



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech
Concentrado para Dispersión para Inyección 3 microgramos/dosis
(BNT162)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech Concentrado para Dispersión para Inyección 3 microgramos/dosis.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate: Este es un vial multidosis y **se debe diluir antes de su administración**. Un vial (0,4 mL) contiene 10 dosis de 0,2 mL después de la dilución (consulte las Secciones 4.2 y 6.6).

Una dosis (0,2 mL) contiene 3 microgramos de la vacuna de ARNm contra la COVID-19 (incorporada en nanopartículas de lípidos).

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) (Original).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate: Concentrado para dispersión para inyección.

Esta vacuna es una solución congelada de blanca a blanquecina.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa para prevenir la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 6 meses a <5 años.



4.2 Posología y método de administración

Posología

Personas de 6 meses a <5 años

La vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate, se administra por vía intramuscular después de la dilución como una serie primaria de 3 dosis (0,2 mL). Las 2 dosis iniciales se administran con intervalos de 3 semanas, seguidas de una tercera dosis administrada al menos 8 semanas después de la segunda dosis.

Las personas que pasarán de 4 a 5 años entre sus dosis en la serie de vacunación deben recibir la dosis correspondiente a su edad al momento de la vacunación y el intervalo entre las dosis se determina con base en la edad del individuo al inicio de la serie de vacunación.

La vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate, no puede utilizarse en individuos de 5 años y mayores.

Intercambiabilidad

No se ha establecido la intercambiabilidad de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech con otras vacunas contra COVID-19 para completar la serie de vacunación primaria. Las personas que han recibido 1 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech deben recibir una segunda y tercera dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech para completar la serie de vacunación primaria.

Las personas pueden no estar protegidas hasta al menos 7 días después de su segunda dosis de la vacuna.

Para obtener más información sobre la eficacia, consulte la Sección 5.1.

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 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 mayores (consulte 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 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

En personas de 6 a menos de 12 meses de edad, se debe administrar la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech por vía intramuscular en la parte anterolateral del muslo. En personas de 1 año y mayores, se debe administrar la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech por vía intramuscular en la parte anterolateral del muslo o en el músculo deltoides.

No se debe inyectar la vacuna por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

Después de la dilución, los viales de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate, contienen 10 dosis de 0,2 mL de la vacuna.

Personas de 6 meses a <5 años

Se pueden utilizar jeringas y/o agujas de bajo volumen muerto para extraer 10 dosis de un solo vial. Si se utilizan jeringas y agujas estándar, es posible que no haya un volumen suficiente para extraer 10 dosis de un solo vial. Independientemente del tipo de jeringa y aguja:

- Cada dosis debe contener 0,2 mL de vacuna.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 mL, deseche el vial y el contenido.
- No combine el exceso de vacuna de varios viales.

Para obtener instrucciones sobre la manipulación, dilución y preparación de la dosis de la vacuna antes de su administración, consulte 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.



Recomendaciones generales

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.

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 disponibles, 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.

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

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.

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

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.

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 del uso de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no revelan efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto ni el desarrollo posnatal (consulte 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.

Lactancia

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

Fertilidad

Se desconoce si la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech afecta la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad de las hembras o la toxicidad para la reproducción (consulte 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 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 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 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 de participantes 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 al menos 5 meses después de completar la serie primaria. El perfil de seguridad general para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la serie primaria.

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 y un total de 22.021 participantes de 16 años o 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 reactogenicidad con una mayor edad.

El perfil de seguridad en 545 participantes que recibieron la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech, 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 (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; 1129 de placebo) tenían entre 12 y 15 años. De ellos, 1559 adolescentes (786 con la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 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), 2268 participantes (1518 vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 10 mcg; 750 placebo) fueron de 5 a <12 años. De ellos, 2158 (95,1%) (1444 vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 10 mcg y 714 placebo) participantes han recibido seguimiento durante al menos 2 meses después de la segunda dosis. 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 (>20%), mialgia y escalofríos (>10%).

Niños de 2 a 4 años - después de 3 dosis

En un análisis del Estudio 3 (Fase 2/3), 2750 personas (1835 vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg; 915 placebo) tenían de 2 a 4 años. Con base en los datos del período de seguimiento ciego, controlado con placebo, hasta la fecha de corte del 29 de abril de 2022, 886 individuos de 2 a 4 años que recibieron un curso primario de 3 dosis (606 vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg y 280 placebo) han recibido seguimiento con una mediana de 1,4 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños de 2 a 4 años, que recibieron cualquier serie de dosis primaria, incluyeron dolor en el lugar de la inyección y fatiga (>40%), enrojecimiento en el lugar de la inyección y fiebre (>10%).

Niños de 6 a 23 meses - después de 3 dosis

En un análisis del Estudio 3 (Fase 2/3), 1776 personas (1178 vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech 3 mcg; 598 placebo) tenían de 6 a 23 meses. Con base en los datos del período de seguimiento ciego, controlado con placebo, hasta la fecha de corte del 29 de abril de 2022, 570 individuos de 6 a 23 meses que recibieron un curso primario de 3 dosis (386 vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg y 184 placebo) han recibido seguimiento con una mediana de 1,3 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños de 6 a 23 meses que recibieron cualquier serie de dosis primaria incluyeron irritabilidad (>60%), disminución del apetito (>30%), sensibilidad en el lugar de la inyección (>20%), enrojecimiento en el lugar de la inyección y fiebre (>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, 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 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, recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech aproximadamente 6 meses (rango de 4,8 meses a 8,0 meses) después de recibir la Dosis 2. De estos, 301 participantes han



recibido seguimiento por ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech.

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 (5081 participantes) o placebo (5044 participantes) al menos 6 meses después de la segunda dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech. 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 estos, 1281 participantes (895 vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech; 386 placebo) han recibido seguimiento por ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech.

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 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 recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (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 recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (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 (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 ($>10\%$).

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 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 tiempo 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%).

Tabla 1. 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 0,9%) 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 2. Reacciones Adversas al Medicamento (Experiencia postautorización)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxia



Tabla 2. Reacciones Adversas al Medicamento (Experiencia postautorización)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
	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 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 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 3 presenta las características demográficas específicas en la población estudiada.

