



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech Original/ Ómicron BA.4/BA.5
Dispersión para Inyección 15/15 microgramos/dosis
(BNT162)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech Original/Ómicron (BA.4/BA.5) 15/15 microgramos/dosis.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

La vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech es un ARN mensajero (ARNm) con tapón de 5' monocatenario y altamente purificado, producido mediante una transcripción *in vitro* libre de células a partir de las plantillas de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2).

Cada dosis contiene la vacuna de ARNm de COVID-19 incrustada en nanopartículas de lípidos.

Para conocer la lista completa de los excipientes, ver la Sección 6.1.

Tabla 1. Concentraciones disponibles de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19

Rango etario del receptor	Presentaciones monovalentes		Presentaciones bivalentes	
	Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original)	Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Ómicron XBB.1.5)	Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 Original/Ómicron (BA.4/BA.5)	Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Bivalente BA.1)
	Concentración por dosis en microgramos (mcg)			
6 mes - 4 años	3 mcg		1,5/1,5 mcg (3 mcg en total)	N/A
5-11 años	10 mcg		5/5 mcg (10 mcg en total)	N/A
12 años y mayores	30 mcg		15/15 mcg (30 mcg en total)	15/15 mcg (30 mcg en total)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech Original/Ómicron (BA.4/BA.5).
30 mcg por dosis para personas de 12 años y mayores.

Vial de tapa y etiqueta gris oscuro: Dispersión para inyección. No diluir.

El vial multidosis (2,25 mL) contiene seis dosis de 0,3 mL por vial.

Esta vacuna es una solución de blanca a blanquecina.



4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa con el fin de prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en individuos de 12 años y mayores.

4.2 Posología y método de administración

Posología

Tabla 2. Recomendaciones de dosificación para la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 Original/Ómicron (BA.4/BA.5)

Concentración y edad del individuo	Color de la tapa del vial y de la etiqueta del vial	Volumen de cada dosis	Esquema de dosis para la serie primaria y el refuerzo
30 mcg por dosis 12 años y mayores	Gris	0,3 mL	<ul style="list-style-type: none">• Serie primaria: 2 dosis con un intervalo mayor o igual a 21 días (preferiblemente 3 semanas)• Refuerzo: al menos 3 meses después de completar la serie primaria

Es posible que las personas no estén protegidas hasta al menos 7 días después de su segunda dosis de la vacuna (ver la sección 5.1).

Dosis de refuerzo adicionales en personas de 12 años y mayores

Cualquier dosis posterior de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 se puede administrar al menos 3 meses después de una dosis anterior de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19.

Intercambiabilidad con otras vacunas COVID-19

No se ha establecido la intercambiabilidad de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 con otras vacunas COVID-19.

Intercambiabilidad de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original) con presentaciones adaptadas a variantes de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19

La serie primaria y el refuerzo pueden consistir en la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original), o una presentación variante adaptada de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19, o una combinación, pero sin exceder el número total de dosis recomendadas para la serie primaria. La serie primaria sólo debe administrarse una vez.

Población Pediátrica



Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en personas menores de 6 meses. La seguridad y eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en personas de 16 a 17 años se basa en los datos de seguridad y eficacia en adultos de al menos 18 a 55 años.

Población Geriátrica

Los estudios clínicos de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech incluyen participantes de 65 años y mayores y sus datos contribuyen a la evaluación general de la seguridad y la eficacia. De la cantidad total de receptores de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) en el Estudio 2 (N = 22.026), el 16,5% (n = 3627) tenían entre 65 y 74 años y el 4,2% (n = 925) tenían 75 años y más (ver la Sección 5.1).

La seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en personas de 65 años y mayores se basa en los datos de seguridad de 12 receptores de la dosis de refuerzo de 65 a 85 años en el Estudio 2, 306 receptores de dosis de refuerzo de 18 a 55 años en el Estudio 2 y 1175 receptores de dosis de refuerzo de 65 años y mayores en el Estudio 4. La seguridad de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 como segundo refuerzo en personas de 65 años y mayores se basa en datos de seguridad en 159 receptores de dosis de refuerzo de 65 años y mayores y 35 receptores de dosis de refuerzo de 75 años y mayores en C4591044 (Estudio 5). La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en personas de 65 años y mayores tiene base en los datos de eficacia de 306 receptores de dosis de refuerzo de 18 a 55 años en el Estudio 2 y en el análisis de eficacia en participantes de 16 años y mayores en 9945 participantes en el Estudio 4.

Método de Administración

Administre la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech por vía intramuscular.

No inyecte la vacuna intravascular, subcutánea o intradérmicamente.

- En personas de 5 años y mayores: administre la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 en el músculo deltoides.

Para instrucciones sobre la manipulación y preparación de la dosis de la vacuna antes de su administración, ver la Sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados en la Sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones

Trazabilidad



Con el objetivo de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse con claridad.

Reacciones de hipersensibilidad

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento y la supervisión médica adecuada siempre deben estar disponibles en caso de que ocurra una reacción anafiláctica, rara, tras la administración de la vacuna.

Miocarditis y pericarditis

Se han informado casos muy raros de miocarditis y pericarditis después de la vacunación con la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Normalmente, los casos han ocurrido con mayor frecuencia en hombres más jóvenes y después de la segunda dosis de la vacuna y en el plazo de 14 días después de la vacunación. Con base en datos acumulados, las tasas de notificación de miocarditis y pericarditis después de la serie primaria en niños de 5 a <12 años son menores que en las edades de 12 a 17 años. Las tasas de miocarditis y pericarditis en las dosis de refuerzo no parecen ser mayores que las de la segunda dosis en la serie primaria. Por lo general, son casos leves y los individuos tienden a recuperarse en un corto plazo después del tratamiento estándar y el descanso. Los profesionales de la salud deben estar alertas a los signos y síntomas de miocarditis y pericarditis en los receptores de la vacuna.

Enfermedad concurrente

La administración de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech debe posponerse en personas que sufran una enfermedad febril aguda grave.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Las personas que reciban un tratamiento anticoagulante o aquellas con un trastorno de sangrado que contraindique la inyección intramuscular, no deben recibir la vacuna a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo de la administración.

Personas inmunocomprometidas

Las personas inmunocomprometidas, incluidas las que reciben tratamiento inmunosupresor, pueden tener una respuesta inmunitaria disminuida a la vacuna.

Reacciones relacionadas con la ansiedad

Algunas personas pueden tener respuestas relacionadas con el estrés asociadas con el proceso de vacunación en sí. Las respuestas relacionadas con el estrés son temporales y se resuelven por sí solas. Pueden incluir mareos, desmayos, palpitaciones, aumentos de la frecuencia cardíaca, alteraciones de la presión arterial, sensación de falta de aire, sensaciones de hormigueo, sudoración y/o ansiedad. Se debe aconsejar a los individuos que comuniquen los síntomas al proveedor de vacunas para su evaluación y se deben tomar precauciones para evitar lesiones por desmayos.



Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Como ocurre con cualquier vacuna, la vacunación con la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech puede no proteger a todos los vacunados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas.

No mezcle la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech con otras vacunas/productos en la misma jeringa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay una cantidad limitada de datos de estudios clínicos del uso de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no revelan efectos nocivos directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal (ver la Sección 5.3). La administración de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en el embarazo debe considerarse cuando los beneficios potenciales superan cualquier riesgo potencial para la madre y el feto.

No hay datos de estudios clínicos disponibles sobre el uso de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech se excreta en la leche humana.

No hay datos disponibles de estudios clínicos sobre el uso de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech adaptada a variante durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce si la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech afecta la fertilidad. Los estudios en animales realizados con la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original) no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la fertilidad de las hembras o la toxicidad para la reproducción (ver la Sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la habilidad para conducir o manejar maquinaria

La vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech no tiene ninguna influencia, o tiene una influencia insignificante, sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la Sección 4.8 “Reacciones adversas” pueden afectar la capacidad de conducir u operar máquinas de manera temporal.



4.8 Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) se evaluó en participantes de 5 años y mayores en 3 estudios clínicos realizados en Estados Unidos, Europa, Turquía, Sudáfrica y Sudamérica. En el Estudio BNT162-01 (Estudio 1) se inscribieron 60 participantes de 18 a 55 años y 36 participantes de 56 a 85 años. En el Estudio C4591001 (Estudio 2) se inscribieron aproximadamente 46.000 participantes, de 12 años o mayores. En el Estudio C4591007 (Estudio 3), se inscribieron aproximadamente 2300 participantes de 5 a <12 años. En el Estudio 3 también se inscribieron aproximadamente 1800 participantes de 2 a 4 años y 1200 participantes de 6 a 23 meses.

Además, 306 participantes existentes en la fase 3, de entre 18 años y 55 años, recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) aproximadamente 6 meses después de la segunda dosis en la porción de dosis de refuerzo no controlada con placebo del Estudio 2. El perfil de seguridad general para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis.

En el Estudio C4591031 (Estudio 4), un estudio de refuerzo controlado con placebo, 5081 participantes de 16 años y mayores fueron reclutados del Estudio 2 para recibir una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) al menos 6 meses después de la segunda dosis. El perfil de seguridad general para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis.

En un subgrupo del Estudio 3 (Fase 2/3), 401 participantes de 5 a <12 años recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) al menos 5 meses después de completar la serie primaria. El perfil de seguridad general de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la serie primaria.

En un subgrupo del Estudio 5 (Fase 2/3), 107 participantes de 12 a 17 años, 313 participantes de 18 a 55 años y 306 participantes de 56 años y mayores que habían completado 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original), recibieron un refuerzo dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) después de recibir la Dosis 3. El perfil de seguridad general para el refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) fue similar al de las 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original).

En un subgrupo de C4591048 (Estudio 6, Fase 3), 113 participantes de 5 a 11 años que habían completado 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original) recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) después de recibir la Dosis 3. El perfil de seguridad general de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) fue similar al de las 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original).

En un subgrupo del Estudio 6 (Fase 3), 124 participantes de 2 a 4 años que habían completado 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original), recibieron una dosis de refuerzo de la



vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) después de recibir la Dosis 3. El perfil de seguridad general de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) refuerzo fue similar al de las 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original).

En un subgrupo del Estudio 6 (Fase 3), 39 participantes de 6 a 23 meses de edad que habían completado 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original), recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) después de recibir la Dosis 3. El perfil de seguridad general de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) refuerzo fue similar a la de las 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original).

Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original)

Participantes de 16 años y mayores - después de 2 dosis

En el Estudio 2, un total de 22.026 participantes de 16 años o mayores recibieron al menos 1 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) y un total de 22.021 participantes de 16 años y mayores recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de 16 años y mayores que recibieron 2 dosis (en orden de mayor a menor frecuencia) fueron dolor en el lugar de la inyección (>80%), fatiga (>60%), cefalea (>50%), mialgia (>40%), escalofríos (>30%), artralgia (>20%), pirexia e hinchazón en el lugar de la inyección (>10%) y, por lo general, fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron a los pocos días de la vacunación. Se asoció una menor frecuencia de eventos de reactividad con una mayor edad.

El perfil de seguridad en 545 participantes que recibieron la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original), que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 en el periodo inicial, fue similar al observado en la población general.

El Estudio 2 también incluyó a 200 participantes con infección estable confirmada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El perfil de seguridad de los participantes que recibieron la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (n = 100) en las personas con infección por VIH estable fue similar al observado en la población general.

Adolescentes de 12 a 15 años - después de 2 dosis

En un análisis de seguimiento de seguridad a largo plazo del Estudio 2, 2260 adolescentes [1131 de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original); 1129 de placebo] tenían entre 12 y 15 años. De ellos, 1559 adolescentes [786 con la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) y 773 con placebo] han recibido seguimiento durante al menos ≥ 4 meses después de la segunda dosis. La evaluación de seguridad en el Estudio 2 se encuentra en curso.

Las reacciones adversas más frecuentes en los adolescentes de 12 a 15 años que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de la inyección (>90%), fatiga y cefalea (>70%), mialgia y escalofríos (>40%), artralgia y pirexia (>20%).



