

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

## Resultados en 3 meses de seguimiento de la Vacuna anti-COVID-19 ARNm-1273 (de Moderna) frente a una Vacuna Placebo de solución salina.

Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, on behalf of the COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 30. doi: 10.1056/NEJMoa2035389.

**Abreviaturas:** **ARNm:** ácido ribonucleico mensajero; **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efectos adversos; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 persona más que sin tratar; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **RT-PCR:** reacción en cadena de la polimerasa tras la retro-transcripción del ARN en su equivalente ADN mediante la retro-transcriptasa; **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** 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 0,06 (0,03-0,11), quiere decir RR 0,06 (IC 95%, 0,03-0,11).

**INTRODUCCIÓN:** La infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y la enfermedad resultante por coronavirus 2019 (Covid-19) han afectado a decenas de millones de personas en una pandemia mundial. Se necesitan lo antes posible vacunas cuyos beneficios justifiquen los riesgos, inconvenientes y costes, tanto a nivel individual como a nivel poblacional.

El grupo investigador (del Laboratorio Moderna y el Centro de Investigación de Vacunas del Instituto Nacional de Alergia e Infecciones de EEUU) ha sintetizado la vacuna anti-COVID-19 ARNm-1273. Su proyecto se basa en introducir en citoplasma celular (de un humano) un fragmento de ARN mensajero sintético, que expresará (sintetizará) en el retículo endoplasmático una “proteína S”, similar a la glicoproteína S de superficie del Covid-19, también llamada Spike protein o S protein. Una vez sintetizada esta “proteína S”, luego es excitada al exterior de la célula del humano, lo cual va a inducir una reacción inmunitaria, cuyo resultado celular y/o humoral pretende la “neutralización” de los futuros Covid-19 que entren en ese humano por vía respiratoria. Para la introducción de ese fragmento de ARN mensajero sintético en el citoplasma celular (del humano) se utiliza como vehículo una nanopartícula lipídica, que atraviesa la membrana celular.

**OBJETIVO:** Evaluar la reducción en la incidencia de casos RT-PCR positivo tras experimentar síntomas NO-Severos (leves-moderados) o Severos de COVID-19, con la vacuna anti-COVID-19 ARNm-1273 (de Moderna) frente a una vacuna placebo de solución salina, así como la incidencia de efectos adversos, en un tiempo razonable para la observación (originariamente pensado para 2,1 años = 759 días).

**MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **Tablas nnt-1 y nnt-2**.

**RESULTADOS:** Para la eficacia se evaluaron 28.207 personas (14.134 con vacuna ARNm y 14.073 con vacuna placebo), de media de edad 51 años [rango 18 a 95], un 47,3% de las cuales eran mujeres, que fueron seguidos “por protocolo” durante una media de 85 días contados a partir de los 14 días de haber recibido la segunda dosis (total = 14 + 85 = 99 días). Para la seguridad se evaluaron las personas que habían recibido al menos una dosis de vacuna.

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**.

## Analizamos sólo la población de personas que no habían tenido evidencia de infección en los 14 días posteriores a la 2ª dosis de la vacuna

### Variables de beneficios<sup>1</sup> en la incidencia de la infección en 3 meses

#### **Caso RT-PCR positivo tras experimentar síntomas NO-Severos (leves-moderados) o Severos<sup>2</sup>**

Hubo 11/14134 (0,08%) casos en el grupo de vacuna Covid-19 frente a 185/14073 (1,31%) casos en el grupo de placebo; RR 0,06 (0,03-0,11); RRR 94% (97% a 89%); RAR 1,24% (1,03% a 1,42%); **NNT 81 (70 a 97) 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)** 90,1 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)** 0,6 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 = 81, encontramos que, de cada 81 personas tratadas: **a)** 1 evita el evento durante los 91 días si las ochenta y una se tratan con la intervención, mientras ese 1 sufrirá el evento a los 60 días si los ochenta y uno se tratan con el control; **b)** 79 se mantienen sin evento durante los 3 meses tanto con la intervención como con el control; y **c)** 1 tiene el evento a los 45 días con la intervención y a los 30 días con el control.