Tabla 3. Datos Demográficos (Población para el Criterio de Valoración Primario de la Eficacia)^a

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (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)
≥75 años	804 (4,4)	812 (4,4)
Raza		

Tabla 3. Datos Demográficos (Población para el Criterio de Valoración Primario de la Eficacia)^a

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (N = 18.242) n (%)	Placebo (N = 18.379) n (%)
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. Cantidad 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 moderado 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 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 4.

Tabla 4. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 a partir de 7 Días Después de la Dosis 2, por Subgrupo de Edad - 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 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 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 = Cantidad 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 de subgrupo de la eficacia de la vacuna, incluidas las características demográficas, se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis de Subgrupos de la Eficacia de la Vacuna - 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 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)
Ni hispana ni latina	5 1,596 (12.548)	109 1,608 (12.661)	95,4 (88,9; 98,5)

Tabla 5. Análisis de Subgrupos de la Eficacia de la Vacuna - 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 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)	
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 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 = Cantidad 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 reclutados 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 6.

Tabla 6. Eficacia de la Vacuna - Primera Aparición de COVID-19 A Partir de los 7 Días Después de la Dosis 2 - Por Subgrupo de Edad - 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 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)
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 N^a = 22.166 Casos n^{1b} Tiempo de Vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 22.320 Casos n^{1b} Tiempo de Vigilancia^c (n^{2d})	% 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 = Cantidad 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 (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 de subgrupo actualizados de la eficacia de la vacuna según las características demográficas se presentan en la Tabla 7 y la Tabla 8.

Tabla 7. 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 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 7. 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 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
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 7. 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 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; 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 = Cantidad 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 8. 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 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 aumentada; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado; pérdida nueva del gusto o del olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

Tabla 8. 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 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
-----------------	---	--	--

Se incluyeron casos confirmados en participantes de 12 a 15 años: 0 en el grupo de vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech; 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 = Cantidad 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 9.

Tabla 9. 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 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 severo causado por coronavirus 2; VE = eficacia de la vacuna.

Tabla 9. 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 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 = Cantidad 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 10 y en la Tabla 11.

Tabla 10. 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 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 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 10. 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 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 = Cantidad 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; 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 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 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 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 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)
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)

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 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 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
-----------------	---	--	--

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 = Cantidad 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; 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 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 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 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 12), 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 como en el de placebo.

Tabla 12. 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	Placebo	
	Casos n1^a	Casos n1^a	
	Tiempo de vigilancia (n2^b)	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	Casos con Placebo	
	n1^a	n1^a	
	Tiempo de vigilancia (n2^b)	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)];
- 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 = Cantidad de participantes que cumplen con la definición del criterio de valoración.

b. n2 = Cantidad 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 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 periodo 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 13.

Tabla 13. 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	Placebo N^a= 978 casos	% de Eficacia de la Vacuna

	N^a = 1005 casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	(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 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 = Cantidad 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 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 neutralizantes del SARS-CoV-2 a 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 14.

Tabla 14: 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 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 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.

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

b. n1 = Número de participantes que cumplen la definición de 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 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.
- 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 con base en el método de Clopper y Pearson ajustado por el tiempo de vigilancia.

Eficacia en niños de 5 a <12 años - después de 2 dosis

Se realizó un análisis descriptivo de eficacia del Estudio 3 en 1968 niños de 5 a <12 años sin evidencia de infección antes de los 7 días posteriores a la dosis 2. Este análisis evaluó los casos sintomáticos confirmados de COVID-19 acumulados hasta una fecha de corte de datos del 8 de octubre de 2021.

La Tabla 15 presenta las características demográficas específicas de los participantes que no tenían evidencia de infección previa con SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis.

Tabla 15: Características demográficas - Participantes sin evidencia de infección antes de los 7 días posteriores a la dosis 2 - Fase 2/3 - 5 a <12 años - Población de eficacia evaluable

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 10 mcg/dosis (N^a=1305) n^b (%)	Placebo (N^a=663) n^b (%)
Género		
Masculino	679 (52,0)	343 (51,7)
Femenino	626 (48,0)	320 (48,3)
Edad al momento de Vacunación		
Media (DE)	8,2 (1,93)	8,1 (1,98)
Mediana	8,0	8,0
Mín., máx.	(5; 11)	(5; 11)
Raza		
Blanca	1018 (78,0)	514 (77,5)
Negra o afroamericana	76 (5,8)	48 (7,2)
Indígena americano o nativo de Alaska	<1,0%	<1,0%

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 10 mcg/dosis (N^a=1305) n^b (%)	Placebo (N^a=663) n^b (%)
Asiática	86 (6,6)	46 (6,9)
Nativo de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico	<1,0%	<1,0%
Otra ^b	110 (8,4)	52 (7,8)
Etnia		
Hispana o latina	243 (18,6)	130 (19,6)
Ni hispana ni latina	1059 (81,1)	533 (80,4)
No informada	<1,0%	<1,0%
Comorbilidades^d		
Sí	262 (20,1)	133 (20,1)
No	1043 (79,9)	530 (79,9)

a N = Número de participantes en el grupo especificado de la población de eficacia evaluable sin evidencia de infección por SARS-CoV-2 antes de los 7 días posteriores a la dosis 2. Este valor es el denominador para los cálculos porcentuales. La población de eficacia evaluable incluyó a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las vacunas como aleatorizadas dentro de la ventana predefinida, sin otras desviaciones importantes del protocolo según lo determinado por el médico.

b. n = Número de participantes con la característica especificada.

c. Incluye multirracial y no reportado.

d. Número de participantes que tienen 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de enfermedad grave por COVID-19: definida como participantes que tenían al menos 1 de las comorbilidades preespecificadas según MMWR 69(32);1.081-1.088 y/u obesidad (IMC \geq percentil 95)

Los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna en niños de 5 a <12 años sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 se presentan en la Tabla 16. Ninguno de los casos acumulados cumplió con los criterios para COVID-19 grave o síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C). No se observaron casos de COVID-19 ni en el grupo de vacuna ni en el grupo de placebo en participantes con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2.

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 antes de los 7 días posteriores a la dosis 2: fase 2/3 - niños de 5 a <12 años - Población de eficacia evaluable

Primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días posteriores a la dosis 2 en niños de 5 a <12 años sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2*			
	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 10 mcg/dosis N^a=1305 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna(IC del 95%)
Niños 5 a <12 años	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

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).