Niños de 5 a <12 años - después de 2 dosis

En un análisis del Estudio 3 (Fase 2/3), 4647 participantes [3109 con vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) 10 mcg; 1538 con placebo] fueron de 5 a <12 años. De ellos, 2206 [1481 con vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) 10 mcg y 725 con placebo] participantes han recibido seguimiento durante al menos 2 meses después de la segunda dosis en el período de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el Estudio 3 está en curso.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños de 5 años a <12 años que recibieron 2 dosis fueron dolor en el lugar de la inyección (>80%), fatiga (>50%), cefalea (>30%), enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección (\geq 20%), mialgia, escalofríos y diarrea (>10%).

Participantes de 12 años y mayores - después de la dosis de refuerzo

La seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) en participantes de 12 años y mayores se deduce de los datos de seguridad de los estudios de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) en participantes de 16 años y mayores.

Un subgrupo de participantes del Estudio 2 (Fase 2/3) de 306 adultos de al menos 18 a 55 años que completaron el curso primario de 2 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original), recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) aproximadamente 6 meses (rango de 4,8 meses a 8,0 meses) después de recibir la Dosis 2. De éstos, 301 participantes han recibido seguimiento por \geq 4 meses después de la dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original).

Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de 18 a 55 años fueron dolor en el lugar de la inyección (>80%), fatiga (>60%), cefalea (>40%), mialgia (>30%), escalofríos y artralgia (>20%).

En el Estudio 4, un estudio de refuerzo controlado con placebo, los participantes de 16 años y mayores reclutados del Estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (5081 participantes) o un placebo (5044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original). En general, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de 2,8 meses (rango de 0,3 a 7,5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo hasta la fecha de corte (8 de febrero de 2022). De éstos, 1281 participantes [895 con vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original); 386 con placebo] han recibido seguimiento por \geq 4 meses después de la dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original).

Niños de 5 a <12 años - después de la dosis de refuerzo

En un subgrupo del Estudio 3, un total de 401 niños de 5 a <12 años recibieron una dosis de refuerzo de 10 mcg de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) al menos 5 meses (rango de 5



a 9 meses) después de completar la serie primaria. El análisis del subgrupo del Estudio 3 (Fase 2/3) se basa en datos hasta la fecha de corte del 22 de marzo de 2022 (mediana de seguimiento de 1,3 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 5 a <12 años fueron dolor en el lugar de la inyección (>70%), fatiga (>40%), cefalea (>30%), mialgia, escalofríos, enrojecimiento en el lugar de la inyección e hinchazón (>10%).

Participantes de 12 años y mayores - después de dosis de refuerzo posteriores

La seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) en participantes de 12 años y mayores se deduce de los datos de seguridad de los estudios de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en participantes de 18 años y mayores.

Un subgrupo de 325 adultos de 18 a ≤55 años que habían completado 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg) de 90 a 180 días después de recibir la dosis 3. Los participantes que recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (30 mcg) tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de 1,4 meses. Las reacciones adversas más frecuentes en estos participantes fueron dolor en el lugar de la inyección (>70%), fatiga (>60%), cefalea (>40%), mialgia y escalofríos (>20%) y artralgia (>10%).

En un subgrupo del Estudio 4 (Fase 3), 305 adultos mayores de 55 años que habían completado 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original), recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg) de 5,3 a 13,1 meses después de recibir la Dosis 3. Los participantes que recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg) tuvieron una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses hasta la fecha de corte de datos del 16 de mayo de 2022. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años fueron dolor en el lugar de la inyección (>60%), fatiga (>40%), cefalea (>20%), mialgia y escalofríos (>10%).

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech adaptada a Ómicron - después de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech BA.1 u Ómicron BA.1 monovalente (cuarta dosis)

La seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) en participantes de 12 años y mayores se infiere de los datos de seguridad de los estudios de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) en personas mayores de 55 años y también datos de seguridad de estudios de una dosis de refuerzo de Ómicron BA.1 monovalente en personas de 18 a ≤55 años.

Participantes mayores de 55 años - después de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1)

En un subgrupo del Estudio 4 (Fase 3), 305 adultos mayores de 55 años que habían completado 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original), recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) 15/15 mcg de 4,7 a 11,5 meses



después de recibir la dosis 3. Los participantes que recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) tuvieron una mediana de seguimiento de al menos 1,7 meses hasta una fecha de corte de datos del 16 de mayo de 2022.

El perfil de seguridad general para el refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) (cuarta dosis) fue similar al observado después del refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (tercera dosis). Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años fueron dolor en el lugar de la inyección (>50%), fatiga (>40%), cefalea (>30%), mialgia (>20%), escalofríos y artralgia (>10%). No se identificaron nuevas reacciones adversas para la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1).

Participantes de 18 a ≤55 años - después de una dosis de refuerzo de Ómicron BA.1 monovalente

Un subgrupo de 315 adultos de 18 a ≤55 años que habían completado 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de Ómicron BA.1 30 mcg monovalente 90 a 180 días después de recibir la dosis 3. Los participantes que recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de Ómicron BA.1 monovalente tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de 1,4 meses. Las reacciones adversas más frecuentes en estos participantes fueron dolor en el lugar de la inyección (>70%), fatiga (>60%), cefalea (>40%), mialgia (>30%), escalofríos (>30%) y artralgia (>20%).

Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 adaptada a Ómicron - después de una dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5)

Participantes de 12 años y mayores - después de una dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5)

En un subgrupo del Estudio 5 (Fase 2/3), 107 participantes de 12 a 17 años, 313 participantes de 18 a 55 años y 306 participantes de 56 años y mayores que habían completado 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original), recibieron un refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) de 5,4 a 16,9 meses después de recibir la dosis 3. Los participantes que recibieron un refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) tuvieron una mediana de seguimiento de al menos 1,5 meses hasta la fecha de corte de datos del 31 de octubre de 2022.

El perfil de seguridad general para el refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) fue similar al observado después de 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original). Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 12 años y mayores fueron dolor en el lugar de la inyección (>60%), fatiga (>50%), cefalea (>40%), mialgia (>20%), escalofríos (>10%) y artralgia (>10%).

Participantes de 5 a <12 años - después de una dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5)

En un subgrupo del Estudio 6 (Fase 3), 113 participantes de 5 a 11 años que habían completado 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original), recibieron un refuerzo de la vacuna



Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) de 2,6 a 8,5 meses después de recibir la Dosis 3. Los participantes que recibieron un refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de al menos 1,6 meses hasta una fecha de corte de datos del 25 de noviembre de 2022.

El perfil de seguridad general para el refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) fue similar al observado después de 3 dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original). Las reacciones adversas más frecuentes en participantes de 5 a 11 años fueron dolor en el lugar de la inyección (>60%), fatiga (>40%), cefalea (>20%) y mialgia (>10%).

Las reacciones adversas en las tablas a continuación se aplican a la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech y la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech BA.4/BA.5 y todos los grupos de edad a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento (Estudios clínicos)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad ^c
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Letargo
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis Sudoración nocturna
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia ^b Escalofríos Astenia Malestar Fatiga Dolor en el lugar de la inyección Sensibilidad en el lugar de la inyección ^c Hinchazón en el lugar de la inyección Enrojecimiento en el lugar de la inyección

- Se observó una mayor frecuencia de linfadenopatía en participantes de 5 a <12 años en el Estudio 3 (2,5% frente a 0,7%) y en participantes de 16 años y mayores en el Estudio 4 (2,8 % frente a 0,4 %) que recibieron una dosis de refuerzo en comparación con los participantes que recibieron 2 dosis.
- Se observó una mayor frecuencia de pirexia después de la segunda dosis en comparación con la primera dosis. El término preferido pirexia es un término de grupo que abarca también el aumento de la temperatura corporal.
- La irritabilidad y la sensibilidad en el lugar de la inyección les corresponde a pacientes de 6 a 23 meses.



Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento (Experiencia postautorización)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, erupción, prurito, urticaria, angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo
Trastornos cardiacos	Miocarditis Pericarditis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en extremidad (brazo) ^a

a. Se observó una mayor frecuencia de dolor en extremidad (1,1% frente a 0,8%) en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo en el Estudio 4 en comparación con los participantes que recibieron 2 dosis.

4.9 Sobredosis

Los participantes que recibieron 58 mcg de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en ensayos clínicos no informaron un aumento en la reactogenicidad ni en los eventos adversos.

En caso de sobredosis, se recomienda monitorear las funciones vitales y un posible tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Clase farmacológica, clase terapéutica

Vacuna

Consulte el índice de códigos ATC actual para conocer la asignación de códigos adecuada para la clase farmacológica y/o terapéutica.

Mecanismo de acción

El ARN mensajero modificado con nucleósidos de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech está formulado en nanopartículas lipídicas, lo que permite la introducción del ARN en las células huésped para permitir la expresión del antígeno S del SARS-CoV-2. La vacuna produce respuestas de anticuerpos neutralizantes y respuestas inmunitarias celulares al antígeno espicular (S), lo que puede contribuir a la protección contra la COVID-19.

Eficacia

El Estudio 2 es un estudio multicéntrico, controlado con placebo sobre la eficacia en participantes de 12 años y mayores. La aleatorización se estratificó por edad: de 12 a 15 años, de 16 a 55 años,



o de 56 años y mayores, con un mínimo del 40% de los participantes en el estrato ≥ 56 años. El estudio excluyó a los participantes inmunocomprometidos y a los que tenían un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyó a los participantes con una enfermedad estable preexistente, definida como una enfermedad que no requería un cambio significativo de la terapia o una hospitalización por empeoramiento de la enfermedad durante las 6 semanas anteriores a la inscripción, así como a los participantes con una infección estable conocida por VIH, el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en participantes de 16 años y mayores - después de 2 dosis

En la parte de Fase 2/3 del Estudio 2, con base en los datos obtenidos hasta el 14 de noviembre del 2020, aproximadamente 44.000 participantes de 12 años y mayores fueron aleatorizados de manera equitativa y recibieron 2 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) o placebo. Los análisis de eficacia incluyeron participantes que recibieron su segunda vacunación en el plazo entre 19 a 42 días después de su primera vacunación. La mayoría (93,1%) de los receptores de la vacuna recibieron la segunda dosis 19 días a 23 días después de la Dosis 1. Se planifica realizar un seguimiento a los participantes durante un máximo de 24 meses para las evaluaciones de seguridad y eficacia contra COVID-19.

La población para el análisis del criterio de valoración primario de la eficacia incluyó a 36.621 participantes de 12 años y mayores (18.242 en el grupo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) y 18.379 en el grupo de placebo) que no tenían evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis. La Tabla 5 presenta las características demográficas específicas en la población estudiada.

Tabla 5. Datos Demográficos (Población para el Criterio de Valoración Primario de la Eficacia)^a

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (N = 18.242) n (%)	Placebo (N = 18.379) n (%)
Género		
Masculino	9318 (51,1)	9225 (50,2)
Femenino	8924 (48,9)	9154 (49,8)
Edad (años)		
Media (DE)	50,6 (15,70)	50,4 (15,81)
Mediana	52,0	52,0
Mín.; Máx.	(12; 89)	(12; 91)
Grupo etario		
12 a 15 años	46 (0,3)	42 (0,2)
16 a 17 años	66 (0,4)	68 (0,4)
16 a 64 años	14.216 (77,9)	14.299 (77,8)
65 a 74 años	3176 (17,4)	3226 (17,6)

Tabla 5. Datos Demográficos (Población para el Criterio de Valoración Primario de la Eficacia)^a

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (N = 18.242) n (%)	Placebo (N = 18.379) n (%)
≥75 años	804 (4,4)	812 (4,4)
Raza		
Blanca	15.110 (82,8)	15.301 (83,3)
Negra o afroamericana	1617 (8,9)	1617 (8,8)
Indígena americano o nativo de Alaska	118 (0,6)	106 (0,6)
Asiática	815 (4,5)	810 (4,4)
Nativo de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico	48 (0,3)	29 (0,2)
Otra ^b	534 (2,9)	516 (2,8)
Etnia		
Hispana o latina	4886 (26,8)	4857 (26,4)
Ni hispana ni latina	13.253 (72,7)	13.412 (73,0)
No informada	103 (0,6)	110 (0,6)
Comorbilidades^c		
Sí	8432 (46,2)	8450 (46,0)
No	9810 (53,8)	9929 (54,0)
<p>a. Todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las vacunas según la aleatorización dentro del periodo predefinido no presentan otras desviaciones importantes del protocolo según lo determinado por el médico clínico y no presentan evidencia de infección por SARS-CoV-2 antes de los 7 días posteriores a la Dosis 2.</p> <p>b. Incluye multirracial y no se informa.</p> <p>c. Número de participantes que tienen 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar crónica (p. ej., enfisema y bronquitis crónica, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis quística) o asma de moderada a grave • Enfermedad cardíaca significativa (p. ej., insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, cardiopatía congénita, cardiomiopatías e hipertensión pulmonar) • Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²) • Diabetes (Tipo 1, Tipo 2 o gestacional) • Enfermedad hepática • Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) (no incluido en la evaluación de eficacia) 		

En el momento del análisis de eficacia primaria, se había realizado un seguimiento a los participantes para detectar COVID-19 sintomático durante al menos 2214 años-persona para la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) y al menos 2222 años-persona en el grupo con placebo.