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

**1º** El resultado de la cohorte completa no se distribuye homogéneamente al dividirla en los dos subgrupos<sup>3</sup>, como puede observarse en la heterogeneidad de sus respectivos RR, en los siguientes análisis de subgrupos que han informado los investigadores:

#### **1. Por subgrupos de Covid-19 “NO Severo” o “Severo”<sup>4</sup>:**

**1) Casos de Covid-19 “NO Severos (leves-moderados)”:** 11/14134 (0,08%) vs 155/14073 (1,1%); RR 0,07 (0,04-0,13); **NNT 98 (84 a 120) en 3 meses**.

**2) Casos de Covid-19 “Severos”:** 0/14134 (0%) vs 30/14073 (0,21%); RR 0 (cero); **NNT 469 (354 a 818) en 3 meses**.

<sup>1</sup> Hemos calculado la eficacia por RR y HR y, en tan corto tiempo, han resultado similares.

<sup>2</sup> **Un caso de COVID-19** se definió con base en los siguientes criterios: El participante debe haber experimentado: a) el criterio 1 (al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, nuevos trastornos olfatorios y del gusto]; o b) el criterio 2 (al menos uno de los siguientes signos / síntomas respiratorios: tos, falta de aire o dificultad para respirar, o evidencia radiográfica o clínica de neumonía). Y además debe tener una RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 de al menos un hisopo nasofaríngeo, un hisopo nasal o una muestra de saliva (o muestra respiratoria, si está en el hospital).

<sup>3</sup> Utilizando el test Q de Cochran, consideramos homogeneidad si  $p > 0,05$ , y heterogeneidad si  $p \leq 0,05$ .

<sup>4</sup> **Un caso de Covid-19 Severo** se definió se definió como “Caso RT-PCR positivo tras experimentar síntomas de Covid-19”, más cualquiera de las siguientes condiciones: Signos clínicos indicativos de enfermedad sistémica grave, frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca  $\geq 125$  latidos por minuto, saturación de oxígeno  $\leq 93\%$  en aire ambiente al nivel del mar, o una ratio “Presión parcial de Oxígeno / Fracción inspirada de Oxígeno”  $< 300$  mm Hg; o insuficiencia respiratoria o Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (definido como necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva o mecánica, u oxigenación mecánica estracorpórea), evidencia de shock (presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg, presión arterial diastólica  $< 60$  mmHg, o que requieran vasopresores); o disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa; o ingreso en una unidad de cuidados intensivos o muerte.

## 2. Por estos 2 subgrupos de edad:

1) De 18 a 65 años: 7/10551 (0,07%) vs 156/10521 (1,48%); RR 0,04 (0,02-0,1); **NNT 71 (61 a 86) en 3 meses.**

2) Mayores 65 años: 4/3583 (0,11%) vs 29/3552 (0,82%); RR 0,14 (0,05-0,39); **NNT 142 (99 a 290) en 3 meses.**

2º El resultado de la cohorte completa se distribuye homogéneamente al dividirla en los dos subgrupos, como puede observarse en la homogeneidad de sus respectivos RR, en los siguientes análisis de subgrupos:

### 1. Por sexos:

1) En varones: 4/7366 (0,05%) vs 87/7462 (1,17%); RR 0,05 (0,02-0,13); **NNT 90 (74 a 119) en 3 meses.**

2) En mujeres: 7/6768 (0,1%) vs 98/6611 (1,48%); RR 0,07 (0,03-0,15); **NNT 73 (60 a 95) en 3 meses.**

### 2. Con enfermedades en el inicio que se han asociado con un mayor riesgo de padecer Covid-19 severo en caso de infección:

1) Sí: 4/3206 (0,12%) vs 43/3167 (1,36%); RR 0,09 (0,03-0,26); **NNT 81 (61 a 131) en 3 meses.**

2) No: 7/10928 (0,06%) vs 142/10906 (1,3%); RR 0,05 (0,02-0,11); **NNT 81 (69 a 99) en 3 meses.**

## Efectos adversos (EA) que se registran dentro de los 7 días posteriores a la 1ª ó 2ª dosis

### 1º Tras la 1ª dosis

**EA de cualquier tipo:** se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los **13319 (87,81%)** en el grupo de vacuna frente a los 7284 (48,06%) en el grupo de placebo.

