профилактики Covid-19 в других группах населения, например, подростков, детей и беременных женщин. Данные по

безопасности и иммунному ответу из этого исследования после иммунизации подростков от 12 до 15 лет будет сообщены позже. Дополнительные исследования планируются для оценки вакцинации BNT162b2 беременных, детей до 12 лет, а также лиц, относящихся к особым группам риска, таким как люди с ослабленным иммунитетом.

- Хотя вакцина может храниться до 5 дней при стандартной температуре холодильника после готовности к применению, для ее транспортировки и более длительного хранения требуются очень низкие температуры. Текущие требования к холодному хранению могут быть снижены в результате продолжающегося исследования стабильности вакцины и/или в результате оптимизация рецептуры, которые также могут быть описаны в последующих отчетах.

Данные, представленные в этом отчете, имеют значение не только для определения эффективности этого вакцин-кандидата. Результаты показывают, что Covid-19 можно предотвратить с помощью иммунизации, доказывают, что вакцины на основе РНК являются

Таблица III: Эффективность (ЕВ) и доверительный интервал (ДИ) вакцины BNT162b2 против Covid-19 для различных групп испытуемых не имевших доказательств инфекции за 7 дней до второй инъекции.

Подгруппа наблюдения	BNT162b2 (N=18,860)		Placebo (N=18,846)		Vaccine Efficacy, % (95% CI)†
	Число случаев заражения	Время Наблюдения (No. at Risk)*	Число случаев заражения	Время Наблюдения (No. at Risk)*	
Во всех группах	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.0–97.9)
Возрастная группа					
от 16 до 55 лет	5	1.234 (9,897)	114	1.239 (9,955)	95.6 (89.4–98.6)
>55 лет	3	0.980 (7,500)	48	0.983 (7,543)	93.7 (80.6–98.8)
≥ 65 лет	1	0.508 (3,848)	19	0.511 (3,880)	94.7 (66.7–99.9)
≥ 75 лет	0	0.102 (774)	5	0.106 (785)	100.0 (-13.0-100.0)
Пол					
Мужчины	3	1.124 (8,875)	81	1.108 (8,762)	96.4 (88.9–99.3)
Женщины	5	1.090 (8,536)	81	1.114 (8,749)	93.7 (84.7–98.0)
Раса или этническая группа‡					
Белые	7	1.889 (14,504)	146	1.903 (14,670)	95.2 (89.8–98.1)
Черные (вкл. США)	0	0.165 (1,502)	7	0.164 (1,486)	100.0 (31.2–100.0)
Все остальные	1	0.160 (1,405)	9	0.155 (1,355)	89.3 (22.6–99.8)
Латиноамериканцы	3	0.605 (4,764)	53	0.600 (4,746)	94.4 (82.7–98.9)
Не-Латиноамериканцы	5	1.596 (12,548)	109	1.608 (12,661)	95.4 (88.9–98.5)
Страна					
Аргентина	1	0.351 (2,545)	35	0.346 (2,521)	97.2 (83.3–99.9)
Бразилия	1	0.119 (1,129)	8	0.117 (1,121)	87.7 (8.1–99.7)
США	6	1.732 (13,359)	119	1.747 (13,506)	94.9 (88.6–98.2)

многообещающим новым подходом к защите люди против инфекционных заболеваний, и демонстрируют скорость, с которой основанная на РНК вакцина может быть разработана при достаточном вложении ресурсов. Разработка BNT162b2 началась 10 января 2020 г., когда генетическая последовательность SARS-CoV-2 была опубликована Китайским Центром Контроля и Профилактики Заболеваний и распространена во всем мире благодаря инициативе GISAID (Глобальная Инициатива по Распространению Всех Данных о Гриппе). Демонстрируя безопасность и эффективность менее чем через 11 месяцев после начала разработки они на практике показывают, что вакцины на основе РНК, требующие только вирусной генетической последовательности для начала разработки, явля-

ются основными новыми инструментами для борьбы с пандемиями и другими инфекционными вспышками болезней. Использованный метод непрерывного тестирования с разделением на фазы 1/2/3 может служить моделью для снижения длительных сроков разработки, которые задерживают доступность вакцин против других инфекционных заболеваний, имеющих медицинское значение. В контексте текущей, все еще расширяющейся пандемии, вакцина BNT162b2, если она будет одобрена, может способствовать, вместе с другими мерами общественного здравоохранения, для уменьшения разрушительной потери здоровья, жизни, а также экономического и социального благополучия, в результате глобального распространения Covid-19.

[1] Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science

and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University.