No hubo diferencias clínicas significativas en la eficacia general de la vacuna en los participantes con riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el

riesgo de COVID-19 grave [por ejemplo, asma, índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, hipertensión].

La información sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 a partir de 7 Días Después de la Dosis 2, por Subgrupo Etario - Participantes Sin Evidencia de Infección y Participantes Con o Sin Evidencia de Infección Antes de 7 Días Después de la Dosis 2 - Población de Eficacia Evaluable (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 18.198 Casos n^{1b} Tiempo de Vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18.325 Casos n^{1b} Tiempo de Vigilancia^c (n^{2d})	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)
Todos los participantes ^e	8 2214 (17.411)	162 2222 (17.511)	95,0 (90,3; 97,6) ^f
16 a 64 años	7 1706 (13.549)	143 1710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1) ^g
≥ 65 años	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9) ^g
65 a 74 años	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8) ^g
≥ 75 años	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0) ^g
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 en participantes con o sin* evidencia de infección previa por SARS-CoV-2			
Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech N^a = 19.965 Casos n^{1b} Tiempo de Vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 20.172 Casos n^{1b} Tiempo de Vigilancia^c (n^{2d})	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)
Todos los participantes ^e	9 2332 (18.559)	169 2345 (18.708)	94,6 (89,9; 97,3) ^f
16 a 64 años	8 1802 (14.501)	150 1814 (14.627)	94,6 (89,1; 97,7) ^g
≥ 65 años	1 0,530 (4044)	19 0,532 (4067)	94,7 (66,8; 99,9) ^g

65 a 74 años	1 0,424 (3239)	14 0,423 (3255)	92,9 (53,2; 99,8) ^g
≥75 años	0 0,106 (805)	5 0,109 (812)	100,0 (-12,1; 100,0) ^g

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma consistente con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre; tos nueva o aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado; pérdida nueva del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

Abreviaturas: NAAT = prueba de amplificación del ácido nucleico; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus 2; VE = eficacia de la vacuna.

* Los participantes que no tenían evidencia de una infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y el SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían una NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2 fueron incluidos en el análisis.

a. N = Número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde 7 días después de la dosis 2 hasta el final del periodo de vigilancia.

d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

e. No se identificaron casos confirmados en adolescentes de 12 a 15 años.

f. El intervalo creíble bilateral para la eficacia de la vacuna (VE) se calculó utilizando un modelo beta-binomial con una beta (0,700102; 1) a priori para $\theta=r(1-VE)/(1+r(1-VE))$, donde r es la relación del tiempo de vigilancia en el grupo de la vacuna activa sobre el del grupo del placebo.

g. El intervalo de confianza (IC) bilateral para la VE se basa en el método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.

Los análisis del subgrupo de la eficacia de la vacuna, incluidas las características demográficas, se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Análisis de la Eficacia de la Vacuna por Subgrupos - Participantes Sin Evidencia de Infección* Antes de los 7 Días Posteriores a la Dosis 2 - Población de Eficacia Evaluable

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N ^a = 18.198	Placebo N ^a = 18.325	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)
	Casos n1 ^b Tiempo de Vigilancia ^c (n2 ^d)	Casos n1 ^b Tiempo de Vigilancia ^c (n2 ^d)	
Género			
Femenino	5 1,090 (8536)	81 1,114 (8749)	93,7 (84,7; 98,0)
Masculino	3 1,124 (8875)	81 1,108 (8762)	96,4 (88,9; 99,3)
Etnia			
Hispana o latina	3 0,605 (4764)	53 0,600 (4746)	94,4 (82,7; 98,9)

Tabla 7. Análisis de la Eficacia de la Vacuna por Subgrupos - Participantes Sin Evidencia de Infección* Antes de los 7 Días Posteriores a la Dosis 2 - Población de Eficacia Evaluable

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N ^a = 18.198	Placebo N ^a = 18.325	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)
	Casos n ^{1b} Tiempo de Vigilancia ^c (n ^{2d})	Casos n ^{1b} Tiempo de Vigilancia ^c (n ^{2d})	
Ni hispana ni latina	5 1,596 (12.548)	109 1,608 (12.661)	95,4 (88,9; 98,5)
Raza			
Negra o afroamericana	0 0,165 (1502)	7 0,164 (1486)	100,0 (31,2; 100,0)
Blanca	7 1,889 (14.504)	146 1,903 (14.670)	95,2 (89,8; 98,1)
Todas las demás ^f	1 0,160 (1405)	9 0,155 (1355)	89,3 (22,6; 99,8)

* Los participantes que no tenían evidencia de una infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y el SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían una NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2 fueron incluidos en el análisis.

a. N = Número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.

d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

e. El intervalo de confianza (IC) para la eficacia de la vacuna se obtiene a partir del método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.

f. Todas las demás = indígena americano o nativo de Alaska, asiático, nativo de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico, multirraciales y no informaron categorías de raza.

Se realizaron análisis de eficacia actualizados con casos adicionales confirmados de COVID-19 acumulados durante el seguimiento ciego controlado con placebo hasta el 13 de marzo de 2021, lo que representa hasta 6 meses de seguimiento después de la dosis 2 para los participantes en la población de eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna se presenta en la Tabla 8.

Tabla 8. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Por Subgrupo Etario - Participantes Sin Evidencia de Infección y Participantes Con o Sin Evidencia de Infección Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Población de Eficacia Evaluable (7 Días) Durante el Período de Seguimiento Controlado Con Placebo

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a= 20.998 Casos n¹^b Tiempo de Vigilancia^c (n²^d)	Placebo N^a= 21.096 Casos n¹^b Tiempo de Vigilancia^c (n²^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^e)
Todos los participantes ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 a 64 años	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 años y mayores	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 a 74 años	6 0,994 (3350)	98 0,966 (3379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 años y mayores	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 en participantes con o sin* evidencia de infección previa por SARS-CoV-2			
Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 22.166 Casos n¹^b Tiempo de Vigilancia^c (n²^d)	Placebo N^a = 22.320 Casos n¹^b Tiempo de Vigilancia^c (n²^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^e)
Todos los participantes ^f	81 6,509 (21.642)	873 6,274 (21.689)	91,1 (88,8; 93,0)
16 a 64 años	74 5,073 (16.218)	727 4,879 (16.269)	90,2 (87,6; 92,4)
65 años y mayores	7 1,267 (4315)	128 1,232 (4326)	94,7 (88,7; 97,9)
65 a 74 años	6 1,021 (3450)	102 0,992 (3468)	94,3 (87,1; 98,0)

75 años y mayores	1 0,246 (865)	26 0,240 (858)	96,2 (77,2; 99,9)
-------------------	------------------	-------------------	----------------------

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma consistente con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre; tos nueva o aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado; pérdida nueva del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Los participantes que no tenían evidencia de una infección pasada por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y el SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían una NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2 fueron incluidos en el análisis.

a. N = Número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.

d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

e. El intervalo de confianza (IC) bilateral para la eficacia de la vacuna se basa en el método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.

f. Se incluyeron casos confirmados en participantes de 12 a 15 años: 0 en el grupo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (sin y con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2); 16 y 18 en el grupo de placebo (sin y con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, respectivamente).

Los análisis actualizados de la eficacia de la vacuna por subgrupos según las características demográficas se presentan en la Tabla 9 y en la Tabla 10.

Tabla 9. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Participantes Sin Evidencia de Infección* Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 Por Características Demográficas - Población de Eficacia Evaluable (7 Días) Durante el Período de Seguimiento Controlado Con Placebo

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N ^a = 20.998 Casos n1 ^b Tiempo de Vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21.096 Casos n1 ^b Tiempo de Vigilancia ^c (n2 ^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%) ^e
Género			
Masculino	42 3,246 (10.637)	399 3,047 (10.433)	90,1 (86,4; 93,0)
Femenino	35 3,001 (10075)	451 2,956 (10.280)	92,4 (89,2; 94,7)
Etnia			
Hispana o latina	29 1,786 (5161)	241 1,711 (5120)	88,5 (83,0; 92,4)
Ni hispana ni latina	47 4,429 (15,449)	609 4,259 (15,484)	92,6 (90,0; 94,6)

Tabla 9. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Participantes Sin Evidencia de Infección* Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 Por Características Demográficas - Población de Eficacia Evaluable (7 Días) Durante el Período de Seguimiento Controlado Con Placebo

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 20.998 Casos n^{1b} Tiempo de Vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21.096 Casos n^{1b} Tiempo de Vigilancia^c (n^{2d})	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)^e
Raza			
Negra o afroamericana	4 0,545 (1737)	48 0,527 (1737)	91,9 (78,0; 97,9)
Blanca	67 5,208 (17,186)	747 5,026 (17,256)	91,3 (88,9; 93,4)
Todas las demás ^f	6 0,494 (1789)	55 0,451 (1720)	90,0 (76,9; 96,5)
País			
Argentina	15 1,012 (2600)	108 0,986 (2586)	86,5 (76,7; 92,7)
Brasil	12 0,406 (1311)	80 0,374 (1293)	86,2 (74,5; 93,1)
Alemania	0 0,047 (236)	1 0,048 (242)	100,0 (-3874,2; 100,0)
Sudáfrica	0 0,080 (291)	9 0,074 (276)	100,0 (53,5; 100,0)
Turquía	0 0,027 (228)	5 0,025 (222)	100,0 (-0,1; 100,0)
Estados Unidos	50 4,674 (16.046)	647 4,497 (16.094)	92,6 (90,1; 94,5)



Tabla 9. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Participantes Sin Evidencia de Infección* Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 Por Características Demográficas - Población de Eficacia Evaluable (7 Días) Durante el Período de Seguimiento Controlado Con Placebo

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 20.998 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 21.096 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)^e
-----------------	--	--	--

Notas: Los casos confirmados se determinaron mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma consistente con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre; tos nueva o aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado; pérdida nueva del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

Se incluyeron casos confirmados en participantes de 12 a 15 años: 0 en el grupo de vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original); 16 en el grupo de placebo.

* Los participantes que no tenían evidencia de una infección pasada por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y el SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían una NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2 fueron incluidos en el análisis.

a. N = Número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.

d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

e. El intervalo de confianza (IC) bilateral para la eficacia de la vacuna se basa en el método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.

f. Todas las demás = indígena americano o nativo de Alaska, asiático, nativo de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico, multirraciales y no informaron categorías de raza.

