

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

## Resultados en 3 meses de seguimiento tras 2 dosis de Vacuna anti-COVID-19 NVX-CoV2373 (“proteína S recombinante + adyuvante Matrix-M<sup>1</sup>”) frente a una Vacuna de control con solución salina.

Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, on behalf of the 2019nCoV-302 Study Group. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Jun 30. doi: 10.1056/NEJMoa2107659. Epub ahead of print.

**Abreviaturas:** **ADE** (antibody-dependent enhancement): síndrome de aumento dependiente de anticuerpos o infección aumentada por anticuerpos que resultan subneutralizantes contra otra variante; **EA:** efectos adversos; **ECA:** ensayo controlado aleatorizado; **RT-PCR:** reacción en cadena de la polimerasa tras la retro-transcripción del ARN en su equivalente ADN mediante la retro-transcriptasa; **IC:** intervalo o nivel de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más que sin tratar; **proteína S:** glicoproteína S de superficie, también llamada *Spike protein*, o proteína de espiga (o proteína de pico); **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **tSEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

**NOTA:** Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 0,10 (0,05-0,20), quiere decir RR 0,10 (IC 95%, 0,05-0,20).

**INTRODUCCIÓN:** Se necesitan vacunas contra SARS-CoV-2 que demuestren por sí mismas beneficios que justifiquen los daños, inconvenientes y costes, tanto a nivel individual como a nivel poblacional. Pero también que puedan estar preparadas para evitar o reducir algunos potenciales problemas cuya posibilidad de ocurrencia no puede descartarse con las vacunas fabricadas hasta mayo de 2021 con material genético sintético (las de ARN mensajero sintético, o las de ADN sintético vectorizado con adenovirus). Uno de ellos es la reintegración o integración, respectivamente, de material genético sintético vacunal en el genoma del humano receptor. Otro es la posible insuficiencia de neutralizar un epítipo (la glicoproteína S, spike) cuando una variante o cepa haya producido una mutación cuya secuencia de aminoácidos sea lo suficientemente distinta para evitar la neutralización, en cuyo caso hubiera sido deseable que la vacuna hubiera podido neutralizar al virus también por otros epítipos. Y otro es la infección aumentada por los anticuerpos (ADE), que fueron neutralizantes contra el SARS-CoV-2 “salvaje”, pero que puedan resultar subneutralizantes contra otras variantes o cepas de SARS-CoV-2.

Teóricamente, el primero de estos potenciales problemas debe de ser evitado con vacunas que no introducen material genético sintético, como son las vacunas que introducen un análogo de la proteína S del virus (sintetizado por biotecnología recombinante), que pretende funcionar directamente como antígeno capaz de inducir algún tipo de inmunidad adquirida en el receptor (al menos la producción de anticuerpos neutralizantes).

Novavax (Maryland, USA) ha llevado a cabo un ensayo aleatorizado y controlado en el Reino Unido con “su proteína S recombinante más su adyuvante Matrix-M<sup>1</sup>”, para averiguar el perfil de beneficios y riesgos individuales y poblacionales como vacuna anti Covid-19, tras 13 meses de observación.

**OBJETIVO:** Evaluar la reducción en la incidencia de casos [leves, moderados o severos] de COVID-19, que se confirman por RT-PCR tras experimentar síntomas, de 2 dosis estándar de la Vacuna NVX-CoV2373 (su proteína S recombinante y su adyuvante Matrix-M<sup>1</sup>) frente a la Vacuna de control con solución salina, así como la incidencia de efectos adversos, en un tiempo razonable para la observación (originariamente pensado para 13 meses).

<sup>1</sup> “Matrix-M”: adyuvante que contiene saponina purificada del árbol Quillaja saponaria Molina con colesterol y fosfolípidos, patentado por Novavax (Maryland, USA).

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto (open-label) y multicéntrico. Las variables de beneficios y las definiciones de casos se muestran en la **Tabla nnt-1**. Las variables de efectos adversos se muestran en la **Tabla nnt-2**.