* 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 tuvieron NAAT (hisopado nasal) negativa en cualquier visita no programada antes de los 7 días posteriores a la inclusión de la dosis 2 en el análisis.

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

b. n1 = Número de participantes que cumplen la definición de punto final.

c. 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.

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

Immunogenicidad en niños de 5 a <12 años - después de 2 dosis

El Estudio 3 es un estudio Fase 1/2/3 compuesto por una porción de búsqueda de dosis de la vacuna abierta (Fase 1) y una porción de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, salina, controlada con placebo y observador ciego (Fase 2/3) que ha incluido a los participantes de 5 a <12 años.

En el Estudio 3, un análisis de títulos neutralizantes del 50% de SARS-CoV-2 (NT50) 1 mes después de la Dosis 2 en un subgrupo de participantes seleccionados al azar demostró eficacia mediante inmunopuente de respuestas inmunes comparando niños de 5 a <12 años en la fase 2/3 del Estudio 3 con participantes de 16 a 25 años en la fase 2/3 del Estudio 2 que no presentaban evidencia serológica o virológica de infección por el SARS-CoV-2 pasada hasta 1 mes después de la Dosis 2, cumpliendo los criterios de inmunopuente especificados previamente tanto para la GMR como para la diferencia de serorrespuesta, con la serorrespuesta definida como alcanzar al menos un aumento de hasta 4 veces en el SARS-CoV-2 NT50 con respecto al valor basal (antes de la Dosis 1).

La relación entre el SARS-CoV-2 NT50 en niños de 5 a <12 años y el de adultos jóvenes de 16 a 25 años fue de 1,04 (IC bilateral 95%: 0,93, 1,18), según se presenta en la Tabla 17.

Tabla 17: Resumen de la Relación Media Geométrica para el Título de Neutralización del 50% - Comparación de Niños de 5 a <12 años (Estudio 3) con Participantes de 16 a 25 Años (Estudio 2) - Participantes Sin* Evidencia de Infección hasta 1 Mes Después de la Dosis 2 - Dosis 2 Población de Inmunogenicidad Evaluable

		Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech		5 a <12 Años/16 a 25 Años	
		10 mcg/dosis 5 a <12 Años n ^a =264	30 mcg/dosis De 16 a 25 Años n ^a =253		
Ensayo	Punto de Tiempo ^b	GMT ^c (95% IC ^c)	GMT ^c (95% IC ^c)	GMR ^d (95% IC ^d)	Objetivo de inmunopuente cumplido ^e (S/N)
Ensayo de neutralización SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^f	1 mes después de la Dosis 2	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S

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

* Participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre posterior a la dosis 2) de infecciones pasadas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y 1 mes después de la dosis 2, SARS-CoV-2 no detectado por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2, y NAAT negativa (hisopado nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre posterior a la dosis 2) y no se incluyó en el análisis ningún historial médico de COVID-19.

- n = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto de dosis/muestreo dado.
- Calendario especificado por el protocolo para la toma de muestras de sangre.
- Se calcularon GMTs e ICs bilaterales del 95% exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los ICs correspondientes (basados en la distribución t Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se fijaron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Se calcularon los GMR y los ICs bilateral del 95% exponenciando la diferencia media de los logaritmos de los títulos (grupo 1[5 a <12 años] - grupo 2 [de 16 a 25 años]) y el IC correspondiente (basado en la distribución de la t de Student).
- La inmunopuente se declara 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 $\geq 0,8$.
- El SARS-CoV-2 NT50 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus 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 las monocapas de células Vero. La muestra NT50 se define como la dilución sérica recíproca en la que se neutraliza el 50% del virus.

Entre los participantes sin evidencia previa de infección por el SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la Dosis 2, el 99,2% de los niños de 5 a <12 años y el 99,2% de los participantes de 16 a 25 años tuvieron una serorrespuesta desde antes de la vacunación hasta 1 mes después de la Dosis 2. La diferencia en las proporciones de los participantes que tuvieron respuesta entre los 2 grupos etarios (niños - adultos jóvenes) fue del 0,0% (IC bilateral 95%: -2,0%; 2,2%), tal como se presenta en la Tabla 18.

Tabla 18: Diferencia en Porcentajes de Participantes con Serorrespuesta - Participantes sin* Evidencia de Infección Hasta 1 mes Después de la Dosis 2 – Subgrupo Inmunopuente - Fase 2/3 - Comparación de 5 a <12 años para el Estudio 2 Fase 2/3 16 a 25 años - Población de Inmunogenicidad Evaluable

		Vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19		5 a <12 Años / 16 a 25 Años	
		Estudio 3 10 mcg/dosis De 5 a <12 Años N ^a =264	Estudio 2 30 mcg/dosis De 16 a 25 Años N ^a =253		
Ensayo	Punto de tiempo	n ^c (%) (95% IC ^d)	n ^c (%) (95% IC ^d)	Diferencia % ^e (95% IC ^f)	Objetivo de inmunopuente para reuniones ^g (S/N)
Ensayo de neutralización SARS-CoV-2 - NT50 (título) ^h	1 mes después de la Dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	S

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

Nota: La serorrespuesta se define como la obtención de un incremento ≥ 4 veces respecto al valor basal (antes de la Dosis 1). Si la medición basal está por debajo del LLOQ, se considera que una serorrespuesta a la prueba postvacunación $\geq 4 \times$ LLOQ

* Participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de la muestra de sangre de la dosis 2) de infecciones pasadas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la visita 1 y 1 mes después de la dosis 2, SARS-CoV-2 no detectados por la NAAT [hisopado nasal] en las visitas 1 y 2, y NAAT negativas (hisopado nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma de sangre de la dosis 2) y no se incluyó en el análisis ningún historial médico de COVID-19.

- N = Número de participantes con resultados de ensayos válidos y determinados, tanto antes de la vacunación como al mes después de la dosis 2. Estos valores son los denominadores de los cálculos porcentuales.
- Calendario especificado por el protocolo para la toma de muestras de sangre.
- n = Número de participantes con serorrespuesta para el ensayo dado en el punto temporal de dosis/muestreo dado.
- IC exactamente bilateral basado en el método Clopper y Pearson.
- Diferencia en proporciones, expresada como porcentaje (grupo 1 [5 a <12 años] - grupo 2 [de 16 a 25 años]).
- IC bilateral, basado en el método Miettinen y Nurminen para la diferencia de proporciones, expresada como porcentaje.
- Se declara inmunopuente si el límite inferior del IC bilateral del 95% para la diferencia de proporciones es superior al -10,0%.
- El SARS-CoV-2 NT50 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus 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 las monocapas de células Vero. La muestra NT50 se define como la dilución sérica recíproca en la que se neutraliza el 50% del virus.