Tabla 10. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Participantes Con o Sin* Evidencia de Infección Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 Por Características Demográficas - Población de Eficacia Evaluable (7 Días) Durante el Periodo de Seguimiento Controlado Con Placebo

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 22.166 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 22.320 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)^e
Género			
Masculino	44 3,376 (11.103)	411 3,181 (10.920)	89,9 (86,2; 92,8)
Femenino	37 3,133 (10.539)	462 3,093 (10.769)	92,1 (88,9; 94,5)
Etnia			
Hispana o latina	32 1,862 (5408)	245 1,794 (5391)	87,4 (81,8; 91,6)
Ni hispana ni latina	48 4,615 (16.128)	628 4,445 (16.186)	92,6 (90,1; 94,6)
Raza			
Negra o afroamericana	4 0,611 (1958)	49 0,601 (1985)	92,0 (78,1; 97,9)
Blanca	69 5,379 (17.801)	768 5,191 (17.880)	91,3 (88,9; 93,3)
Todas las demás ^f	8 0,519 (1883)	56 0,481 (1824)	86,8 (72,1; 94,5)
País			
Argentina	16 1,033 (2655)	110 1,017 (2670)	85,7 (75,7; 92,1)
Brasil	14 0,441 (1419)	82 0,408 (1401)	84,2 (71,9; 91,7)
Alemania	0 0,047 (237)	1 0,048 (243)	100,0 (-3868,6; 100,0)
Sudáfrica	0 0,099 (358)	10 0,096 (358)	100,0 (56,6; 100,0)
Turquía	0 0,029 (238)	6 0,026 (232)	100,0 (22,2; 100,0)
Estados Unidos	51 4,861 (16.735)	664 4,678 (16.785)	92,6 (90,2; 94,6)

Notas: Los casos confirmados se determinaron mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma consistente con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre; tos nueva o

Tabla 10. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Participantes Con o Sin* Evidencia de Infección Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 Por Características Demográficas - Población de Eficacia Evaluable (7 Días) Durante el Periodo de Seguimiento Controlado Con Placebo

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 22.166 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 22.320 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)^e
-----------------	--	--	--

aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado; pérdida nueva del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

Se incluyeron casos confirmados en participantes de 12 a 15 años: 0 en el grupo de vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original); 18 en el grupo de placebo.

* Los participantes que no tenían evidencia de una infección pasada por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y el SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían una NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2 fueron incluidos en el análisis.

a. N = Número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.

d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

e. El intervalo de confianza (IC) bilateral para la eficacia de la vacuna se basa en el método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.

f. Todas las demás = indígena americano o nativo de Alaska, asiático, nativo de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico, multirraciales y no informaron categorías de raza.

Los análisis de subgrupo de la eficacia de la vacuna por estado de riesgo en los participantes se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Eficacia de la Vacuna, Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Por Estado de Riesgo - Participantes Sin Evidencia de Infección* Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Población de Eficacia Evaluable (7 días)

Criterio de Valoración de la Eficacia Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 18.198 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^e)
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2			
En Riesgo^f			
Sí	4 1,025 (8030)	86 1,025 (8029)	95,3 (87,7; 98,8)
No	4 1,189 (9381)	76 1,197 (9482)	94,7 (85,9; 98,6)
Grupo etario (años) y en riesgo			
16 a 64 años y no en riesgo	4 0,962 (7671)	69 0,964 (7701)	94,2 (84,4; 98,5)
16 a 64 años y en riesgo	3 0,744 (5878)	74 0,746 (5917)	95,9 (87,6; 99,2)
≥65 y no en riesgo	0 0,227 (1701)	7 0,233 (1771)	100,0 (29,0; 100,0)
≥65 y en riesgo	1 0,281 (2147)	12 0,279 (2109)	91,7 (44,2; 99,8)
Obesidad^g			
Sí	3 0,763 (6000)	67 0,782 (6103)	95,4 (86,0; 99,1)
No	5 1,451 (11.406)	95 1,439 (11.404)	94,8 (87,4; 98,3)
Grupo etario (años) y obeso			
16 a 64 años y no obeso	4 1,107 (8811)	83 1,101 (8825)	95,2 (87,3; 98,7)
16 a 64 años y obeso	3 0,598 (4734)	60 0,609 (4789)	94,9 (84,4; 99,0)
≥65 y no obeso	1 0,343 (2582)	12 0,338 (2567)	91,8 (44,5; 99,8)
≥65 y obeso	0 0,165 (1265)	7 0,173 (1313)	100,0 (27,1; 100,0)

Abreviaturas: IMC = índice de masa corporal; unión N = unión de la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación del ácido nucleico; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo grave causado por coronavirus 2; VE = eficacia de la vacuna.



Tabla 11. Eficacia de la Vacuna, Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Por Estado de Riesgo - Participantes Sin Evidencia de Infección* Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Población de Eficacia Evaluable (7 días)

Criterio de Valoración de la Eficacia Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 18.198 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^e)
---	--	--	--

* Se incluyeron en el análisis los sujetos que no tenían evidencia serológica o virológica (antes de los 7 días posteriores a la recepción de la última dosis) de una infección pasada por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado por NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían NAAT (hisopado nasal) negativo en cualquier visita no programada antes de los 7 días posteriores a la dosis 2.

a. N = Número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.

d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

e. El intervalo de confianza (IC) para la VE se deriva con base en el método de Clopper y Pearson ajustado para el tiempo de vigilancia.

f. En riesgo se define como tener al menos 1 de las categorías del Índice de Comorbilidad de Charlson (CMI) u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²).

g. La obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m².

Los análisis actualizados de subgrupo de eficacia de la vacuna por estado de riesgo en participantes a los que se les realizó un seguimiento hasta 6 meses después de la Dosis 2 (con una fecha de corte del 13 de marzo del 2021) se presentan en la Tabla 12 y en la Tabla 13.

Tabla 12. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Por Estado de Riesgo - Participantes Sin Evidencia de Infección* Antes de los 7 días Después de la Dosis 2 - Población de Eficacia Evaluable (7 días) Durante el Período de Seguimiento Controlado Con Placebo

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 20.998 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 21.096 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)^e
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
En Riesgo ^g			
Sí	35 2,797 (9167)	401 2,681 (9136)	91,6 (88,2; 94,3)
No	42 3,450 (11.545)	449 3,322 (11.577)	91,0 (87,6; 93,6)
Grupo etario (años) y estado de riesgo			
16 a 64 años y no en riesgo	41 2,776 (8887)	385 2,661 (8886)	89,8 (85,9; 92,8)
16 a 64 años y en riesgo	29 2,083 (6632)	325 1,993 (6629)	91,5 (87,5; 94,4)
65 y mayores y no en riesgo	1 0,553 (1870)	53 0,546 (1922)	98,1 (89,2; 100,0)
65 años y mayores y en riesgo	6 0,680 (2322)	71 0,656 (2304)	91,8 (81,4; 97,1)
Obesidad ^h			
Sí	27 2,103 (6796)	314 2,050 (6875)	91,6 (87,6; 94,6)
No	50 4,143 (13.911)	536 3,952 (13.833)	91,1 (88,1; 93,5)

Tabla 12. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Por Estado de Riesgo - Participantes Sin Evidencia de Infección* Antes de los 7 días Después de la Dosis 2 - Población de Eficacia Evaluable (7 días) Durante el Período de Seguimiento Controlado Con Placebo

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 20.998 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 21.096 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)^e
Grupo etario (años) y estado de obesidad			
16 a 64 años y no obeso	46 3,178 (10.212)	444 3,028 (10.166)	90,1 (86,6; 92,9)
16 a 64 años y obeso	24 1,680 (5303)	266 1,624 (5344)	91,3 (86,7; 94,5)
65 años y mayores y no obesos	4 0,829 (2821)	79 0,793 (2800)	95,2 (87,1; 98,7)
65 años y mayores y obesos	3 0,404 (1370)	45 0,410 (1426)	93,2 (78,9; 98,7)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma consistente con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre; tos nueva o aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado; pérdida nueva del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Los participantes que no tenían evidencia de una infección pasada por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y el SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían una NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2 fueron incluidos en el análisis.

a. N = Número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.

d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

e. El intervalo de confianza (IC) bilateral para la eficacia de la vacuna se obtiene a partir del método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.

f. Se incluyeron casos confirmados en participantes de 12 a 15 años: 0 en el grupo de vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original); 16 en el grupo de placebo.

g. En riesgo se define como tener al menos 1 de las categorías del Índice de Comorbilidad de Charlson (CMI) u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m² o IMC \geq percentil 95 [12 a 15 años]).

h. La obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m². Para el grupo etario de 12 a 15 años, la obesidad se define como un IMC igual o superior al percentil 95. Consulte los gráficos de crecimiento de CDC en

https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm.

Tabla 13. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2, Por Estado de Riesgo, Participantes Con o Sin* Evidencia de Infección Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Población de Eficacia Evaluable (7 días) Durante el Período de Seguimiento Controlado Con Placebo

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 22.166 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 22.320 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)^e
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 ^f	81 6,509 (21.642)	873 6,274 (21.689)	91,1 (88,8; 93,0)
En Riesgo ^g			
Sí	36 2,925 (9601)	410 2,807 (9570)	91,6 (88,1; 94,2)
No	45 3,584 (12.041)	463 3,466 (12.119)	90,6 (87,2; 93,2)
Grupo etario (años) y estado de riesgo			
16 a 64 años y no en riesgo	44 2,887 (9254)	397 2,779 (9289)	89,3 (85,4; 92,4)
16 a 64 años y en riesgo	30 2,186 (6964)	330 2,100 (6980)	91,3 (87,3; 94,2)
65 y mayores y no en riesgo	1 0,566 (1920)	55 0,559 (1966)	98,2 (89,6; 100,0)
65 años y mayores y en riesgo	6 0,701 (2395)	73 0,672 (2360)	92,1 (82,0; 97,2)
Obesidad ^h			
Sí	28 2,207 (7139)	319 2,158 (7235)	91,4 (87,4; 94,4)
No	53 4,301 (14.497)	554 4,114 (14.448)	90,8 (87,9; 93,2)

Tabla 13. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2, Por Estado de Riesgo, Participantes Con o Sin* Evidencia de Infección Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Población de Eficacia Evaluable (7 días) Durante el Período de Seguimiento Controlado Con Placebo

Subgrupo	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 22.166 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 22.320 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%)^e
Grupo etario (años) y estado de obesidad			
16 a 64 años y no obeso	49 3,303 (10.629)	458 3,158 (10.614)	89,8 (86,2; 92,5)
16 a 64 años y obeso	25 1,768 (5584)	269 1,719 (5649)	91,0 (86,4; 94,3)
65 años y mayores y no obesos	4 0,850 (2899)	82 0,811 (2864)	95,3 (87,6; 98,8)
65 años y mayores y obesos	3 0,417 (1415)	46 0,420 (1462)	93,4 (79,5; 98,7)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma consistente con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre; tos nueva o aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado; pérdida nueva del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Los participantes que no tenían evidencia de una infección pasada por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y el SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían una NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2 fueron incluidos en el análisis.

a. N = Número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.

d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

e. El intervalo de confianza (IC) bilateral para la eficacia de la vacuna se obtiene a partir del método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.

f. Se incluyeron casos confirmados en participantes de 12 a 15 años: 0 en el grupo de vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original); 18 en el grupo de placebo.

g. En riesgo se define como tener al menos 1 de las categorías del Índice de Comorbilidad de Charlson (CMI) u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m² o IMC \geq percentil 95 [12 a 15 años]).

h. La obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m². Para el grupo de 12 a 15 años, la obesidad se define como un IMC igual o superior al percentil 95. Consulte los gráficos de crecimiento de CDC en https://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/bmiagerev.htm.

Eficacia contra COVID-19 grave - después de 2 dosis



Los análisis de eficacia secundarios indicaron el beneficio de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en la prevención de COVID-19 grave.

A partir del 14 de noviembre de 2020, la eficacia contra COVID-19 grave (según la definición del protocolo del estudio) que se produjo después de la primera dosis fue del 88,9% (IC del 95%: 20,1; 99,7) [1 caso en el grupo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) y 9 casos en el grupo de placebo], con una eficacia estimada de la vacuna del 75,0% (IC del 95%: -152,6; 99,5) [1 caso en el grupo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) y 4 casos en el grupo de placebo] contra COVID-19 grave que se produce al menos 7 días después de la Dosis 2. La eficacia contra COVID-19 grave, definida por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades como la hospitalización, el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, la intubación o la ventilación mecánica, o la muerte que se produce después de la primera dosis, fue del 92,9% (IC del 95%: 53,2; 99,8) [1 caso en el grupo con la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) y 14 casos en el grupo con placebo].