**RESULTADOS:** Para la seguridad se evaluaron 15.139 participantes con al menos una dosis de vacuna, y para la eficacia se evaluaron 14.039 participantes (7.020 con la vacuna NVX-CoV2373 y 7.019 con la vacuna control de solución salina). Llevado a cabo en el Reino Unido, los participantes tenían una mediana de edad de 56 años [rango, 18 a 84], un 51% de los cuales eran varones, que fueron seguidos “por protocolo” durante una media de 79,2 días contados a partir de los 7 días de haber recibido la 2ª dosis de vacuna. La 2ª dosis se administró 21 días después de la 1ª.

Las características sociodemográficas y clínicas registradas en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la verosimilitud de cada resultado está condicionado a la validez de la evidencia, nosotros la hemos graduado para todos los resultados obtenidos mediante un test basado en el sistema GRADE, tal como mostramos en el **suplemento 2**.

### Variables de beneficios<sup>2</sup> en la incidencia de la infección en 3 meses

Analizamos sólo la población por protocolo, constituida por los participantes con anticuerpos anti-nucleocápside negativo en el inicio y han recibido las 2 dosis de vacuna.

#### **Casos RT-PCR positivo tras experimentar síntomas [leves, moderados o severos] de Covid-19, en la cohorte completa**

Hubo 10/7020 (0,14%) casos en el grupo de vacuna NVX-CoV2373 frente a 96/7019 (1,37%) casos en el grupo de vacuna control; RR 0,10 (0,05-0,20); **NNT 82 (67 a 109) en 3 meses**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado obtenido la hemos graduado como MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 3 meses (91 días) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 90 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **0,6 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 0,5 días de *tiempo con evento, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 82, encontramos que, de cada 82 personas tratadas: **a)** 1 evita el evento durante los 91 días si las ochenta y dos se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento a los 41 días si las ochenta y dos se tratan con el control; **b)** 80 se mantienen sin evento durante los 3 meses tanto con la intervención como con el control; y **c)** 1 tiene el evento a los 41 días tanto con la intervención como con el control.

Al distribuirse el resultado de toda la cohorte por subgrupos, se observó que:

**1) Por gravedad:** El efecto está representado en el subgrupo de “**enfermedad leve-moderada**”, con 10/7020 (0,14%) vs 91/7019 (1,3%) casos, pero no hay casos suficientes para analizarlo en el subgrupo de “**enfermedad severa**”, con 0/7020 (0%) vs 5/7019 (0,07%), diferencia no estadísticamente significativa, y potencia resultante del 60%.

---

<sup>2</sup> Hemos calculado la eficacia por RR, dado que en tan corto tiempo puede asumirse lineal la función de riesgo hasta los 79,2 días de media de seguimiento de la variable principal, tal como hemos comprobado al calcular el área bajo la curva por conteo de píxeles.

**2) Por edad:** El efecto está representado en el subgrupo “de 18 a 65 años”, con 9/5067 (0,18%) vs 87/5062 (1,72%) casos, pero no hay casos suficientes para analizarlo en el subgrupo de “mayores de 65 años”, 1/1953 (0,05%) vs 9/1957 (0,46%), diferencia no estadísticamente significativa, y potencia resultante del 71%.

**3) Por sexo:** No ofrecen datos de la distribución por ambos sexos.

**4) Por subgrupos de Sí vs No enfermedades en el inicio que se han asociado con un mayor riesgo de padecer Covid-19 severo:** El efecto se distribuye homogéneamente entre los subgrupos de “Sí”, con 3/3117 (0,1%) vs 33/3143 (1,05%), y “No”, con 7/3903 (0,18%) vs 63/3876 (1,63%).

**5) Por subgrupos de variantes (extraído del apéndice):** El efecto se distribuye homogéneamente entre los subgrupos de “variante B.1.1.7”, con 8/7020 (0,11%) vs 58/7009 (0,83%), y “otras variantes”, con 1/7020 (0,01%) vs 28/7009 (0,4%).