Dentro de esta categoría se registraron: **a) los EA de Grado 3:** con diferencias estadísticamente significativas entre los **848 (5,6%)** en el grupo de vacuna frente a los 361 (2,4%) en el grupo de placebo; y **b) los EA de Grado 4:** sin diferencias entre 5 (0,03%) vs 6 (0,04%).

### 2º Tras la 2ª dosis

**EA de cualquier tipo:** se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los **13534 (92,21%)** en el grupo de vacuna frente a los 6232 (42,78%) en el grupo de placebo.

Dentro de esta categoría se registraron: **a) los EA de Grado 3:** con diferencias estadísticamente significativas entre los **2884 (19,65%)** en el grupo de vacuna frente a los 341 (2,34%) en el grupo de placebo; y **b) los EA de Grado 4:** sin diferencias entre 14 (0,1%) vs 3 (0,02%).

## Efectos adversos (EA) que se registran después de los 28 días posteriores a la 1ª ó 2ª dosis

### 1º Efectos adversos de cualquier tipo:

**EA de cualquier tipo:** se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los **3632 (24%)** en el grupo de vacuna frente a los 3277 (21,6%) en el grupo de placebo.

Dentro de esta categoría se registraron: **a) los EA que amenazan la vida o el funcionamiento de la persona ("serious"):** sin diferencias entre los 93 (0,6% vs 89 (0,6%); **b) Muertes:** sin diferencias entre los 2 (0,01%) vs 3 (0,02%); **c) Medicamento atendidos:** con diferencias entre los **1372 (9%)** con vacuna frente a los 1465/15166 (9,6%) con placebo.

### 2º Efectos adversos asociados a las vacunas del ensayo clínico:

**EA asociados a las vacunas:** se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los **1242 (8,2%)** asociados a la vacuna frente a los 686 (4,5%) asociados al placebo.

Dentro de esta categoría se registraron: a) los **EA que amenazan la vida o el funcionamiento de la persona ("serious"):** sin diferencias entre los 6 (0,04%) vs 4 (0,03%); **b)**

**Muertes:** 0 (0%) vs 0 (0%); **c) Medicamento atendidos:** con diferencias estadísticamente significativas entre los **140 (0,92%)** con vacuna frente a los 83 (0,55%) con placebo.

La validez de la evidencia 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 tres tiempos biográficos con los tres 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.

**Tabla nnt-1: Personas sin Covid-19 de la comunidad, con una mediana de 53 años [rango 18-95], a partir de 14 días después de haber recibido la 2ª dosis de la vacuna ARNm-1273 Moderna o vacuna Placebo, que cumplen el protocolo (población por protocolo).**

Media de seguimiento PP: 85 días contados desde el día 28 al día 113. Al haber 14 días de tiempo inmortal, los eventos comienzan a contabilizarse el día 42 (28+14). Así, los eventos crudos los situamos en el numerador durante 85 días en el denominador.	Vacuna COVID-19 ARNm-1273 Moderna, n <sub>i</sub> = 14.134	Vacuna Placebo (sol. salina), n <sub>c</sub> = 14.073	Cálculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Caso RT-PCR positivo tras experimentar síntomas NO-Severos (leves-moderados) o Severos (*)	11/14134 (0,08%)	185/14073 (1,31%)	0,06 (0,03-0,11)	1,24% (1,03% a 1,42%)	81 (70 a 97)	100%
--	------------------	-------------------	------------------	-----------------------	--------------	------

**Análisis por Subgrupos de severidad (\*\*)**

Casos de Covid-19 "NO Severos"	11/14134 (0,08%)	155/14073 (1,1%)	0,07 (0,04-0,13)	1,02% (0,83% a 1,19%)	98 (84 a 120)	100%
Casos de Covid-19 "Severos"	0/14134 (0%)	30/14073 (0,21%)	-----	0,21% (0,12% a 0,28%)	469 (354 a 818)	99,98%

