

Resultados clínicos preliminares de la vacuna candidata BNT162b1 desarrollada por BioNTech y Pfizer

Desde comienzos de 2020 se ha comenzado una búsqueda exhaustiva de una vacuna contra el virus SARS-CoV-2, lo cual es esencial generar inmunidad contra este virus y detener el impacto socioeconómico ocasionado por esta pandemia.

La compañía BioNTech, asociada con Pfizer, ha desarrollado un programa llamado BNT162 dentro del cual se desarrollaron cuatro vacunas candidatas basadas en ARN mensajero. BNT162b1 y BNT162b2 son las vacunas candidatas más promisorias y consisten en secuencias de ARN mensajero dispuesto en el interior de nanopartículas lipídicas. En particular, la vacuna **BNT162b1** codifica el dominio de receptor de unión (RBD) de la proteína espiga de SARS-CoV-2 modificado; ya que cuenta con la adición de un dominio de trimerización (dominio C-terminal de fibritin, proteína del bacteriófago T4), para aumentar la inmunogenicidad.

El estudio clínico de fase 1 - 2 realizado para analizar las vacunas candidatas de BNT162, ya ha mostrado resultados preliminares sobre **BNT162b1**, que serán publicados próximamente. Si bien este estudio aún sigue en curso en Estados Unidos y Alemania, se han obtenido resultados del ensayo en Estados Unidos, y se espera que en el correr del mes de julio también se presenten resultados preliminares en Alemania. Este ensayo se trata de un estudio de seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad en 45 voluntarios sanos entre 18-55 años de edad, randomizado, controlado por placebo, donde el observador estaba cegado. El diseño contó con dosis escaladas de 10, 30 o 100 ug de BNT162b1, donde cada participante recibió dos dosis separadas entre sí por 21 días. Se evaluaron los resultados obtenidos hasta el día 14 después de la segunda dosis.

En los 7 días posteriores a cada inyección se observó que las reacciones adversas reportadas eran en su mayoría en el sitio de inyección, y que eran crecientes a dosis mayores. Los participantes que recibieron placebo también experimentaron esta reacción adversa en un 22% de los casos. Todas las reacciones locales fueron leves o moderadas, excepto por un reporte que se correspondió con dolor severo posterior a la primera dosis de 100ug de la vacuna. Las reacciones adversas sistémicas más frecuentes en grupos de tratamiento y placebo fueron fatiga y dolor de cabeza, las cuales fueron reportadas en los 7 días subsiguientes a la administración. Adicionalmente, se reportaron escalofríos, fiebre, dolor muscular y dolor en articulaciones en los pacientes que recibieron la vacuna candidata. Los eventos adversos sistémicos fueron proporcionales a la dosis y en particular luego de la segunda dosis. La fiebre se resolvió dentro de 24 horas. Se reportaron eventos adversos en el 50% de los participantes que recibieron las dosis de 10 y 30ug, en el 58% de los que recibieron la dosis de 100ug, y en el 11% de los que recibieron placebo. Se observó en algunos pacientes una disminución en el conteo de linfocitos después de la primera dosis (grado 1 y grado 3), que fueron transitorias y volvieron a valores normales a los 6-8 días después de la administración. Se observó neutropenia de grado 2 en 2 pacientes luego de la segunda dosis, los cuales están actualmente en

seguimiento y hasta la fecha no han manifestado eventos adversos o manifestaciones clínicas desencadenadas por la neutropenia. No se reportaron eventos adversos serios y no hubo anomalías post-vacunación.