A partir del 13 de marzo de 2021, la eficacia de la vacuna contra COVID-19 grave se presenta solamente para los participantes con o sin infección previa por el SARS-CoV-2 (Tabla 14), ya que los recuentos de casos de COVID-19 en los participantes sin infección previa por SARS-CoV-2 fueron los mismos que los de los participantes con o sin infección previa por SARS-CoV-2, tanto en el grupo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) como en el de placebo.

Tabla 14. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 Grave en Participantes Con o Sin* Infección Previa por SARS-CoV-2 Según la Definición de la FDA[†] o de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)[‡] Después de la Dosis 1 o a Partir de 7 Días Después de la Dosis 2 en el Seguimiento Controlado Con Placebo

Eficacia de la vacuna, Primera aparición de COVID-19 grave según la definición de la FDA			
	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) Casos n1 ^a Tiempo de vigilancia (n2 ^b)	Placebo Casos n1 ^a Tiempo de vigilancia (n2 ^b)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^c)
Después de la dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22.505)	30 8,288 ^e (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 días después de la dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21.649)	21 6,404 ^g (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)
Eficacia de la vacuna, Primera aparición de COVID-19 grave según la definición de los CDC			
	Casos de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) n1 ^a Tiempo de vigilancia (n2 ^b)	Casos con Placebo n1 ^a Tiempo de vigilancia (n2 ^b)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^c)

Después de la dosis 1 ^d	1 8,427 ^e (22.473)	45 8,269 ^e (22.394)	97,8 (87,2; 99,9)
7 días después de la dosis 2 ^f	0 6,514 ^g (21.620)	32 6,391 ^g (21.693)	100 (88,0; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma consistente con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre; tos nueva o aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado; pérdida nueva del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Los participantes que no tenían evidencia de una infección pasada por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y el SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían una NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2 fueron incluidos en el análisis.

† Enfermedad grave por COVID-19 según la definición de la FDA es la confirmación de COVID-19 y la presencia de al menos 1 de los siguientes:

- Signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave (frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca ≥ 125 latidos por minuto, saturación de oxígeno $\leq 93\%$ en aire ambiente a nivel del mar, o relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y el oxígeno inspirado fraccionado < 300 mm Hg);
- Insuficiencia respiratoria [definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés)];
- Evidencia de choque (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg, o que requiera vasopresores);
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa;
- Ingreso a una unidad de cuidados intensivos;
- Muerte.

‡ La enfermedad grave por COVID-19, según la definición de los CDC, es la confirmación de COVID-19 y la presencia de al menos 1 de los siguientes factores:

- Hospitalización;
- Ingreso a una unidad de cuidados intensivos;
- Intubación o ventilación mecánica;
- Muerte.

a. n1 = Número de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

b. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

c. El intervalo de confianza (IC) bilateral para la eficacia de la vacuna se basa en el método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.

d. La eficacia se evaluó con base en toda la población de eficacia disponible (intención de tratar modificada) de la dosis 1 que incluyó a todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis de la intervención del estudio.

e. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde la dosis 1 hasta el final del período de vigilancia.

f. Eficacia evaluada con base en la población evaluable de eficacia (7 días) que incluyó a todos los participantes elegibles aleatorizados que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio como se aleatorizó dentro del período predefinido, no tienen otras desviaciones importantes del protocolo según lo determinado por el médico.

g. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.

Eficacia e inmunogenicidad en adolescentes de 12 a 15 años - después de 2 dosis

Se ha realizado un análisis del Estudio 2 en adolescentes de 12 a 15 años hasta la fecha de corte de los datos del 13 de marzo de 2021.

La información de eficacia de la vacuna en adolescentes de 12 a 15 años se presenta en la Tabla 15.

Tabla 15. Eficacia de la Vacuna- Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Sin Evidencia de Infección y Con o Sin Evidencia de infección Antes de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Periodo de Seguimiento Ciego Controlado Con Placebo, Adolescentes de 12 a 15 Años, Población de Eficacia Evaluable (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 en adolescentes de 12 a 15 años sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2*			
	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 1005 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a= 978 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^e)
Adolescentes de entre 12 y 15 años	0 0,154 (1001)	16 0,147 (972)	100,0 (75,3; 100,0)
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 en adolescentes de 12 a 15 años con o sin* evidencia de infección previa por SARS-CoV-2			
	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 1119 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 1110 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^e)
Adolescentes de entre 12 y 15 años	0 0,170 (1109)	18 0,163 (1094)	100,0 (78,1; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma consistente con COVID-19 (los síntomas incluían: fiebre; tos nueva o aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado; pérdida nueva del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Los participantes que no tenían evidencia de una infección pasada por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y el SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían una NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2 fueron incluidos en el análisis.

a. N = Número de participantes en el grupo especificado.

b. n1 = Número de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo de riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es desde 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.

d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

e. El intervalo de confianza (IC) para la eficacia de la vacuna se obtiene a partir del método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.

En el Estudio 2 se realizó un análisis de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 en un subgrupo de participantes seleccionados aleatoriamente para demostrar respuestas inmunitarias no inferiores (dentro de 1,5 veces) comparando a los adolescentes de 12 a 15 años con los participantes de 16 a 25 años que no tenían pruebas serológicas o virológicas de una infección anterior por el SARS-CoV-2. La respuesta inmunitaria a la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) en adolescentes de 12 a 15 años (n = 190) no fue inferior a la respuesta inmunitaria en participantes de 16 a 25 años (n = 170), según los resultados de los títulos de neutralización del SARS-CoV-2 un mes después de la dosis 2. La proporción de los títulos de la media geométrica (GMT) del grupo etario de adolescentes de 12 a 15 años con respecto a los participantes del grupo etario de 16 a 25 años fue de 1,76, con un IC del 95% bilateral de 1,47 a 2,10 cumpliendo con el criterio de no inferioridad de 1,5 veces (límite inferior del IC del 95% bilateral para la proporción de la media geométrica [GMR]>0,67), lo que indica una respuesta estadísticamente mayor en los adolescentes de 12 a 15 años que en los participantes de 16 a 25 años.

Se realizó un análisis de eficacia actualizado del Estudio 2 en aproximadamente 2260 adolescentes de 12 a 15 años que evaluó los casos confirmados de COVID-19 acumulados hasta una fecha de corte de datos del 2 de septiembre de 2021, lo que representa hasta 6 meses de seguimiento después de la Dosis 2 para participantes en la población de eficacia.

La información actualizada sobre la eficacia de la vacuna en adolescentes de 12 a 15 años se presenta en la Tabla 16.

Tabla 16. Eficacia de la vacuna: primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días posteriores a la Dosis 2 - sin evidencia de infección y con o sin evidencia de infección antes de los 7 días posteriores a la Dosis 2 - periodo de seguimiento ciego controlado con placebo, adolescentes de 12 a 15 años - Población de Eficacia Evaluable (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la Dosis 2 en adolescentes de 12 a 15 años sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2*			
	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 1057 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 1030 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^e)
Adolescentes de 12 a 15 años	0 0,343 (1043)	28 0,322 (1019)	100,0 (86,8; 100,0)
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la Dosis 2 en adolescentes de 12 a 15 años con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2			

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) N^a = 1119 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 1109 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^e)
Adolescentes de 12 a 15 años	0 0,362 (1098)	30 0,345 (1088)	100,0 (87,5; 100,0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (síntomas incluidos: fiebre; tos nueva o aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado, nueva pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea, vómitos).

* Los participantes que no tenían evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión a N [suero] negativos en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado por NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2), y tenían NAAT negativa (hisopado nasal) en cualquier visita no programada antes de los 7 días posteriores a la Dosis 2 se incluyeron en el análisis.

- N = Número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que cumplen la definición de criterio de valoración.
- Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es de 7 días después de la Dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.
- n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- El intervalo de confianza (IC) bilateral para la eficacia de la vacuna se obtiene con base en el método de Clopper y Pearson ajustado por el tiempo de vigilancia.

Immunogenicidad en participantes de 18 años y mayores - después de la dosis de refuerzo

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) se demostró mediante la evaluación de las respuestas inmunitarias de no inferioridad de NT50 del SARS-CoV-2 1 mes después de una dosis de refuerzo. En el Estudio 2, un análisis del NT50 del SARS-CoV-2 demostró respuestas inmunitarias no inferiores 1 mes después de una dosis de refuerzo en comparación con 1 mes después de la dosis 2 en participantes de al menos 18 a 55 años que no tenían evidencia serológica o virológica de una infección pasada por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo, basándose en criterios de no inferioridad preespecificados tanto para la GMR como para la diferencia en las tasas de serorrespuesta. La serorrespuesta de un participante se definió como la consecución de un aumento de ≥ 4 veces respecto al periodo inicial (antes de la dosis 1) en el NT50 (Tabla 17 y Tabla 18).

La GMR del NT50 del SARS-CoV-2 de 1 mes después de la dosis de refuerzo a 1 mes después de la dosis 2 fue de 3,26 (IC del 97,5% bilateral: 2,76; 3,86), que cumplieron con los criterios de no inferioridad para la GMR (límite inferior del IC del 97,5% bilateral $> 0,67$ y estimación puntual de la GMR $\geq 0,8$).

Una alta proporción de participantes (99,5%) presentó serorrespuesta 1 mes después de la dosis 3, en comparación con el 95,0% 1 mes después de la dosis 2. La diferencia en las proporciones de participantes con serorrespuesta 1 mes después de la dosis de refuerzo (dosis 3) y 1 mes después de la dosis 2 (dosis 3 menos dosis 2) fue del 1,5% (IC del 97,5% bilateral: 1,0%; 7,9%), que

cumplía el criterio de no inferioridad del 10% (es decir, límite inferior del IC bilateral del 97,5% >10%).

Tabla 17. Resumen de la Relación Media Geométrica para el 50% del Título de Neutralización - Comparación de 1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo con 1 Mes Después de la Dosis 2 - Participantes Sin Evidencia de Infección Hasta 1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo* - Población para Evaluación de Inmunogenicidad de la Dosis de Refuerzo[‡]

Ensayo	n ^a	Punto Temporal de Muestreo de la Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original)			Cumplió con el Objetivo de No Inferioridad ^d (S/N)
		1 mes después de la dosis de refuerzo	1 mes después de la dosis 2	1 mes después de la dosis de refuerzo- 1 mes después de la dosis 2	
		GMT ^b (IC del 95% ^b)	GMT ^b (IC del 95% ^b)	GMR ^c (IC del 97,5% ^c)	
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2, cepa de referencia, NT50 (título) ^e	212	2466,0 (2202,6; 2760,8)	755,7 (663,1; 861,2)	3,26 (2,76; 3,86)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMR = proporción de la media geométrica; GMT = título de la media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; unión N = unión a la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación del ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo grave causado por coronavirus 2; S/N = sí/no.

* Se incluyeron en el análisis los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica [hasta 1 mes después de recibir una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer BioNTech (Original)] de una infección pasada por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos y SARS-CoV-2 no detectado por NAAT [hisopado nasal]) y que tenían un NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo.

‡ Todos los participantes elegibles que habían recibido 2 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) como se les habían aleatorizado inicialmente, con la Dosis 2 recibida en el periodo previamente definido (dentro de 19 a 42 días después de la Dosis 1), recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original), tuvieron al menos 1 resultado válido y determinado de inmunogenicidad, después de la dosis de refuerzo, de una toma de muestra de sangre en un periodo apropiado (dentro de 28 a 42 días después de la dosis de refuerzo) y no tuvieron otras desviaciones importantes del protocolo, según lo determinado por el médico.

a. n = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados en ambos puntos temporales de muestreo dentro del periodo especificado.

b. Las GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo inferiores al LLOQ se establecieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. Los GMR y los IC bilaterales del 97,5% se calcularon exponenciando las diferencias medias en los logaritmos del ensayo y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student).

d. La no inferioridad se declara si el límite inferior del IC del 97,5% bilateral para la GMR es $>0,67$ y la estimación puntual de la GMR es $\geq 0,80$.

e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando el ensayo de microneutralización del virus del SARS-CoV-2 mNeonGreen. El ensayo utiliza un virus reportero fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la

neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución recíproca de suero a la que se neutraliza el 50% del virus.