**Por Subgrupos de edad**

de 18 a 65 años	7/10551 (0,07%)	156/10521 (1,48%)	0,04 (0,02-0,1)	1,42% (1,16% a 1,64%)	71 (61 a 86)	100%
> 65 años	4/3583 (0,11%)	29/3552 (0,82%)	0,14 (0,05-0,39)	0,7% (0,34% a 1,01%)	142 (99 a 290)	99,24%

**Con enfermedades en el inicio que se han asociado con una mayor riesgo de padecer Covid-19 severo en caso de infección**

No	7/10928 (0,06%)	142/10906 (1,3%)	0,05 (0,02-0,11)	1,24% (1,01% a 1,45%)	81 (69 a 99)	100%
Sí	4/3206 (0,12%)	43/3167 (1,36%)	0,09 (0,03-0,26)	1,23% (0,76% a 1,63%)	81 (61 a 131)	99,99%

**Combinando los subgrupos de edad 18 a 65 años con padecer enfermedades asociadas a un mayor riesgo de padecer Covid-19 severo en caso de infección**

de 18 a 65 años SIN Enf. de riesgo	5/8396 (0,06%)	121/8403 (1,44%)	0,04 (0,02-0,1)	1,38% (1,1% a 1,63%)	72 (61 a 91)	100%
de 18 a 65 años CON Enf. de riesgo	2/2155 (0,09%)	35/2118 (1,65%)	0,06 (0,01-0,23)	1,56% (0,92% a 2,08%)	64 (48 a 109)	99,98%
> 65 años	4/3583 (0,11%)	29/3552 (0,82%)	0,14 (0,05-0,39)	0,7% (0,34% a 1,01%)	142 (99 a 290)	99,24%

**Por Sexos**

Varones	4/7366 (0,05%)	87/7462 (1,17%)	0,05 (0,02-0,13)	1,11% (0,84% a 1,35%)	90 (74 a 119)	100%
Mujeres	7/6768 (0,1%)	98/6611 (1,48%)	0,07 (0,03-0,15)	1,38% (1,05% a 1,67%)	73 (60 a 95)	100%

(\*) Un caso de COVID-19 se definió con base en los siguientes criterios: El participante debe haber experimentado: a) el criterio 1 (al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre ≥38°C, escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, nuevos trastornos olfatorios y del gusto); o b) el criterio 2 (al menos uno de los siguientes signos / síntomas respiratorios: tos, falta de aire o dificultad para respirar, o evidencia radiográfica o clínica de neumonía). Y además debe tener una RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 de al menos un hisopo nasofaríngeo, un hisopo nasal o una muestra de saliva (o muestra respiratoria, si está en el hospital).

(\*\*) Un caso de Covid-19 severo se definió como "Caso RT-PCR positivo tras experimentar síntomas de Covid-19", más cualquiera de las siguientes condiciones: Signos clínicos indicativos de enfermedad sistémica grave, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno ≤ 93% en aire ambiente al nivel del mar, o una ratio "Presión parcial de O2 / Fracción inspirada de O2" < 300 mm Hg; o insuficiencia respiratoria o Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (definido como necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva o mecánica, u oxigenación mecánica extracorpórea), evidencia de shock (presión arterial sistólica <90 mmHg, presión arterial diastólica <60 mmHg, o que requieran vasopresores); o disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa; o ingreso en una unidad de cuidados intensivos o muerte.

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

Nº de personas con evento en 3 meses por cada 100 tratadas con	
Vac COVID-19 mRNA Moderna	Vacuna Placebo (sol. salina)