Eficacia e inmunogenicidad en individuos de 6 meses a <5 años - Curso primario de 3 dosis

Se realizó un análisis de eficacia descriptivo en toda la población combinada de participantes de 6 meses a <5 años en base a casos confirmados entre 992 participantes en el grupo con vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech y 464 participantes en el grupo con placebo que recibió las 3 dosis de la intervención del estudio durante el período de seguimiento ciego. La eficacia de la vacuna observada a partir de al menos 7 días después de la Dosis 3 hasta la fecha de corte (29 de abril de 2022) fue del 80,3% (IC del 95% bilateral: 13,9; 96,7) con base en 3 casos en el grupo con vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech y 7 casos en el grupo con placebo, ajustado para los tiempos de vigilancia (teniendo en cuenta la proporción de aleatorización de 2:1).

Niños de 2 a 4 años - después de 3 dosis

Se realizó un análisis de eficacia descriptivo del Estudio 3 en participantes de 2 a 4 años. Este análisis evaluó los casos sintomáticos y confirmados de COVID-19 acumulados hasta una fecha de corte de datos del 29 de abril de 2022.

La Tabla 19 presenta las características demográficas específicas en participantes de 2 a 4 años que recibieron 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (3 mcg ARNmod) o placebo.

Tabla 19: Características Demográficas – Fase 2/3 – Participantes de 2 a 4 Años – Población de Eficacia Disponible de la Dosis 3

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg/Dosis (N^a = 606) n^b (%)	Placebo (N^a = 280) n^b (%)
Sexo		
Masculino	290 (47,9)	124 (44,3)
Femenino	316 (52,1)	156 (55,7)
Edad al momento de la vacunación (años)		
Media (DE)	2,9 (0,77)	2,9 (0,75)
Mediana	3,0	3,0
Mín., Máx.	(2, 4)	(2, 4)
Raza		
Blanca	455 (75,1)	219 (78,2)
Negra o afroamericana	29 (4,8)	13 (4,6)
Indígena americano o nativo de Alaska	0	2 (0,7)
Asiática	64 (10,6)	26 (9,3)
Nativo de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico	1 (0,2)	0
Otra ^c	57 (9,4)	20 (7,1)
Etnia		
Hispana o latina	77 (12,7)	36 (12,9)
No hispana ni latina	528 (87,1)	244 (87,1)

No informada	1 (0,2)	0
Comorbilidades^d		
Sí	71 (11,7)	42 (15,0)
No	535 (88,3)	238 (85,0)

Abreviaturas: IMC = masa corporal, DE = desviación estándar.

- N = Número de participantes en el grupo especificado de la población de eficacia disponible de la Dosis 3. Este valor es el denominador para los cálculos porcentuales. La población de eficacia disponible de la Dosis 3 incluyó a todos los participantes aleatorizados que recibieron 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (3 mcg ARNmod) o placebo.
- n = Número de participantes con la característica especificada.
- Incluye multirracial y no informada.
- Cantidad de participantes que tuvieron 1 o más comorbilidades que aumentaron el riesgo de enfermedad de COVID-19 severa: definida como participantes que tuvieron al menos 1 de las comorbilidades previamente especificadas, con base en el Morbidity and Mortality Weekly Report 69(32);1081-1088 y/u obesidad (IMC \geq percentil 95).

Los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna después de la Dosis 3 en participantes de 2 a 4 años de edad se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20: Eficacia de la Vacuna – Primera Ocurrencia de COVID-19 7 Días después de la Dosis 3 – Fase 2/3 – Participantes de 2 a 4 años – Población de Eficacia Disponible de la Dosis 3 (Período de Seguimiento Ciego)

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg/dosis N^a = 606 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a = 208 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Eficacia de la vacuna (%) (IC del 95%^e)
Primera ocurrencia de COVID-19 desde 7 días después de la Dosis 3	2 0,056 (481)	5 0,025 (209)	82,3 (-8,0; 98,3)

Abreviatura: VE = eficacia de la vacuna.

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; incapacidad de comer/alimentación deficiente).

- 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 dosis 3 hasta el final del período de vigilancia.
- n² = Cantidad de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- El intervalo de confianza (IC) del 95% bilateral para la VE se obtiene con base en el método de Clopper y Pearson ajustado por el tiempo de vigilancia.

Se realizó una evaluación adicional de la eficacia de la vacuna para casos confirmados al menos 7 días después de la Dosis 2 y antes de la Dosis 3. En la población de eficacia evaluable, en participantes sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2 antes o durante el régimen de



vacunación, la eficacia observada de la vacuna al menos 7 días después de la Dosis 2 y antes de la Dosis 3 fue de 35,9% (IC del 95% bilateral: 11,0%; 53,7%). La eficacia de la vacuna en participantes con o sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2 antes o durante el régimen de vacunación fue similar.

El análisis de casos de COVID-19 que excluyeron a aquellos con coinfecciones con otros patógenos respiratorios no afectó de forma significativa la eficacia estimada de la vacuna en esta población.

Los criterios de COVID-19 severa (según se describe en el protocolo, con base en la definición de la FDA y modificada para niños) se cumplieron en 7 casos (6 vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech y 1 placebo) entre los participantes de 2 a 4 años, de los cuales 5 de los 6 casos en el grupo con vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech cumplieron con un único criterio de aumento de la frecuencia cardíaca o respiratoria y 1 caso en el grupo con placebo cumplió un único criterio de saturación de oxígeno periférica disminuida (88% en aire ambiente). Ninguno de los casos acumulados cumplió con los criterios de síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).

Se realizaron análisis de inmunogenicidad en el subgrupo de inmunopuente de 143 participantes del Estudio 3 de 2 a 4 años sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 3 con base en la fecha de corte de datos de 29 de abril de 2022.

La Tabla 21 presenta características demográficas específicas en la población de inmunogenicidad evaluable estudiada.