### Variables de efectos adversos (EA) registrados

De los adversos que registrables<sup>3</sup> que registraron los autores, se evaluaron las personas que habían recibido al menos la 1ª dosis de vacuna (7.569 vs 7570). Dado el corto período de observación (entre 1 y 49 días), informamos sólo un resumen escueto de las tablas que los autores publican en su apéndice.

#### **Efectos adversos (EA) dentro de los 28 días posteriores a cualquier dosis de vacuna:**

**1º** Se observaron diferencias en contra de la vacuna NVX-CoV2373 en: **a) “Nº de participantes con EA no solicitados de cualquier tipo y relacionado con la vacuna”:** con un 10,9% de eventos con la vacuna NVX-CoV2373, frente a un 5,4% con la vacuna de control con solución salina; **b) “Nº de participantes con EA que necesitan atención médica”:** 0,44% vs 0,2%.

**2º** Se observaron diferencias a favor de la vacuna NVX-CoV2373 en: **“Nº de participantes con algún EA originado por Covid-19 a pesar de la vacuna”:** 0,11% vs 0,29%.

**3º** No se observaron diferencias en: **a)** el “Nº de participantes con EA serious (= graves) relacionados con la vacuna: con más relevantes: 0,01% vs 0%”; **b) “Nº con posibles afecciones médicas mediadas por la inmunidad”:** 0,07% vs 0,09%; **c) “Nº muertes originados por Covid-19 a pesar de la vacuna”:** 0,01% vs 0,01%.

La validez de la evidencia GRADE de estos efectos adversos la hemos graduado como MODERADA-BAJA.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT) y **gráficos g** (que cruzan “Los 3 tiempos biográficos” con “Los 3 destinos del NNT”).

**Hoja de información al usuario (FACT BOX):** Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

<sup>3</sup> Si en una Población de millones de personas hubiera 1 evento adverso grave por cada 15.139 personas, puede demostrarse matemáticamente (mediante una distribución binomial, una distribución de Poisson o mediante el cálculo directo de la probabilidad), que la probabilidad de encontrar ese 1 evento adverso en una muestra de 15.139 personas, tomada aleatoriamente de esa Población, es del 63%. Esto significa que si, de esa Población, tomamos 100 muestras aleatorias con un tamaño de 15.139 participantes, ese 1 evento adverso que existe, podría no encontrarse en 37 de las 100 muestras. Para encontrar ese 1 evento adverso con una probabilidad del 95% (es decir en 95 de cada 100 muestras) haría falta una muestra con un tamaño tres veces mayor, es decir con  $3 \times 15.139 = 45.417$  personas.