La inmunogenicidad fue analizada mediante la evaluación de la concentración de IgG de unión al dominio RDB de la proteína espiga y los títulos de anticuerpos neutralizantes de SARS-CoV-2, en los días 0,7, 21, 28 y 35. Se observaron niveles de IgG anti-RBD de 534-1778 U/mL luego de 21 días, mientras que en el suero de 38 pacientes convalecientes de SARS-CoV-2 los niveles luego de 14 días fueron en promedio 602 U/mL. Luego de la segunda dosis de 10 y 30 µg, el valor de IgG anti-RBD fue de 4813-27872 U/mL. Las concentraciones de IgG anti-RBD no aumentaron más allá de 21 días después de la primera vacunación en los participantes que recibieron una dosis de 100µg de BNT162b1. En los participantes que recibieron las dosis de 10 y 30µg, se observaron niveles altos de IgG anti-RBD hasta la última evaluación (día 35, 14 días después de la segunda dosis). Estas concentraciones fueron de 5.880-16.166 U/mL, más elevadas que las observadas en el suero de pacientes convalecientes (602 U/mL).

Para todas las dosis se observaron modestos aumentos de los niveles de neutralización del SARS-CoV-2, 21 días después de la primera dosis. Se lograron niveles neutralizantes sustancialmente mayores 7 días después de la segunda dosis de 10 o 30 µg, llegando a 168-267 U/mL, en comparación con 94 U/mL para el suero humano convaleciente. La cinética y la durabilidad de los niveles de neutralización están siendo monitoreadas.

Los autores destacan que "estos hallazgos clínicos para la vacuna candidata BNT162b1 son alentadores y apoyan firmemente el desarrollo clínico acelerado y la fabricación "en riesgo" para maximizar la oportunidad de producir rápidamente una vacuna contra el SARS-CoV-2, con el fin de prevenir la enfermedad COVID-19".

Debido a estos resultados preliminares, la FDA otorgó la vía rápida de evaluación para las vacunas candidatas mencionadas. El proceso de vía rápida facilita el desarrollo y la revisión de nuevos fármacos y vacunas que quieren tratar o prevenir condiciones serias. Özlem Türeci, Director Médico de BioNTech comentó: "Nos complace haber recibido la designación de vía rápida de la FDA para dos de nuestras vacunas candidatas y esperamos trabajar estrechamente con la FDA, junto con nuestro socio Pfizer, para acelerar el desarrollo clínico".

Por otra parte, Peter Honig, Vicepresidente de Asuntos Regulatorios Mundiales de Pfizer ha expresado que "La decisión de la FDA de otorgar a estos dos candidatos la designación de vía rápida significa un hito importante en los esfuerzos por desarrollar una vacuna segura y eficaz contra el SARS-CoV-2". "Esperamos seguir trabajando estrechamente con la FDA a lo largo del desarrollo clínico de este programa, el Proyecto Warp Speed, para evaluar la seguridad y la eficacia de estas vacunas candidatas".

Si bien el estudio cuenta con limitaciones (bajo número de participantes, empleo de suero humano convaleciente como comparador, falta de seguimiento posterior a los 35 días), muestra resultados prometedores sobre una primera vacuna contra el SARSCoV2. Se requieren más resultados de estudios

clínicos sucesivos para brindarle robustez a los resultados preliminares, y confirmar los hallazgos obtenidos. Ambas compañías esperan iniciar el estudio clínico de fase 2b-3 (con 30.000 participantes) a finales de julio. Si los estudios en curso tienen éxito y las vacunas candidatas reciben la aprobación de las autoridades reguladoras, ambas compañías esperan producir hasta 100 millones de dosis para finales de 2020, y proyectan una producción de más de 1.200 millones de dosis para finales de 2021.

Más información

- Mulligan et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. medRxiv. 2020. Doi:

<https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>

- A Trial Investigating the Safety and Effects of Four BNT162 Vaccines Against COVID-2019 in Healthy Adults. Clinical Trials. 2020. Extraído de: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380701>

- Pfizer and BioNTech Granted FDA Fast Track Designation for Two Investigational mRNA-based Vaccine Candidates Against SARS-CoV-2. BIONTECH. 2020. Extraído de: <https://biontechse.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-granted-fda-fast-track-designation-two>