0,08	1,31
------	------

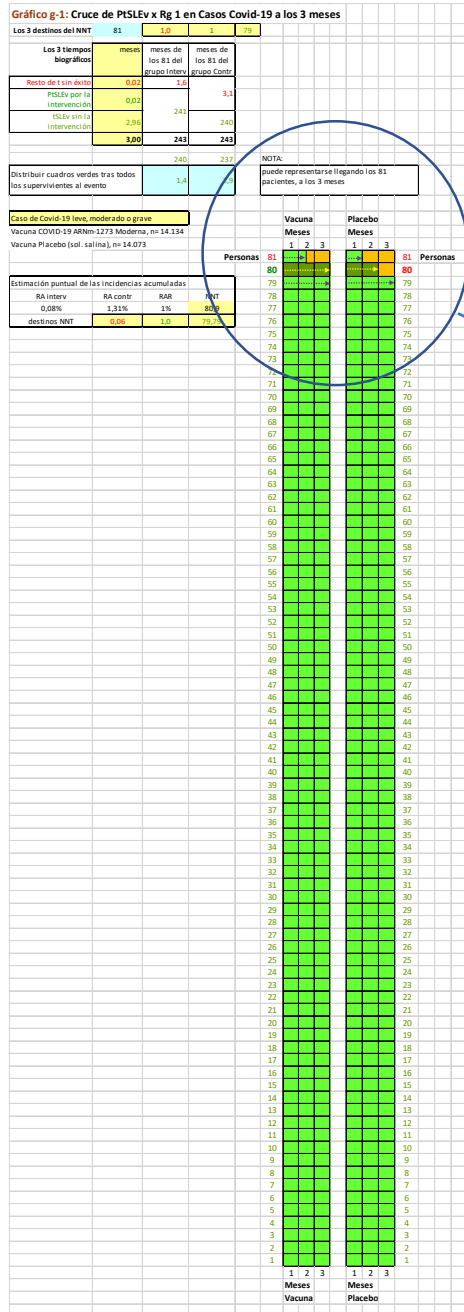
0,08	1,10
0,00	0,21

0,07	1,48
0,11	0,82

0,06	1,30
0,12	1,36

0,06	1,44
0,09	1,65
0,11	0,82

0,05	1,17
0,10	1,48



**Gráfico g-1: Cruce de PtSLEv x Rg 1 en Casos Covid-19 a los 3 meses**

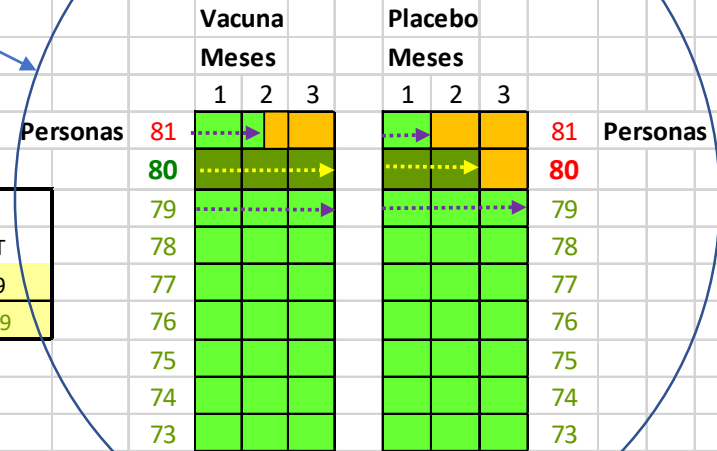
Los 3 destinos del NNT	81	1,0	1	79
Los 3 tiempos biográficos	meses	meses de los 81 del grupo Interv	meses de los 81 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	0,02	1,6	3,1	
PtSLEv por la intervención	0,02			241
tSLEv sin la intervención	2,96			240
	3,00	243	243	
		240	237	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	1,4			

NOTA: puede representarse llegando los 81 pacientes, a los 3 meses

**Caso de Covid-19 leve, moderado o grave**

Vacuna COVID-19 ARNm-1273 Moderna, n= 14.134  
 Vacuna Placebo (sol. salina), n= 14.073

Estimación puntual de las incidencias acumuladas			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
0,08%	1,31%	1%	80,9
destinos NNT		0,06	1,0
			79,79



**Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS (EA) REGISTRADOS TODOS LOS PARTICIPANTES QUE RECIBIERN AL MENOS UNA DOSIS DE VACUNA: 1) dentro de los 7 días después de la 1ª o 2ª dosis; y b) después de los 28 días posteriores a la 1ª o 2ª dosis.**

	Vacuna COVID-19 ARNm-1273 Moderna	Vacuna Placebo (sol. salina)	Cálculos por incidencias acumuladas			
	nº Eventos crudos (%)	nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