Tabla 21: Características Demográficas – Subgrupo de Inmunopuente – Participantes de 2 a 4 Años (Estudio 3) y Participantes de 16 a 25 Años (Estudio 2) – Sin Evidencia de Infección – Población de Inmunogenicidad Evaluable

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg/dosis 2 a 4 años (N^a = 143) n^b (%)	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 30 mcg/dosis 16 a 25 años (N^a = 170) n^b (%)
Sexo		
Masculino	63 (44,1)	79 (46,5)
Femenino	80 (55,9)	91 (53,5)
Edad al momento de la vacunación (años)		
Media (DE)	2,7 (0,76)	21,2 (2,95)
Mediana	3,0	2,0
Mín., Máx.	(2, 4)	(16, 25)
Raza		
Blanca	99 (69,2)	130 (76,5)
Negra o afroamericana	8 (5,6)	15 (8,8)
Indígena americano o nativo de Alaska	0	3 (1,8)
Asiática	16 (11,2)	13 (7,6)

Nativo de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico	0	1 (0,6)
Otra ^c	20 (14,0)	8 (4,7)
Etnia		
Hispana o latina	16 (11,2)	51 (30,0)
No hispana ni latina	126 (88,1)	119 (70,0)
No informada	1 (0,7)	0

Nota: En este análisis se incluyó a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de la muestra de sangre de la Dosis 2) de infecciones previas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos antes de la Dosis 1 y 1 mes después de la Dosis 2, SARS-CoV-2 no detectado por NAAT [hisopado nasal] antes de la Dosis 1 y de la Dosis 2 y NAAT negativa [hisopado nasal] en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma la muestra de sangre de la Dosis 2) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

- N = Número de participantes en el grupo especificado o la muestra total. Este valor es el denominador para los cálculos porcentuales.
- n = Número de participantes con la característica especificada.
- Incluye multirracial y no informada.

Se compararon títulos de anticuerpos neutralizantes del 50% (NT50) del SARS-CoV-2 entre un subgrupo de inmunogenicidad de participantes de la Fase 2/3 de 2 a 4 años del Estudio 3 a 1 mes después del curso primario de 3 dosis y un subgrupo de selección aleatoria de participantes del Estudio 2 (Fase 2/3) de 16 a 25 años a 1 mes después del curso primario de 2 dosis, utilizando un ensayo de microneutralización contra la cepa de referencias (USA_WA1/2020). Los análisis de inmunopuente primario compararon los títulos de la media geométrica (utilizando GMR) y la serorrespuesta (definida como alcanzar un aumento de al menos 4 veces en NT50 de SARS-CoV-2 con respecto a la titulación antes de la Dosis 1) en la población de inmunogenicidad evaluable de participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la Dosis 3 en participantes de 2 a 4 años y hasta 1 mes después de la Dosis 2 en los participantes de 16 a 25 años. Tanto la GMR como la diferencia de serorrespuesta cumplieron con los criterios de inmunopuente previamente especificados (Tabla 22 y Tabla 23, respectivamente).

Tabla 22: GMT de SARS-CoV-2 (NT50) a 1 Mes después del Curso de Vacunación – Subgrupo de Inmunopuente – Participantes de 2 a 4 Años (Estudio 3) 1 Mes después de la Dosis 3 y Participantes de 16 a 25 Años (Estudio 2) 1 Mes después de la Dosis 2 – Sin Evidencia de Infección por SARS-CoV-2 – Población de Inmunogenicidad Evaluable

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech		GMR (IC del 95%) (2 a 4 años/16 a 25 años) ^{c,d}
	3 mcg/dosis 2 a 4 años (1 mes después de la Dosis 3) n ^a = 143	30 mcg/dosis 16 a 25 años (1 mes después de la Dosis 2) n ^a = 170	
Ensayo	GMT^b (IC del 95%^b)	GMT^b (IC del 95%^b)	
Ensayo de neutralización de	1535,2 (1388,2; 1697,8)	1180,0 (1066,6; 1305,4)	1,30 (1,13; 1,50)

SARS-CoV-2 – NT50 (título) ^e			
---	--	--	--

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

Nota: En este análisis se incluyó a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de la muestra de sangre de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la toma de la muestra de sangre de la Dosis 3 [Estudio 3]) de infección previa por SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la Dosis 1, Dosis 3 [Estudio 3] y 1 mes después de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la Dosis 3 [Estudio 3], SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopado nasal] en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma de la muestra de sangre de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la toma de la muestra de sangre de la Dosis 3 [Estudio 3]) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

- n = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto de dosis/muestreo dado.
- Se calcularon GMT e IC del 95% bilaterales 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 fijaron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Se calcularon GMR e IC del 95% bilaterales exponenciando la diferencia media de los logaritmos de los títulos (2 a 4 años menos 16 a 25 años) y el IC correspondiente (basado en la distribución t de Student).
- Se declara inmunopuente si el límite inferior del IC del 95% bilateral para la proporción GMR es mayor que 0,67 y la estimación puntual de la GMR es $\geq 0,8$.
- El SARS-CoV-2 NT50 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus 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 las monocapas de células Vero. La muestra NT50 se define como la dilución sérica recíproca en la que se neutraliza el 50% del virus.

Tabla 23: Diferencia en Porcentajes de Participantes con Serorrespuesta a 1 Mes después del Curso de Vacunación – Subgrupo de Inmunopuente – Participantes de 2 a 4 años (Estudio 3) 1 Mes después de la Dosis 3 y Participantes de 16 a 25 Años de Edad (Estudio 2) 1 Mes después de la Dosis 2 sin Evidencia de Infección – Población de Inmunogenicidad Evaluable

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech		Diferencia en % de las tasas de serorrespuesta ^d (IC del 95% ^e) (2 a 4 años menos 16 a 25 años) ^f
	3 mcg/dosis 2 a 4 años (1 mes después de la Dosis 3) N ^a = 141	30 mcg/dosis 16 a 25 años (1 mes después de la Dosis 2) N ^a = 170	
Ensayo	n ^b (%) (IC del 95% ^c)	n ^b (%) (IC del 95% ^c)	
Ensayo de neutralización de SARS-CoV-2 – NT50 (título) ^g	141 (100,0) (97,4; 100,0)	168 (98,8) (95,8; 99,9)	1,2 (–1,5; 4,2)

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

Nota: La serorrespuesta se define como la obtención de un incremento ≥ 4 veces respecto al valor basal (antes de la Dosis 1). Si la medición basal está por debajo del LLOQ, se considera que una serorrespuesta a la prueba postvacunación es $\geq 4 \times \text{LLOQ}$.