Tabla 18. Diferencia Porcentual de Participantes que Logran la Serorrespuesta - Comparación de 1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo con 1 Mes Después de la Dosis 2 - Fase 3 - Participantes Sin Evidencia de Infección hasta 1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo* - Población para Evaluación de Inmunogenicidad de la Dosis de Refuerzo[±]

Ensayo	N ^a	Punto Temporal de Muestreo de la Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original)		Diferencia (1 mes después de la dosis de refuerzo- 1 mes después de la dosis 2)	Cumplió con el Objetivo de No Inferioridad ^f (S/N)
		1 mes después Dosis de Refuerzo	1 mes después de la dosis 2		
		n ^b % (IC del 95% ^c)	n ^b % (IC del 95% ^c)	% ^d (IC del 97,5% ^e)	
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2, cepa de referencia, NT50 (título) ^g	200	199 99,5 (97,2; 100,0)	190 95,0 (91,0; 97,6)	4,5 (1,0; 7,9)	S

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación; unión N = unión a la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación del ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus 2; S/N = sí/no. Nota: La serorrespuesta se define como el logro de un aumento de ≥ 4 veces desde el periodo inicial (antes de la Dosis 1). Si la determinación inicial se encuentra por debajo del LLOQ, un resultado del ensayo posterior a la vacunación $\geq 4 \times$ LLOQ se considera una serorrespuesta.

* Se incluyeron en el análisis los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de recibir la dosis de refuerzo) de una infección pasada por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos y SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal]) y tenían una NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo.

[±] Todos los participantes elegibles habían recibido 2 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) como se les habían aleatorizado inicialmente, con la Dosis 2 recibida en el periodo previamente definido (dentro de 19 a 42 días después de la Dosis 1), recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original), tuvieron al menos 1 resultado válido y determinado de inmunogenicidad, después de la dosis de refuerzo, de una toma de muestra de sangre en un periodo apropiado (dentro de 28 a 42 días después de la dosis de refuerzo) y no tuvieron otras desviaciones importantes del protocolo, según lo determinado por el médico.

a. N = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el periodo inicial, 1 mes después de la Dosis 2 y Dosis 1 mes después de la dosis de refuerzo dentro del periodo especificado. Estos valores son los denominadores de los cálculos porcentuales.

b. n = Número de participantes con serorrespuesta para el ensayo determinado en el punto temporal de dosis/muestreo determinado.

c. IC bilateral exacto con base en el método de Clopper y Pearson.

d. Diferencia en las proporciones, expresada como un porcentaje (1 mes después de la dosis de refuerzo, 1 mes después de la Dosis 2).

e. IC ajustado de Wald bilateral para la diferencia de proporciones, expresado como porcentaje.

f. La no inferioridad se declara si el límite inferior del IC del 97,5% bilateral para la diferencia porcentual es $> -10\%$.

g. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando el ensayo de microneutralización del virus del SARS-CoV-2 mNeonGreen. El ensayo utiliza un virus reportero fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la

neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. El NT50 de la muestra se define como la dilución recíproca de suero a la que se neutraliza el 50% del virus.

Eficacia relativa de la vacuna en participantes de 16 años y mayores - después de la dosis de refuerzo

Se realizó un análisis de eficacia provisional del Estudio 4, un estudio de refuerzo controlado con placebo, en aproximadamente 10.000 participantes de 16 años y mayores que fueron reclutados del Estudio 2, que evaluó los casos confirmados de COVID-19 acumulados desde al menos 7 días después de la vacunación de refuerzo hasta una fecha de corte de datos del 8 de febrero de 2022 (un periodo cuando Delta y luego Ómicron eran las variantes predominantes), lo que representa una mediana de 2,8 meses (rango de 0,3 a 7,5 meses) después del seguimiento de refuerzo. Se evaluó la eficacia de la vacuna de la dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) después de la serie primaria en relación con el grupo de refuerzo de placebo que solo recibió la dosis de la serie primaria. La información sobre la eficacia relativa de la vacuna para participantes de 16 años y mayores se presenta en la Tabla 19.

Tabla 19 Eficacia de la vacuna: primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días después de la vacunación de refuerzo - participantes de 16 años y mayores sin evidencia de infección y participantes con o sin evidencia de infección antes de los 7 días después de la vacunación de refuerzo - Población de Eficacia Evaluable

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2*			
	Vacuna COVID-19 de Pfizer BioNTech (Original) N^a = 4689 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 4664 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de eficacia relativa de la vacuna^e (IC del 95%^f)
Primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días después de la vacunación de refuerzo	63 1,098 (4639)	148 0,932 (4601)	63,9 (51,1; 73,5)
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2			

	Vacuna COVID-19 de Pfizer BioNTech (Original) N ^a = 4977 casos n1 ^b Tiempo de Vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 4942 casos n1 ^b Tiempo de Vigilancia ^c (n2 ^d)	% de eficacia relativa de la vacuna^e (IC del 95% ^f)
Primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días después de la vacunación de refuerzo	67 1,173 (4903)	150 0,989 (4846)	62,4 (49,5; 72,2)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma compatible con COVID-19 (síntomas incluidos: fiebre; tos nueva o aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado, nueva pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea, vómitos).

* Los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (antes de los 7 días después de la recepción de la vacuna de refuerzo) de infección previa por SARS-CoV-2 [es decir, anticuerpos de unión a N (suero) negativos en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado por NAAT (hisopado nasal) en la visita 1, y tuvieron un NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de los 7 días posteriores a la vacunación de refuerzo] se incluyeron en el análisis.

- N = Número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = Número de participantes que cumplen la definición del criterio de valoración.
- Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es de 7 días después de la vacunación de refuerzo hasta el final del período de vigilancia.
- n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- Eficacia relativa de la vacuna del grupo de refuerzo de vacuna COVID-19 de Pfizer BioNTech (Original) en relación con el grupo de placebo (sin refuerzo).
- El intervalo de confianza (IC) bilateral para la eficacia relativa de la vacuna se obtiene con base en el método de Clopper y Pearson ajustado por el tiempo de vigilancia.

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech adaptada a Ómicron

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) se deduce de los datos clínicos de los estudios de una dosis de refuerzo de una vacuna adaptada Ómicron BA.1.

Inmunogenicidad en participantes mayores de 55 años - después de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo de datos del Estudio 4 (Subestudio E), 610 adultos mayores de 55 años que habían completado una serie de 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) recibieron 1 de las siguientes como dosis de refuerzo (cuarta dosis): la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg) o la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) 15/15 mcg. Se evaluaron las tasas de serorrespuesta y las GMR 1 mes después de la vacunación de refuerzo con la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) 15/15 mcg. La vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech Original/Ómicron BA.1 15/15 mcg se



administró como una dosis de refuerzo de 4,7 a 11,5 meses (mediana de 6,3 meses) después de la tercera dosis.

El objetivo principal del análisis fue evaluar la superioridad con respecto al nivel de título neutralizante y la no inferioridad con respecto a la tasa de serorrespuesta de la respuesta inmunitaria anti-Ómicron inducida por una dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) 15/15 mcg en relación con la respuesta provocada por una dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg) administrada como una cuarta dosis en participantes mayores de 55 años que ya habían recibido la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech.

Se cumplió la superioridad de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Bivalente, BA.1) 15/15 mcg frente a la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg), ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para GMR fue >1 (Tabla 20).

La diferencia en las proporciones de participantes que lograron una serorrespuesta entre el grupo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Bivalente, BA.1) 15/15 mcg y el grupo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg) fue de 14,6 (IC del 95% bilateral: 4,0, 24,9). Se cumplió la no inferioridad, ya que el límite inferior del IC del 95 % bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con serorrespuesta fue >-5 % (Tabla 21).

Tabla 20. Subestudio E – Tasas de medias geométricas para la comparación entre grupos de vacunas – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 4 – Cohorte ampliada - Subgrupo de inmunogenicidad – Participantes mayores de 55 años – Población para evaluación de inmunogenicidad

Ensayo	Grupo de vacuna (según aleatorización)	Punto temporal de muestreo ^a	N ^b	GMT (IC del 95% ^c)	GMR (IC del 95% ^d)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - Ómicron BA.1 - NT50 (título)	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg)	1 mes	163	455,8 (365,9; 567,6)	
	Vacuna COVID-19 de Pfizer BioNTech (Bivalente, BA.1 (15/15 mcg)	1 mes	178	711,0 (588,3; 859,2)	1,56 (1,17; 2,08)

Abreviaturas: GMR = relación media geométrica; GMT = título de la media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; unión a N = unión a la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo grave causado por coronavirus 2.

Nota: Subgrupo de inmunogenicidad = muestra aleatoria de 230 participantes en cada grupo seleccionado de la cohorte ampliada.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes sin evidencia serológica o virológica (antes de la toma de muestras de sangre 1 mes posterior a la vacunación del estudio) de infección previa por SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo en anticuerpos de unión a N [suero] en la vacunación del estudio y en las visitas de vacunación 1 mes después del estudio, el resultado negativo en NAAT [hisopado nasal] en la visita de vacunación del estudio y cualquier visita no programada antes de la toma de muestras de sangre 1 mes después de la vacunación del estudio) y no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

a. Tiempo especificado por el protocolo para la toma de muestras de sangre.

- b. n = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto de tiempo de muestreo indicado.
- c. Los GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo inferiores al LLOQ se establecieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. Los GMR y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia media de los logaritmos de los títulos (grupo de vacuna en la fila correspondiente - Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech [30 mcg]) y el IC correspondiente (basado en la distribución t de Student).

Tabla 21. Subestudio E - Número (%) de participantes que alcanzaron serorrespuesta – Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 4 – Subgrupo de inmunogenicidad – Participantes mayores de 55 años – Población para evaluación de inmunogenicidad

Ensayo	Grupo de vacuna (según aleatorización)	Punto temporal de muestreo ^a	N ^b	n ^c (%) (IC del 95% ^d)	Diferencia % ^e (IC del 95% ^f)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - Ómicron BA.1 - NT50 (título)	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg)	1 mes	149	85 (57,0) (48,7; 65,1)	
	Vacuna COVID-19 de Pfizer BioNTech (Bivalente, BA.1) (15/15 mcg)	1 mes	169	121 (71,6) (64,2; 78,3)	14,6 (4,0; 24,9)

Abreviaturas: LLOQ = límite inferior de cuantificación; unión a N = unión a la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo grave causado por coronavirus 2.

Nota: Subgrupo de inmunogenicidad = muestra aleatoria de 230 participantes en cada grupo de vacunas seleccionados de la cohorte ampliada.

Nota: La serorrespuesta se define como alcanzar un aumento de ≥ 4 veces desde el periodo inicial (antes de la vacunación del estudio). Si la determinación del valor inicial es inferior al LLOQ, la medición posterior a la vacunación de $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ se considera una serorrespuesta.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes sin evidencia serológica ni virológica (antes de la toma de muestras de sangre 1 mes después de la vacunación del estudio) de infección previa por SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo en anticuerpos de unión a N [suero] en la vacunación del estudio y en las visitas de vacunación 1 mes después del estudio, resultado negativo en NAAT [hisopado nasal] en la visita de vacunación del estudio y cualquier visita no programada antes de la toma de muestras de sangre 1 mes después de la vacunación del estudio) y sin antecedentes médicos de COVID-19.

- a. Tiempo especificado por el protocolo para la toma de muestras de sangre.
- b. N = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto temporal anterior a la vacunación y en el punto temporal de muestreo indicado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
- c. n = Número de participantes con serorrespuesta un mes después de la vacunación para el ensayo dado.
- d. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
- e. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (grupo de vacuna en la fila correspondiente - Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech [30 mcg]).
- f. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresado como porcentaje.

Inmunogenicidad en participantes de 18 a ≤55 años - después de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) u Ómicron BA.1 monovalente (cuarta dosis)

En el Subestudio D [un subgrupo de datos del Estudio 2 (Fase 3) y del Estudio 4 (Fase 3)], 640 participantes de 18 a ≤55 años que habían completado 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) recibieron 1 de las siguientes como refuerzo (cuarta dosis): vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg) o monovalente Ómicron BA.1 de 90 a 180 días después de recibir la Dosis 3.