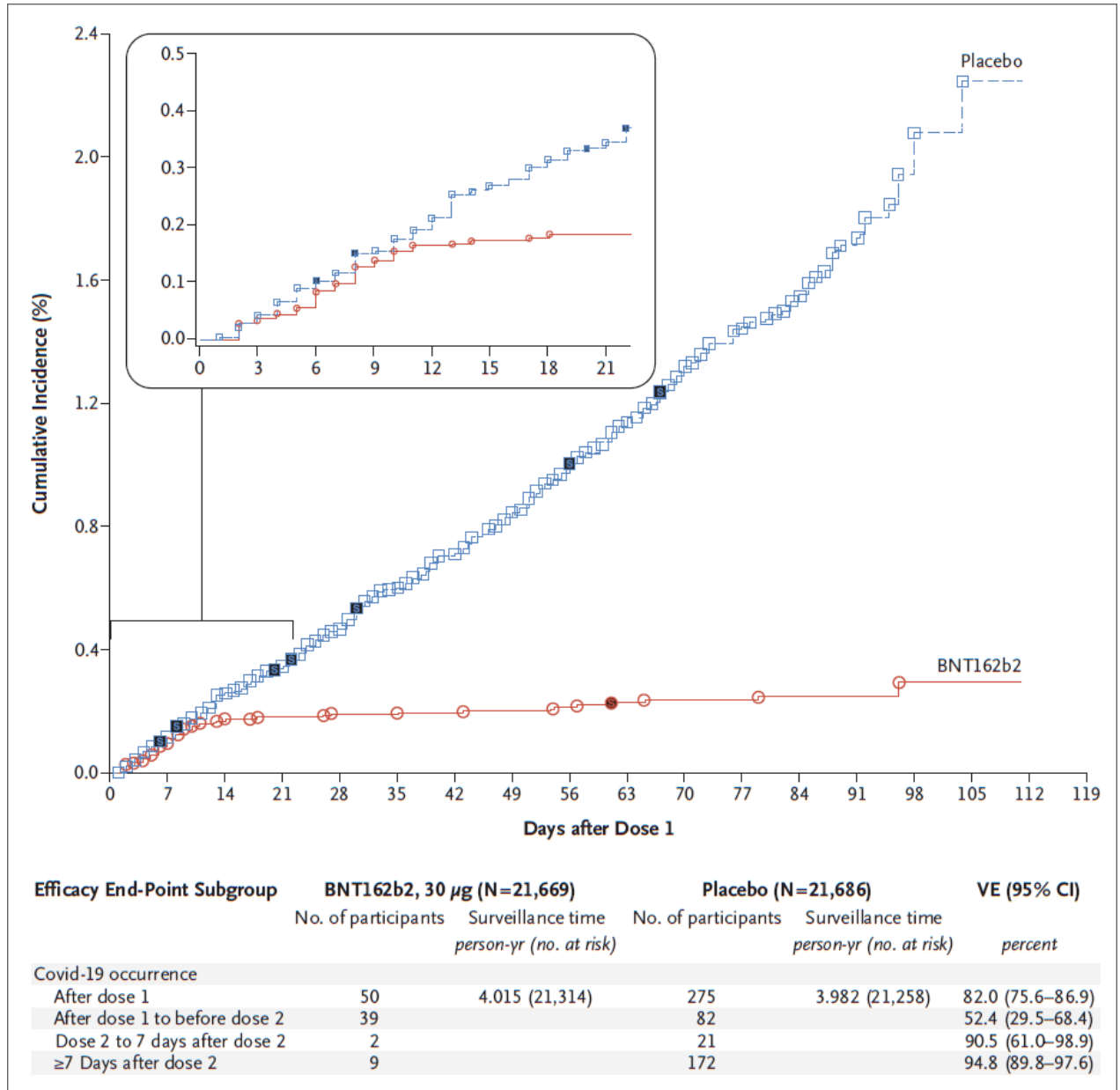


Рис. 5

Efficacy of BNT162b2 against Covid-19 after the First Dose. Shown is the cumulative incidence of Covid-19 after the first dose (modified intention-to-treat population). Each symbol represents Covid-19 cases starting on a given day; filled symbols represent severe Covid-19 cases. Some symbols represent more than one case, owing to overlapping dates. The inset shows the same data on an enlarged y axis, through 21 days. 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 the first dose to the end of the surveillance period. The confidence interval (CI) for vaccine efficacy (VE) is derived according to the Clopper–Pearson method.

2020 (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

[2] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 (<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>).

[3] Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 information page

(<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>).

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

[5] Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, et al. Expression kinetics of nucleosidemodified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J.Control Release* 2015; 217: 345-51.



- [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: 1833-40.
- [7] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020; 367: 1260-3.
- [8] Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2 neutralising antibodies and T cells in humans. December 11, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.09.20245175v1>).preprint.
- [9] Food and Drug Administration. Guidance for industry: emergency use authorization for vaccines to prevent COVID-19. October 2020 (<https://www.fda.gov/media/142749/download>).
- [10] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020; 172:577-82.
- [11] Haynes BF, Corey L, Fernandes P, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med* 2020; 12(568):eabe0948.
- [12] Cowling BJ, Perera RAPM, Valkenburg SA, et al. Comparative immunogenicity of several enhanced influenza vaccine options for older adults: randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 1704-14.
- [13] Food and Drug Administration. Shingrix (zoster vaccine recombinant, adjuvanted) product information. 2019 (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/shingrix>).
- [14] Geometric mean titre (GMT) The average antibody titre for a group of subjects calculated by multiplying all values and taking the nth root of this number, where n is the number of subjects with available data.