Nota: Los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 3

[Estudio 3]) de infección previa por SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos antes de la Dosis 1, antes de la Dosis 3 [Estudio 3] y 1 mes después de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la Dosis 3 [Estudio 3], SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopado nasal] en las visitas de estudio antes de la Dosis 1, antes de la Dosis 2 y antes de la Dosis 3 [Estudio 3] y NAAT negativa [hisopado nasal] en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 3 [Estudio 3]) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19 se incluyeron en el análisis.

- a. N = Número de participantes con resultados de ensayos válidos y determinados, tanto antes de la vacunación como a 1 mes después de la Dosis 2. Estos valores son los denominadores de los cálculos porcentuales.
- b. n = Número de participantes con serorrespuesta para el ensayo dado en el punto temporal de dosis/muestreo dado.
- c. IC bilateral exacto basado en el método Clopper y Pearson.
- d. Diferencia en proporciones, expresada como porcentaje (2 a 4 años menos 16 a 25 años).
- e. IC bilateral, basado en el método Miettinen y Nurminen para la diferencia de proporciones, expresado como porcentaje.
- f. Se declara inmunopuente si el límite inferior del IC del 95% bilateral para la diferencia de proporciones es superior al -10,0%, siempre y cuando los criterios de inmunopuente basados en la GMR se hayan cumplido.
- g. El SARS-CoV-2 NT50 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus 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 las monocapas de células Vero. La muestra NT50 se define como la dilución sérica recíproca en la que se neutraliza el 50% del virus.

Utilizando un ensayo de neutralización por reducción del foco de fluorescencia no validado contra la variante Ómicron del SARS-CoV-2 (BA.1), el GMT del NT50 a 1 mes después de la Dosis 3 en un subgrupo de 34 participantes del estudio sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 (82,5 [IC del 95% bilateral: 55,4; 122,9]) se aumentó en comparación al GMT del NT50 antes de la Dosis 3 (14,0 [IC del 95% bilateral: 10,6; 18,5]).

Se realizó un análisis de inmunogenicidad descriptivo adicional para participantes de 2 a 4 años que recibieron un curso de 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en el Estudio 3 (Fase 2/3), comparados con un subgrupo de participantes de 18 a 50 años en la Fase 3 del Estudio C4591017 que recibieron un curso primario de 2 dosis seguido por una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech de 30 mcg. El grupo comparador (participantes de 18 a 50 años) en este análisis tuvo un intervalo similar entre la Dosis 2 y la Dosis 3 de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (mediana de 13,0 semanas) que los participantes de 2 a 4 años (mediana de 10,6 semanas). Entre 34 participantes de 2 a 4 años sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 que recibieron 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg, los GMT neutralizantes fueron 114,3 a 1 mes después de la Dosis 3. Entre 27 participantes de 18 a 50 años sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 que recibieron 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 30 mcg, los GMT neutralizantes de Ómicron fueron 164,2 a 1 mes posterior a la Dosis 3.

Niños de 6 a 23 meses - después de 3 dosis

Se realizó un análisis de eficacia descriptivo del Estudio 3 en participantes de 6 a 23 meses. Este análisis evaluó casos sintomáticos confirmados de COVID-19 reunidos hasta una fecha de corte de datos del 29 de abril del 2022.

La tabla 24 presenta las características demográficas específicas en los participantes de 6 a 23 meses que recibieron 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (3 mcg, ARNmod) o placebo.

Tabla 24: Características Demográficas – Fase 2/3 – Participantes de 6 a 23 Meses – Población de Eficacia Disponible de la Dosis 3

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg/dosis (N^a = 386) n^b (%)	Placebo (N^a = 184) n^b (%)
Sexo		
Masculino	189 (49,0)	79 (42,9)
Femenino	197 (51,0)	105 (57,1)
Edad al momento de la vacunación (meses)		
Media (DE)	15,4 (4,92)	15,2 (5,14)
Mediana	16,0	15,5
Mín., Máx.	(6; 23)	(6; 23)
Raza		
Blanca	290 (75,1)	136 (73,9)
Negra o afroamericana	10 (2,6)	11 (6,0)
Indígena americano o nativo de Alaska	1 (0,3)	0
Asiática	42 (10,9)	17 (9,2)
Otra ^c	43 (11,1)	20 (10,9)
Etnia		
Hispana o latina	40 (10,4)	13 (7,1)
No hispana ni latina	344 (89,1)	169 (91,8)
No informada	2 (0,5)	2 (1,1)
Comorbilidades^d		
Sí	17 (4,4)	9 (4,9)
No	369 (95,6)	175 (95,1)

Abreviatura: DE = desviación estándar

- N = Número de participantes en el grupo especificado de la población de eficacia disponible de la Dosis 3. Este valor es el denominador para los cálculos porcentuales. La población de eficacia disponible de la Dosis 3 incluyó a todos los participantes aleatorizados que recibieron 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (3 mcg ARNmod) o placebo.
- n = Número de participantes con la característica especificada.
- Incluye multirracial y no informada.
- Cantidad de participantes que tuvieron 1 o más comorbilidades que aumentaron el riesgo de enfermedad de COVID-19 severa: definida como participantes que tuvieron al menos 1 de las comorbilidades previamente especificadas, con base en el Morbidity and Mortality Weekly Report 69(32);1081-1088.

Los resultados descriptivos de la eficacia de la vacuna después de la Dosis 3 en participantes de 6 a 23 meses se presentan en la Tabla 25.

Tabla 25: Eficacia de la Vacuna – Primera Ocurrencia de COVID-19 desde 7 Días después de la Dosis 3 – Fase 2/3 – Participantes de 6 a 23 Meses – Población de Eficacia Disponibles de la Dosis 3 (Período de Seguimiento Ciego)

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg/dosis N^a = 386 Casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a = 184 Casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Eficacia de la vacuna (%) (IC del 95%^e)
Primera ocurrencia de COVID-19 desde 7 días después de la Dosis 3	1 0,030 (277)	2 0,015 (139)	75,5 (-370,1; 99,6)

Abreviatura: VE = eficacia de la vacuna.