En el subgrupo de participantes con inmunogenicidad primaria sin evidencia previa de infección hasta 1 mes después de la dosis 4, la proporción de GMT para el grupo monovalente de Ómicron BA.1 con respecto al grupo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) GMR fue 1,75 (IC del 95 % bilateral: 1,39; 2,22) (Tabla 22).

El límite inferior del IC del 95 % bilateral para GMR fue >1, lo que cumple el criterio de superioridad simple preespecificado. Por lo tanto, la superioridad de Ómicron BA.1 monovalente frente a la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) para la variante de Ómicron se logró en función de la GMR 1 mes después de la dosis 4.

La diferencia en las proporciones de participantes que lograron una serorrespuesta entre el grupo monovalente de Ómicron BA.1 y el grupo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) fue del 23,0 % (IC del 95 % bilateral: 11,1, 34,3) (Tabla 23), el criterio de no inferioridad fue alcanzado (límite inferior del IC del 95% >-5).

Tabla 22. Subestudio D - Tasas medias geométricas para la comparación entre grupos de vacunas – Cohorte 2 - Subgrupo de inmunogenicidad primaria - Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 4 - Población para evaluación de inmunogenicidad

	Grupo de vacuna (como aleatorizado)	Ómicron BA.1 monovalente (30 mcg)		Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg)		Ómicron BA.1 monovalente/ Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech
		n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMR ^d (IC del 95% ^d)
Ensayo	Dosis/ Punto de tiempo de muestreo ^a					
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - Ómicron BA.1 - NT50 (título)	Mes 1/1	132	1929,2 (1631,5; 2281,1)	141	1099,6 (932,0; 1297,4)	1,75 (1,39; 2,22)

Abreviaturas: GMT = título de la media geométrica; GMR = relación media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; unión a N = unión a la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo grave causado por coronavirus 2.

Nota: Subgrupo de inmunogenicidad primaria = una muestra aleatoria de 175 participantes en cada grupo de vacunas seleccionados del conjunto ampliado completo.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes sin evidencia serológica o virológica (antes de la toma de muestras de sangre 1 mes posterior a la primera vacunación del estudio) de infección previa por SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo en anticuerpos de unión a N [suero] en la primera vacunación del estudio y en las visitas de vacunación 1 mes después de la primera vacunación del estudio, el resultado negativo en NAAT [hisopado nasal] en la primera visita de vacunación del estudio y cualquier visita no programada antes de la toma de muestras de sangre 1 mes después de la primera vacunación del estudio) y no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

- Tiempo especificado por el protocolo para la toma de muestras de sangre.
- n = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto de tiempo de muestreo indicado.
- Los GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los IC correspondientes (con base en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo inferiores al LLOQ se establecieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Los GMR y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia media de los logaritmos de los títulos (Ómicron BA.1 monovalente [30 mcg] - Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech [30 mcg]) y el IC correspondiente (basado en la distribución t de Student).

Tabla 23. Subestudio D - Diferencia en porcentajes de participantes con serorrespuesta – Cohorte 2 - Subgrupo de inmunogenicidad primaria - Participantes sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 4 - Población para evaluación de inmunogenicidad

		Grupo de vacuna (como aleatorizado)				Diferencia
		Ómicron BA.1 monovalente (30 mcg)		Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Original) (30 mcg)		
Ensayo	Dosis/ Punto de tiempo de muestreo ^a	N ^a	n ^b (%) (IC del 95% ^c)	n ^a	n ^b (%) (IC del 95% ^c)	% ^d (IC del 95% ^e)
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 - Ómicron BA.1 - NT50 (título)	Mes 1/1	130	81 (62,3) (53,4; 70,7)	140	55 (39,3) (31,1; 47,9)	23,0 (11,1; 34,3)

Abreviaturas: LLOQ = límite inferior de cuantificación; unión a N = unión a la nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo grave causado por coronavirus 2.

Nota: La serorrespuesta se define como alcanzar un aumento de ≥ 4 veces desde el periodo inicial (antes de la primera dosis de vacunación del estudio). Si la determinación del valor inicial es inferior al LLOQ, la medición posterior a la vacunación de $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ se considera una serorrespuesta.

Nota: Subgrupo de inmunogenicidad primaria = una muestra aleatoria de 175 participantes en cada grupo de vacunas seleccionados del conjunto ampliado completo.

Nota: Se incluyó en el análisis a participantes sin evidencia serológica ni virológica (antes de la toma de muestras de sangre 1 mes después de la primera vacunación del estudio) de infección previa por SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo en anticuerpos de unión a N [suero] en la primera vacunación del estudio y en las visitas 1 mes después de la primera vacunación del estudio, resultado negativo en NAAT [hisopado nasal] en la primera visita de vacunación del estudio y cualquier visita no programada antes de la toma de muestras de sangre 1 mes después de la primera vacunación del estudio) y sin antecedentes médicos de COVID-19.

- N = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto temporal anterior a la vacunación y en el punto temporal de muestreo indicado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.
- n = Número de participantes con serorrespuesta para el ensayo dado en el punto de tiempo de muestreo dado.

-
- c. IC bilateral exacto basado en el método de Clopper y Pearson.
 - d. Diferencia en las proporciones, expresada como porcentaje (Ómicron BA.1 monovalente [30 mcg] - Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech [30 mcg]).
 - e. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen para la diferencia en las proporciones, expresado como porcentaje.

Inmunogenicidad en participantes de 12 años y mayores - después de una dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) (cuarta dosis)

En un análisis de un subgrupo del Estudio 5, 105 participantes de 12 a 17 años, 297 participantes de 18 a 55 años y 286 participantes de 56 años y mayores que habían recibido previamente una serie primaria de 2 dosis y 1 dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original), recibieron la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) como segunda dosis de refuerzo. En los participantes de 12 a 17 años, de 18 a 55 años y de 56 años y mayores, el 75,2%, el 71,7% y el 61,5% dieron positivo para el SARS-CoV-2 al inicio del estudio, respectivamente.

Los análisis de NT50 contra Ómicron BA.4/BA.5 y frente a la cepa de referencia entre participantes de 56 años y mayores que recibieron la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) como segunda dosis de refuerzo en el Estudio 5 en comparación con un subgrupo de participantes del Estudio 4 que recibieron una segunda dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original), demostraron superioridad de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) sobre la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original) en función de la GMR y no inferioridad en función de la diferencia en las tasas de serorrespuesta con respecto a la respuesta anti-Ómicron BA.4/BA.5, y no inferioridad de la respuesta inmunitaria contra la cepa de referencia en función de la GMR (Tablas 24 y 25).

Los análisis de NT50 contra Ómicron BA.4/BA.5 entre participantes de 18 a 55 años en comparación con participantes de 56 años y mayores que recibieron la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) como dosis de refuerzo en el Estudio 5 demostraron la no inferioridad de la respuesta anti-Ómicron BA.4 /BA.5 entre participantes de 18 a 55 años a participantes de 56 años y mayores tanto para GMR como para diferencia en las tasas de serorrespuesta (Tablas 24 y 25).

El estudio también evaluó el nivel de NT50 de las cepas anti-Ómicron BA.4/BA.5 y SARS-COV-2 original antes de la vacunación y 1 mes después de la vacunación en participantes que recibieron la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) como segunda dosis de refuerzo (Tabla 26).

Tabla 24. Tasas medias geométricas – Estudio 5 de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 – Participantes con o sin evidencia de infección – Población de eficacia evaluable

Ensayo de neutralización de SARS-CoV-2	Punto de tiempo de muestreo ^a	Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) Estudio 5				Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original) Subgrupo de Estudio 4		Comparación de grupo etario	Comparación de grupos de vacunas
		18 a 55 años		56 años y mayores		56 años y mayores			
		n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)		
Ómicron BA.4/BA.5 - NT50 (título) ^e	1 mes	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)	282	938,9 (802,3; 1098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^f	2,91 (2,45; 3,44) ^g
Cepa de referencia – NT50 (título) ^e	1 mes	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9366,7; 11.581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^h

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMR = proporción de la media geométrica; GMT = título de la media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus 2

a. Tiempo especificado por el protocolo para la toma de muestras de sangre.

b. n = número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto de muestreo dado.

c. Los GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.

d. Los GMR y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando la diferencia de las medias de LS y los IC correspondientes en función del análisis de los títulos de neutralización transformados logarítmicamente mediante un modelo de regresión lineal con términos del título neutralizante inicial (escala logarítmica) y el grupo vacunal o el grupo etario.

e. El SARS-CoV-2 NT50 se determinó utilizando una plataforma de ensayo validada de 384 pocillos (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

f. Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95% bilateral para la GMR es superior a 0,67.

g. Se declara superioridad si el límite inferior del IC del 95% bilateral para el GMR es mayor que 1.

h. Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95% bilateral para la GMR es superior a 0,67 y la estimación puntual de la GMR es $\geq 0,8$.

Tabla 25. Diferencia en porcentajes de participantes con serorrespuesta - Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) del Estudio 5 y vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original) del subgrupo del Estudio 4 - Participantes con o sin evidencia de infección - Población de inmunogenicidad evaluable

Ensayo de neutralización de SARS-CoV-2	Punto de tiempo de muestreo ^a	Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) Estudio 5				Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original) Subgrupo de Estudio 4		Comparación de grupo etario	Comparación de grupos de vacunas ≥ 56 años
		18 a 56 años		56 años y mayores		56 años y mayores			
		n ^b	N ^c (%) (IC del 95% ^d)	n ^b	N ^c (%) (IC del 95% ^d)	n ^b	N ^c (%) (IC del 95% ^d)	Diferencia ^e (IC del 95% ^f)	Diferencia ^e (IC del 95% ^f)
Ómicron BA.4/BA.5 – NT50 (título) ^g	1 mes	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^h	26,77 (19,59; 33,95) ⁱ

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; LLOQ = límite inferior de cuantificación; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus 2.

Nota: La serorrespuesta se define como lograr un aumento de ≥ 4 veces desde el inicio. Si la medición inicial está por debajo del LLOQ, un resultado del ensayo posterior a la vacunación $\geq 4 \times$ LLOQ se considera una serorrespuesta.

a. Tiempo especificado por el protocolo para la toma de muestras de sangre.

b. N = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado tanto en el punto de tiempo previo a la vacunación como en el punto de tiempo de muestreo dado. Este valor es el denominador para el cálculo del porcentaje.

c. n = Número de participantes con serorrespuesta para el ensayo dado en el punto de tiempo de muestreo dado.

d. IC bilateral exacto, basado en el método de Clopper y Pearson.

e. Diferencia de proporciones, expresada en porcentaje.

f. IC bilateral basado en el método de Miettinen y Nurminen estratificado por categoría de título de neutralización inicial ($<$ mediana, \geq mediana) para la diferencia de proporciones. La mediana de los títulos de neutralización iniciales se calculó en base a los datos agrupados en 2 grupos de comparación.

g. El SARS-CoV-2 NT50 se determinó mediante una plataforma de ensayo validada de 384 pocillos (Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

h. Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95% bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con serorrespuesta es $> -10\%$.

i. Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95% bilateral para la diferencia en los porcentajes de participantes con serorrespuesta es $> -5\%$.