<b>Tabla nnt-1: Personas sin Covid-19, de la comunidad con ≥ 18 años, que reciben 2 dosis estandar de Vacuna NVX-CoV2373 (Novarax) o de Vacuna placebo. Se muestran los eventos que suceden entre el día 7 después de recibir la segunda dosis de vacunación, entre los participantes que a la baseline son seronegativos en la detección de Anticuerpos anti N (cápside).</b>							<b>Hoja información al usuario que no se maneja con los IC</b>		<b>tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención</b>	<b>Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv) por la intervención</b>	<b>Resto de tiempo sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento</b>	<b>Total del tiempo medio de seguimiento</b>
<b>Población "Por Protocolo" para análisis de eficacia. Media de seguimiento: 79 días que comienzan 7 días después de la 2ª dosis de vacuna. La 2ª dosis se administra 21 días después de la 1ª dosis.</b>	<b>2 dosis Vac NVX-CoV2373, n= 7.020</b>	<b>2 dosis Vac Placebo (Sol salina), n= 7.019</b>	<b>Cálculos por incidencias acumuladas</b>				<b>Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con</b>	<b>2 dosis Vac NVX-CoV2373 Novarax</b>				
	<b>nº Eventos crudos (%)</b>	<b>nº Eventos crudos (%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>	<b>Potencia</b>						
Caso RT-PCR positivo, tras síntomas Leves o Moderados o Severos (*)	10/7020 (0,14%)	96/7019 (1,37%)	0,10 (0,05-0,2)	1,23% (0,92% a 1,5%)	82 (67 a 109)	100%	0,1	1,4	2,96	0,018	0,021	3,00
<b>Análisis por Subgrupos de severidad</b>												
Casos Covid-19 "Leve o Moderado" (*)	10/7020 (0,14%)	91/7019 (1,3%)	0,11 (0,06-0,21)	1,15% (0,85% a 1,42%)	87 (70 a 117)	100%	0,1	1,3				
Casos Covid-19 "Severo" (*)	0/7020 (0%)	5/7019 (0,07%)	-----	0,07% (-0,02% a 0,14%)	1404 (717 a -4134)	60,90%	0,0	0,07				
<b>Por Subgrupos de edad</b>												
Subgrupo de 18 a 64 años	9/5067 (0,18%)	87/5062 (1,72%)	0,10 (0,05-0,23)	1,54% (1,14% a 1,9%)	65 (53 a 88)	100%	0,2	1,7				
Subgrupo de ≥ 65 años	1/1953 (0,05%)	9/1957 (0,46%)	0,11 (0-4,53)	0,41% (-0,01% a 0,73%)	245 (137 a -18780)	71,56%	0,3	0,3				
<b>Por variante B.1.1.7 u otras variantes (extraído del apéndice)</b>												
Variante B.1.1.7	8/7020 (0,11%)	58/7009 (0,83%)	0,14 (0,07-0,28)	0,71% (0,47% a 0,93%)	140 (107 a 214)	100%	0,1	0,8				
Otras variantes	1/7020 (0,01%)	28/7009 (0,4%)	0,04 (0,01-0,25)	0,39% (0,21% a 0,52%)	260 (190 a 482)	99,89%	0,01	0,4				
<b>Con enfermedades en el inicio que se han asociado con una mayor riesgo de padecer Covid-19 severo en caso de infección</b>												
Sí	3/3117 (0,1%)	33/3143 (1,05%)	0,09 (0,02-0,5)	0,95% (0,53% a 1,31%)	105 (76 a 189)	99,88%	0,1	1,0				
No	7/3903 (0,18%)	63/2976 (2,12%)	0,08 (0,03-0,23)	1,94% (1,35% a 2,43%)	52 (41 a 74)	100%	0,2	2,1				
<p>(*) <b>Leve</b> se considera si se da uno o más de las siguientes condiciones: <b>1)</b> Fiebre (definida por una medida subjetiva u objetiva, independientemente del uso de medicamentos antipiréticos). <b>2)</b> Tos de nueva aparición. <b>3)</b> Dos o más <b>Síntomas respiratorios / no respiratorios de COVID-19</b> (Fiebre, Tos de nueva aparición, Nueva aparición o empeoramiento de la falta de aire o dificultad para respirar en comparación con el valor inicial, Fatiga de nueva aparición, Dolores musculares o corporales generalizados de nueva aparición, Dolor de cabeza de nueva aparición, Nueva pérdida del gusto u olfato, inicio agudo de dolor de garganta, congestión y secreción nasal, Nuevas náuseas, vómitos o diarrea). <b>4)</b> No cumplir con los criterios de enfermedad moderada o severa.</p> <p>(*) <b>Moderado</b> se considera si se da una o más de las siguientes condiciones: <b>1)</b> Fiebre (definida por medida subjetiva u objetiva, independientemente del uso de medicamentos antipiréticos) + Dos síntomas respiratorios / no respiratorios de COVID-19 durante ≥ 3 días (no es necesario que sean días contiguos). <b>2)</b> Fiebre alta (≥ 38,4 ° C) durante ≥ 3 días (no es necesario que sean días contiguos). <b>3)</b> Cualquier evidencia de infección del tracto respiratorio inferior: <b>3a)</b> dificultad para respirar (o disnea o dificultad para respirar) con o sin esfuerzo (mayor que el valor inicial); <b>3b)</b> taquipnea: 20 a 29 respiraciones por minuto en reposo; <b>3c)</b> SpO2: 94% a 95% en aire ambiente; <b>3d)</b> radiografía de tórax o TC de tórax anormal compatible con neumonía o infección del tracto respiratorio inferior; <b>3e)</b> sonidos adventicios en la auscultación pulmonar (como crepitantes, estertores, sibilancias, roncus, roce pleural, estridor). <b>4)</b> No cumplir con los criterios de enfermedad grave.</p> <p>(*) <b>Severo</b> se considera si se da una o más de las siguientes condiciones: <b>1)</b> Taquipnea: ≥ 30 respiraciones por minuto en reposo. <b>2)</b> Frecuencia cardíaca en reposo ≥ 125 latidos por minuto. <b>3)</b> SpO2: ≤ 93% en aire ambiente o PAO2 / FIO2 &lt;300. <b>3)</b> Terapia de oxígeno de alto flujo o Ventilación no invasiva o Ventilación con presión positiva no invasiva. <b>4)</b> Ventilación mecánica extracorpórea. <b>5)</b> Una o más disfunciones o fallos del sistema de órganos importantes (como cardíaco/ circulatorio, pulmonar, renal, hepático y/o neurológico, que se definirá mediante pruebas de diagnóstico / síndrome clínico / intervenciones), incluyendo cualquiera de los siguientes: <b>5a)</b> síndrome agudo respiratorio agudo; <b>5b)</b> insuficiencia renal aguda; <b>5c)</b> insuficiencia hepática aguda; <b>5d)</b> insuficiencia cardíaca aguda derecha o izquierda; <b>5e)</b> choque séptico o cardiogénico (con choque definido como presión arterial sistólica &lt;90 mm Hg, o diastólica &lt;60 mm Hg; <b>5f)</b> accidente cerebrovascular agudo (isquémico o hemorrágico); <b>5g)</b> evento trombotico agudo: infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar; <b>5h)</b> necesidad de: vasopresores, corticosteroides sistémicos o hemodiálisis. <b>6)</b> Ingreso en una UCI. <b>7)</b> Muerte.</p>												