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 aumento de la tos; disnea nueva o aumentada; escalofríos; dolor muscular nuevo o aumentado; nueva pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea, vómitos; incapacidad de comer/alimentación deficiente).

- 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 dosis 3 hasta el final del período de vigilancia.
- n2 = Cantidad de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- El intervalo de confianza (IC) del 95% bilateral para la VE se obtiene con base en el método de Clopper y Pearson ajustado por el tiempo de vigilancia.

Se realizó una evaluación adicional de la eficacia de la vacuna para casos confirmados al menos 7 días después de la Dosis 2 y antes de la Dosis 3. En la población de eficacia evaluable, en participantes sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2 antes o durante el régimen de vacunación, la eficacia observada de la vacuna al menos 7 días después de la Dosis 2 y antes de la Dosis 3 fue de 16,1% (IC del 95% bilateral: -24,9%; 43,1%). La eficacia de la vacuna en participantes con o sin evidencia previa de infección por SARS-CoV-2 antes o durante el régimen de vacunación fue similar.

El análisis de casos de COVID-19 que excluyeron a aquellos con coinfecciones con otros patógenos respiratorios no afectó de forma significativa la eficacia estimada de la vacuna en esta población.

Un participante en el grupo de placebo tuvo COVID-19 confirmada que cumplió con un único criterio de caso severo descrito en el protocolo (aumento de la frecuencia cardíaca [172 lpm]). Ninguno de los casos acumulados cumplió con los criterios del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).

Se realizaron análisis de inmunogenicidad en el subgrupo de inmunopuente de 82 participantes del Estudio 3 de 6 a 23 meses sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 3 con base en la fecha de corte de datos del 29 de abril de 2022.

La Tabla 26 presenta las características demográficas específicas en la población de inmunogenicidad evaluable estudiada.

Tabla 26: Características Demográficas – Subgrupo de Inmunopuente – Participantes de 6 a 23 Meses (Estudio 3) y Participantes de 16 a 25 Años (Estudio 2) – Sin Evidencia de Infección – Población de Inmunogenicidad Evaluable

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg/dosis 6 a 23 años (N^a = 82) n^b (%)	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 30 mcg/dosis 16 a 25 años (N^a = 170) n^b (%)
Sexo		
Masculino	51 (62,2)	79 (46,5)
Femenino	31 (37,8)	91 (53,5)
Edad al momento de la vacunación (años)		
Media (DE)	15,7 (4,84)	21,2 (2,95)
Mediana	16,0	2,0
Mín., Máx.	(6, 23)	(16, 25)
Raza		
Blanca	59 (72,0)	130 (76,5)
Negra o afroamericana	1 (1,2)	15 (8,8)
Indígena americano o nativo de Alaska	1 (1,2)	3 (1,8)
Asiática	11 (13,4)	13 (7,6)
Nativo de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico	0	1 (0,6)
Otra ^c	10 (12,2)	8 (4,7)
Etnia		
Hispana o latina	13 (15,8)	51 (30,0)
No hispana ni latina	69 (84,1)	119 (70,0)

Nota: En este análisis se incluyó a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de la muestra de sangre de la Dosis 2) de infecciones previas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos antes de la Dosis 1 y 1 mes después de la Dosis 2, SARS-CoV-2 no detectado por NAAT [hisopado nasal] antes de la Dosis 1 y de la Dosis 2 y NAAT negativa [hisopado nasal] en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 2) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

- N = Número de participantes en el grupo especificado o la muestra total. Este valor es el denominador para los cálculos porcentuales.
- n = Número de participantes con la característica especificada.
- Incluye multirracial y no informada.

Se compararon títulos de anticuerpos neutralizantes del 50% (NT50) del SARS-CoV-2 1 mes después del curso de la vacunación entre un subgrupo de inmunogenicidad de participantes de la Fase 2/3 de 6 a 23 meses del Estudio 3 y un subgrupo de selección aleatoria de participantes del Estudio 2 (Fase 2/3) de 16 a 25 años, utilizando un ensayo de microneutralización contra la cepa



de referencia (USA_WA1/2020). Los análisis de inmunopuente primario compararon los títulos de la media geométrica (utilizando una GMR) y la serorrespuesta (definida como alcanzar un aumento de al menos 4 veces en NT50 de SARS-CoV-2 respecto antes de la Dosis 1) en la población de inmunogenicidad evaluable de participantes sin evidencia de infección pasada por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la Dosis 3 en participantes de 6 a 23 meses y hasta 1 mes después de la Dosis 2 en participantes de 16 a 25 años de edad. Tanto la GMR como la diferencia de serorrespuesta cumplieron con los criterios de inmunopuente previamente especificados (Tabla 27 y Tabla 28, respectivamente).

Tabla 27: GMT de SARS-CoV-2 (NT50) a 1 Mes después del Curso de Vacunación – Subgrupo de Inmunopuente – Participantes de 6 a 23 Meses (Estudio 3) 1 Mes después de la Dosis 3 y Participantes de 16 a 25 Años (Estudio 2) 1 Mes después de la Dosis 2 – Sin Evidencia de SARS-CoV-2 – Población de Inmunogenicidad Evaluable

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech		GMR (IC del 95%) (6 a 23 meses/16 a 25 años) ^{c,d}
	3 mcg/dosis 6 a 23 meses (1 mes después de la Dosis 3) n ^a = 82	30 mcg/dosis 16 a 25 años (1 mes después de la Dosis 2) n ^a = 170	
Ensayo	GMT ^b (IC del 95% ^b)	GMT ^b (IC del 95% ^b)	
Ensayo de neutralización de SARS-CoV-2 – NT50 (título) ^e	1406,5 (1211,3; 1633,1)	1180,0 (1066,6; 1305,4)	1,19 (1,00; 1,42)

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMR = proporción de la media geométrica; GMT = título medio geométrico; LLOQ = límite inferior de cuantificación; NAAT = prueba de amplificación del ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus 2
 Nota: en este análisis se incluyó a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 3 [Estudio 3]) de infección previa por SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos en la Dosis 1, Dosis 3 [Estudio 3] y 1 mes después de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la Dosis 3 [Estudio 3], SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopado nasal] en las visitas del estudio de la Dosis 1, Dosis 2 y Dosis 3 [Estudio 3] y NAAT negativa [hisopado nasal] en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 3 [Estudio 3]) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

- n = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto de dosis/muestreo dado.
- Se calcularon GMT e IC del 95% bilaterales 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 fijaron en $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Se calcularon GMR e IC del 95% bilaterales exponenciando la diferencia media de los logaritmos de los títulos (6 a 23 meses menos 16 a 25 años) y el IC correspondiente (basado en la distribución t de Student).
- Se declara inmunopuente si el límite inferior del IC del 95% bilateral para la proporción GMR es mayor que 0,67 y la estimación puntual de la GMR es $\geq 0,8$.
- El SARS-CoV-2 NT50 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus 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 las monocapas de células Vero. La muestra NT50 se define como la dilución sérica recíproca en la que se neutraliza el 50% del virus.