Tabla 26. Títulos medios geométricos por estado inicial de SARS-CoV-2 – Grupos de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) subgrupo del Estudio 5 – Antes y 1 mes después de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5) como segundo refuerzo – Participantes de 12 años y mayores – Población de inmunogenicidad evaluable

Ensayo de neutralización de SARS-CoV-2	Estado inicial de SARS-CoV-2	Punto de tiempo de muestreo ^a	Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BA.4/BA.5)					
			12 a 17 años	18 a 55 años		56 años y mayores		
			n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)
Ómicron BA.4/BA.5 – NT50 (título) ^f	Total	Pre-vacunación	104	1105,8 (835,1; 1464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
		1 mes	105	8212,8 (6807,3; 9908,7)	297	4455,9 (3851,7; 5154,8)	284	4158,1 (3554,8; 4863,8)
	Positivo ^d	Pre-vacunación	78	1791,1 (1379,6; 2325,3)	210	1181,4 (1005,3; 1388,3)	174	1291,7 (1027,5; 1623,8)
		1 mes	79	9892,5 (8114,6; 12.059,8)	213	6031,6 (5203,9; 6991,0)	176	6688,9 (5664,4; 7898,8)
	Negativo ^e	Pre-vacunación	26	260,2 (157,1; 430,9)	84	91,9 (71,5; 118,1)	110	88,9 (69,8; 113,4)
		1 mes	26	4666,1 (3096,1; 7032,2)	84	2067,7 (1530,2; 2793,9)	108	1916,2 (1489,5; 2465,1)
Cepa de referencia – NT50 (título) ^f	Total	Pre-vacunación	105	6863,3 (5587,8; 8430,1)	296	4017,3 (3430,7; 4704,1)	284	3690,6 (3082,2; 4419,0)
		1 mes	105	23641,3 (20473,1; 27299,8)	296	16.323,3 (14.686,5; 18.142,6)	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)
	Positivo ^d	Pre-vacunación	79	8685,4 (7062,7; 10680,9)	213	7068,6 (6251,9; 7992,0)	174	8082,1 (6843,6; 9544,8)
		1 mes	79	25991,8 (22377,5; 30189,8)	212	19.076,6 (17.056,5; 21.336,0)	176	21.273,3 (18.604,2; 24.325,3)
	Negativo ^e	Pre-vacunación	26	3356,2 (2106,9; 5346,2)	83	942,3 (705,6; 1258,3)	110	1068,0 (835,9; 1364,6)
		1 mes	26	17.725,2 (12.376,4; 25.385,7)	84	11.014,6 (8793,9; 13.796,0)	110	10.560,6 (8827,1; 12.634,5)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = título medio geométrico; LLOQ = límite inferior de cuantificación; Unión N = unión a nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácidos nucleicos; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus 2.

a. Tiempo especificado por el protocolo para la toma de muestras de sangre.

b. n = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto de muestreo dado.

c. Los GMT y los IC del 95% bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los IC correspondientes (basados en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.

d. Resultado positivo de anticuerpos de unión a N al inicio, resultado positivo de NAAT al inicio o historial médico de COVID-19.

e. Resultado negativo de anticuerpos de unión a N al inicio, resultado negativo de NAAT al inicio y sin antecedentes médicos de COVID-19.

f. El SARS-CoV-2 NT50 se determinó utilizando una plataforma de ensayo validada de 384 pocillos (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

5.3 Datos de seguridad preclínica



Los datos no clínicos de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (Original) revelaron que no hay ningún peligro especial para los humanos según estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas y toxicidad de reproducción y del desarrollo.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

((4-hidroxibutil)azanediil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicol)-2000]-N, N-ditetradecilacetamida (ALC-0159)

1,2-Distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterol

Trometamina

Clorhidrato de trometamina

Sacarosa

Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la Sección 6.3 y la Sección 6.6.

6.3 Período de validez

Vial no abierto

18 meses en las condiciones de almacenamiento recomendadas de -90 a -60 °C y de 2 a 8 °C durante un máximo de 10 semanas.

La vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech Original/Ómicron BA.4/BA.5, se recibirá congelada de -90 °C a -60 °C. La vacuna congelada puede conservarse ya sea de -90 °C a -60 °C o de 2 °C a 8 °C cuando se reciba.

Una vez retirado del congelador, el vial sin abrir se puede almacenar refrigerado a una temperatura de 2 °C a 8 °C durante un único período de hasta 10 semanas; sin exceder la fecha de caducidad impresa (EXP).

Al trasladar el producto de 2 °C a 8 °C de almacenamiento, la fecha de caducidad actualizada debe escribirse en el embalaje exterior y la vacuna debe utilizarse o desecharse antes de la fecha de caducidad actualizada. Debe tacharse la fecha de caducidad original.

Si se recibe la vacuna entre 2 °C y 8 °C, debe conservarse entre 2 °C y 8 °C. Compruebe que la fecha de caducidad que aparece en el embalaje exterior se ha actualizado para reflejar la fecha de caducidad refrigerada y que se ha tachado la fecha de caducidad original.



Cuando se conserva congelada entre $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, la vacuna puede descongelarse a una temperatura de $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ o de hasta $30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La vacuna puede conservarse a temperaturas comprendidas entre $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 24 horas, incluso en cualquier momento a estas temperaturas tras la primera punción.

Los viales descongelados pueden manipularse en condiciones de luz ambiental.

Una vez descongelada, la vacuna no debe volver a congelarse.

Vial abierto

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 12 horas entre $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la primera punción. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 en el empaque original para protegerlo de la luz.

Durante el almacenamiento, minimice la exposición a la luz natural y evite la exposición a la luz solar directa y a la luz ultravioleta.

Una vez descongelada, la vacuna no puede ser recongelada.

Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

Para conocer las condiciones de almacenamiento después de la descongelación y dilución del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El envase de la Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech consta de un vial de vidrio de borosilicato tipo I transparente e incoloro con un volumen de llenado nominal de 2 mL.

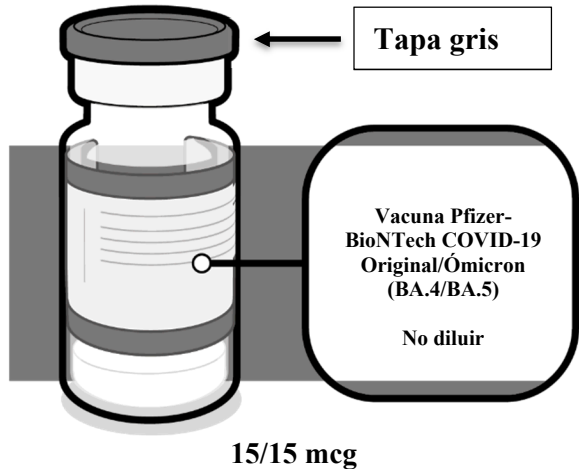
6.6. Precauciones especiales para la eliminación y otro tipo de manipulación

Instrucciones de manipulación

La Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech debe ser preparada por un profesional de la salud con una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de la dispersión preparada.

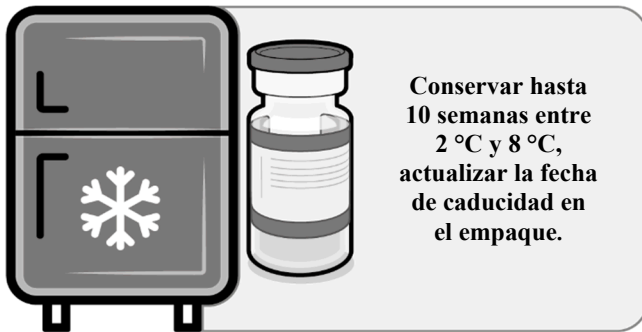
VACUNA COVID-19 de PFIZER-BIONTECH Original/Ómicron (BA.4/BA.5), tapa gris, 15/15 mcg, para personas de 12 años y mayores (No diluir)

VERIFICACIÓN DEL VIAL



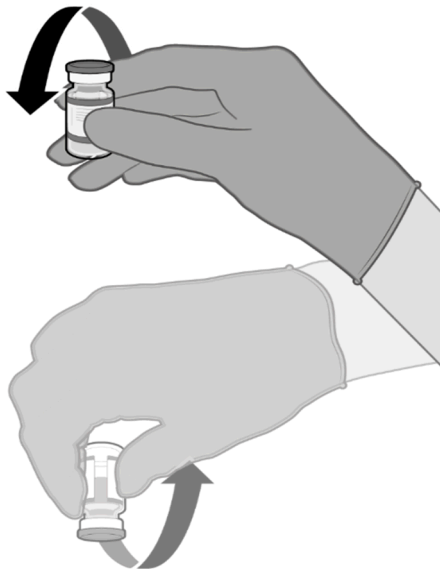
- **Antes de la administración, verifique el nombre y la concentración de la vacuna en la etiqueta del vial y el color de la tapa del vial y del borde de la etiqueta del vial.**
- Si el vial tiene una tapa de plástico gris y un borde gris pero el nombre del producto es diferente, o si el vial tiene tapa de plástico de color morado, naranja, azul o granate, consultar las instrucciones de manejo de esa presentación.
- **Compruebe si el vial es de dosis única o multidosis y siga las instrucciones de manipulación correspondientes que se indican a continuación.**

MANEJO ANTES DE USAR



- Si el vial multidosis se conserva congelado, debe descongelarse antes de su uso. Los viales congelados deben transferirse a un medio ambiente de 2 °C a 8 °C para descongelar.
 - Vial multidosis: un paquete de 10 viales puede tardar 6 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de su uso.
- Al trasladar los viales a un lugar de almacenamiento entre 2 °C y 8 °C, actualice la fecha de caducidad del envase.
- Los viales sin abrir se pueden conservar hasta 10 semanas entre 2 °C y 8 °C; sin exceder la fecha de caducidad impresa (EXP).
- Alternativamente, los viales congelados individuales pueden descongelarse durante 30 minutos a temperaturas de hasta 30 °C para su uso inmediato.
- Antes de su uso, el vial sin abrir se puede conservar hasta 12 horas a temperaturas de hasta 30 °C. Los viales descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

VACUNA COVID-19 de PFIZER-BIONTECH Original/Ómicron (BA.4/BA.5), tapa gris, 15/15 mcg, para personas de 12 años y mayores (No diluir)

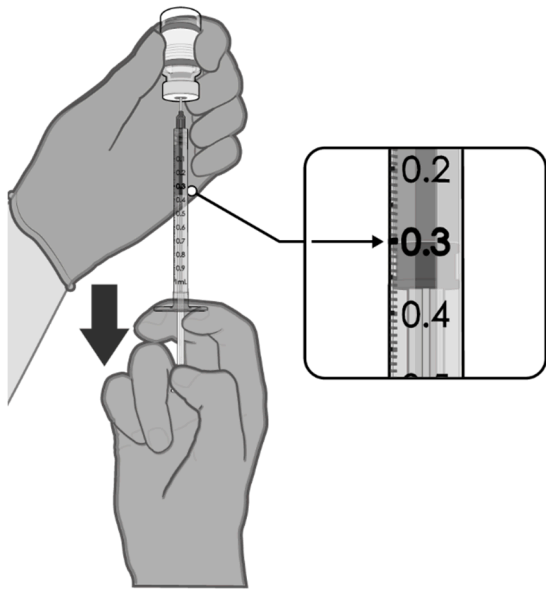


Suavemente x 10

- Mezclar suavemente invirtiendo los viales 10 veces antes de su uso. No agite.
- Antes de la mezcla, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color blanco a blanquecino.
- Después de la mezcla, la vacuna debe presentarse como una dispersión de blanco a blanquecino sin partículas visibles. No utilice la vacuna si existen partículas o cambios de color.

PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUAL DE 0,3 mL DE VACUNA COVID-19 de PFIZER-BIONTECH Original/Ómicron BA.4/BA.5

VACUNA COVID-19 de PFIZER-BIONTECH Original/Ómicron (BA.4/BA.5), tapa gris, 15/15 mcg, para personas de 12 años y mayores (No diluir)



0,3 mL de vacuna

Viales multidosis

- Los viales multidosis contienen 6 dosis de 0,3 mL cada una.
- Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con un hisopo antiséptico de un solo uso.
- Retirar 0,3 mL.

Se deben utilizar jeringas y/o agujas de bajo volumen muerto para extraer 6 dosis de un solo vial. La jeringa de bajo volumen muerto y la combinación de agujas deben tener un volumen muerto de no más de 35 microlitros.

Si se utilizan jeringas y agujas estándar, puede que no haya volumen suficiente para extraer una sexta dosis de un solo vial.

- Cada dosis debe contener 0,3 mL de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna que queda en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,3 mL, desechar el vial y cualquier exceso de volumen.
- Desechar cualquier vacuna no utilizada 12 horas después de la primera punción. Registrar la fecha y hora apropiadas en el vial.

Eliminación

Cualquier medicamento residual o que no se administre debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS 22.0

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Teléfono: 800392348