**Gráfico g-1: Cruce de los "3 tiempos biográficos" con "Los 3 destinos del NNT" en Casos Leve o Moderado o Severo de Covid-19, a los 90 días**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	82	1,0	1	80
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 82 del grupo Interv	meses de los 82 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,02	1,7		3,2
tSLEv por la intervención	0,02		244	
tSLEv sin la intervención	2,96			243
	3,00	246		246

NOTA: puede representarse llegando los 82 pacientes, a los 3 meses

**Caso RT-PCR+ tras síntomas Leves o Moderados o Severos**

2 dosis Vac Vac NVX-CoV2373, n= 7.020  
2 dosis Vac Placebo (Sol salina), n= 7.019

Estimación puntual de las incidencias acumuladas	RA interv	RA contr	RAR	NNT
	0,14%	1,37%	1%	81,6
destinos NNT	0,12	1,0		80,50

**Gráfico g-1: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos" con "Los 3 destinos del NNT" en Casos Leve o Moderado o Severo de Covid-19, a los 90 días**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	82	1,0	1	80
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 82 del grupo Interv	meses de los 82 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,02	1,7		3,2
tSLEv por la intervención	0,02		244	
tSLEv sin la intervención	2,96			243
	3,00	246		246
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento		243		240
		1,3		2,8