<b>Hoja información al usuario que no se maneja con los IC</b>	
Nº de personas con evento por cada 100 tratadas con	
Vac COVID-19 mRNA Moderna	Vacuna Placebo (sol. salina)

**EA que se registran dentro de los 7 días después de la 1ª dosis**

<b>EA de cualquier tipo</b>	13319/15168 (87,81%)	7284/15155 (48,06%)	1,83 (1,8-1,86)	-39,75% (-40,7% a -38,8%)	-3 (-3 a -2)	100%
Grado 3 (***)	848/15168 (5,59%)	361/15155 (2,38%)	2,35 (2,08-2,65)	-3,21% (-3,65% a -2,77%)	-31 (-36 a -27)	100%
Grado 4 (***)	5/15168 (0,03%)	6/15155 (0,04%)	0,83 (0,25-2,73)	0,01% (-0,04% a 0,06%)	15090 (1794 a -2283)	4,88%

<b>88</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>2</b>
<b>0,04</b>	<b>0,04</b>

**EA que se registran dentro de los 7 días después de la 2ª dosis**

<b>EA de cualquier tipo</b>	13534/14677 (92,21%)	6232/14566 (42,78%)	2,16 (2,11-2,2)	-49,43% (-50,3% a -48,5%)	-2 (-2 a -2)	100%
Grado 3 (***)	2884/14677 (19,65%)	341/14566 (2,34%)	8,39 (7,52-9,37)	-17,31% (-17,99% a -16,62%)	-6 (-6 a -6)	100%
Grado 4 (***)	14/14677 (0,1%)	3/14566 (0,02%)	4,63 (1,33-16,11)	-0,07% (-0,13% a -0,01%)	-1337 (-11487 a -767)	75,59%

<b>92</b>	<b>43</b>
<b>20</b>	<b>2</b>
<b>0,10</b>	<b>0,02</b>

**EA que se registran después de los 28 días posteriores a la 1ª ó 2ª dosis**

<b>EA de cualquier tipo</b>	3632/15185 (23,92%)	3277/15166 (21,61%)	1,11 (1,06-1,15)	-2,31% (-3,25% a -1,37%)	-43 (-73 a -31)	99,77%
EA serious (****) = graves	93/15185 (0,61%)	89/15166 (0,59%)	1,04 (0,78-1,39)	-0,03% (-0,2% a 0,15%)	-3905 (667 a -498)	4,74%
Muertes (****)	2/15185 (0,01%)	3/15166 (0,02%)	0,67 (0,11-3,98)	0,01% (-0,03% a 0,04%)	15128 (2282 a -3037)	6,54%
Medicamente atendidos	1372/15185 (9,04%)	1465/15166 (9,66%)	0,94 (0,87-1)	0,62% (-0,03% a 1,28%)	160 (78 a -3249)	46,37%
<b>EA asociados a las vacunas</b>	1242/15185 (8,18%)	686/15166 (4,52%)	1,81 (1,65-1,98)	-3,66% (-4,2% a -3,11%)	-27 (-32 a -24)	100%
EA serious (****) = graves	6/15185 (0,04%)	4/15166 (0,03%)	1,5 (0,42-5,31)	-0,01% (-0,06% a 0,04%)	-7612 (2759 a -1673)	9,19%
Muertes	0 (0%)	0 (0%)				
Medicamente atendidos	140/15185 (0,92%)	83/15166 (0,55%)	1,68 (1,29-2,21)	-0,37% (-0,57% a -0,18%)	-267 (-559 a -177)	96,87%

<b>24</b>	<b>22</b>
<b>0,6</b>	<b>0,6</b>
<b>0,02</b>	<b>0,02</b>
<b>9</b>	<b>9</b>
<b>8</b>	<b>5</b>
<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>0,9</b>	<b>0,5</b>

(\*\*\*) **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.

(\*\*\*\*) La FDA define un evento adverso 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.

(\*\*\*\*) Se registraron 2 muertes en el grupo de la vacuna (una por parada cardiopulmonar y una por suicidio) y 3 muertes en el grupo de placebo (una por perforación intraabdominal, una por parada cardiopulmonar y una por síndrome inflamatorio sistémico grave en un participante con leucemia linfocítica crónica y erupción bullosa difusa).