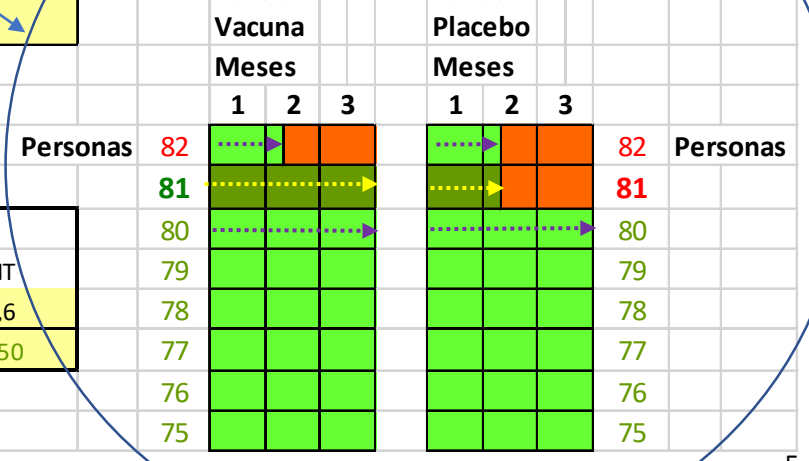
20210  
Health I

NOTA: puede representarse llegando los 82 pacientes, a los 3 meses

**Caso RT-PCR+ tras síntomas Leves o Moderados o Severos**

2 dosis Vac Vac NVX-CoV2373, n= 7.020  
2 dosis Vac Placebo (Sol salina), n= 7.019

Estimación puntual de las incidencias acumuladas	RA interv	RA contr	RAR	NNT
	0,14%	1,37%	1%	81,6
destinos NNT	0,12	1,0		80,50



**Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS (EA) registrados de los participantes que reciben al menos 1 dosis de vacuna, para un período de observación de 49 días.**

Población para análisis de la "seguridad". Período de observación 49 días (21 días entre 1ª y 2ª dosis + 28 días tras la 2ª dosis)	al menos 1 dosis Vac NVX-CoV2373, n= 7.569	al menos 1 dosis Vac Placebo (Sol salina), n= 7.570	Cálculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

**Número de participantes con 1 o más Efectos Adversos (EA) no solicitados, registrados por los investigadores en el período de observación (49 días)**

Nº con EA no solicitados de cualquier tipo	1912/7569 (25,26%)	1551/7570 (20,49%)	1,23 (1,16-1,31)	-4,77% (-6,11% a -3,44%)	-21 (-29 a -16)	100%
Nº con EA no solicitados de cualquier tipo y relacionado con la vacuna	824/7569 (10,89%)	344/7570 (4,54%)	2,4 (2,12-2,71)	-6,34% (-7,18% a -5,49%)	-16 (-18 a -14)	100%
Nº con EA "serious" (grave) (#) de cualquier tipo	41/7569 (0,54%)	41/7570 (0,54%)	1 (0,66-1,52)	0% (-0,24% a 0,24%)	-1397496 (418 a -418)	2,5%
Nº con EA "serious" (grave) (#) relacionado con la vacuna	1/7569 (0,01%)	0/7570 (0%)	-----	-0,01% (-0,07% a 0,05%)	-7569 (2067 a -1536)	16,86%
Nº con EA que necesitaron atención médica	33/7569 (0,44%)	13/7570 (0,17%)	2,54 (1,35-4,77)	-0,26% (-0,44% a -0,07%)	-378 (-1339 a -228)	83,98%
Nº con posibles afecciones médicas mediadas por la inmunidad	5/7569 (0,07%)	7/7570 (0,09%)	0,71 (0,24-2,17)	0,03% (-0,08% a 0,13%)	3786 (788 a -1267)	8,34%
Nº EA originados por Covid-19 a pesar de la vacuna	8/7569 (0,11%)	22/7570 (0,29%)	0,36 (0,17-0,79)	0,18% (0,03% a 0,33%)	541 (305 a 3699)	72,52%
Nº muertes originados por Covid-19 a pesar de la vacuna	1/7569 (0,01%)	1/7570 (0,01%)	1 (0,07-14,84)	0% (-0,06% a 0,06%)	infinito	2,5%

(#) La FDA define un evento adverso "serious" = grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

**Hoja información al usuario que no se maneja con los IC**

Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con	
Vac NVX-CoV2373 Novavax	Vac Placebo (Sol salina)

25	20
11	5

0,5	0,5
0,01	0,0

0,4	0,2
0,1	0,1

0,1	0,3
0,01	0,01