Tabla 28: Diferencia en Porcentajes de Participantes con Serorrespuesta a 1 Mes después del Curso de Vacunación – Subgrupo de Inmunopuente – Participantes de 6 a 23 Meses (Estudio 3) 1 Mes después de la Dosis 3 y Participantes de 16 a 25 Años (Estudio 2) a 1 Mes después de la Dosis 2 sin Evidencia de Infección – Población de Inmunogenicidad Evaluable

	Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech		Diferencia en % de las tasas de serorrespuesta ^d (IC del 95% ^e) (6 a 23 meses menos 16 a 25 años) ^f
	3 mcg/dosis 6 a 23 meses (1 mes después de la Dosis 3) N ^a = 80	30 mcg/dosis 16 a 25 años (1 mes después de la Dosis 2) N ^a = 170	
Ensayo	n ^b (%) (IC del 95% ^c)	n ^b (%) (IC del 95% ^c)	
Ensayo de neutralización de SARS-CoV-2 – NT50 (título) ^g	80 (100,0) (95,5; 100,0)	168 (98,8) (95,8; 99,9)	1,2 (-3,4; 4,2)

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

Nota: La serorrespuesta se define como la obtención de un incremento ≥ 4 veces respecto al valor basal (antes de la Dosis 1). Si la medición basal está por debajo del LLOQ, se considera que una serorrespuesta a la prueba postvacunación es $\geq 4 \times$ LLOQ.

Nota: En el análisis se incluyó a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 3 [Estudio 3]) de infección pasada por SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpos de unión N [suero] negativos previo la Dosis 1, en la Dosis 3 [Estudio 3] y 1 mes después de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la Dosis 3 [Estudio 3], SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopado nasal] en las visitas de estudio previo a la Dosis 1, previo a la Dosis 2 y previo a la Dosis 3 [Estudio 3] y NAAT negativa [hisopado nasal] en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 2 [Estudio 2] o 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la Dosis 3 [Estudio 3]) y que no tenían antecedentes médicos de COVID-19.

- N = Número de participantes con resultados de ensayos válidos y determinados, tanto antes de la vacunación como a 1 mes después de la Dosis 2. Estos valores son los denominadores de los cálculos porcentuales.
- n = Número de participantes con serorrespuesta para el ensayo dado en el punto temporal de dosis/muestreo dado.
- IC bilateral exacto basado en el método Clopper y Pearson.
- Diferencia en proporciones, expresada como porcentaje (6 a 23 meses menos 16 a 25 años).
- IC bilateral, basado en el método Miettinen y Nurminen para la diferencia de proporciones, expresado como porcentaje.
- Se declara inmunopuente si el límite inferior del IC bilateral del 95% para la diferencia de proporciones es superior al -10,0%, siempre y cuando los criterios de inmunopuente basados en la GMR se hayan cumplido.
- El SARS-CoV-2 NT50 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus 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 las monocapas de células Vero. La muestra NT50 se define como la dilución sérica recíproca en la que se neutraliza el 50% del virus.



Utilizando un ensayo de neutralización por reducción del foco de fluorescencia no validado contra la variante Ómicron del SARS-CoV-2 (BA.1), el GMT del NT50 a 1 mes después de la Dosis 3 en un subgrupo de 32 participantes del estudio sin evidencia de infección pasada por SARS-CoV-2 (127,5 [IC del 95% bilateral: 90,2; 180,1]) se aumentó en comparación al GMT del NT50 antes de la Dosis 3 (16,3 [IC del 95% bilateral: 12,8; 20,8]).

Se realizó un análisis de inmunogenicidad descriptivo adicional para participantes de 6 a 23 meses que recibieron un curso de 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech en el Estudio 3 (Fase 2/3), comparados con un subgrupo de participantes de 18 a 50 años en la Fase 3 del Estudio C4591017 que recibieron un curso primario de 2 dosis seguido por una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 30 mcg. El grupo comparador (participantes de 18 a 50 años) en este análisis tuvo un intervalo similar entre la Dosis 2 y la Dosis 3 de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (mediana de 13,0 semanas) que los participantes de 6 a 23 meses (mediana de 12,9 semanas). Entre 32 participantes de 6 a 23 meses sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 que recibieron 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 3 mcg, los GMT neutralizantes de Ómicron fueron 128,8 a 1 mes después de la Dosis 3. Entre 27 participantes de 18 a 50 años sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 que recibieron 3 dosis de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 30 mcg, los GMTs neutralizantes de Ómicron fueron 164,2 a 1 mes posterior a la Dosis 3.

Inmunogenicidad 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 se demostró mediante la evaluación de las respuestas inmunitarias de ausencia de 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 29 y Tabla 30).

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 ausencia de 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 98,0% 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 29: 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 Evaluable de Inmunogenicidad de la Dosis de Refuerzo

Ensayo	n ^a	Punto Temporal de Muestreo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech		1 mes después de la dosis de refuerzo- 1 mes después de la dosis 2	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		
		GMT ^b (IC del 95% ^b)	GMT ^b (IC del 95% ^b)		
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 medio geométrico; 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.

* 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) 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) negativo 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 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, 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 ausencia de 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 30: Diferencia Porcentual de Participantes que Logran la Serorrespuesta - Comparación de 1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo a 1 Mes Después de la Dosis 2 - Fase 3 - Participantes Sin Evidencia de Infección hasta 1 Mes Después de la Dosis de Refuerzo* - Población Evaluable de Inmunogenicidad de la Dosis de Refuerzo

Ensayo	N ^a	Punto Temporal de Muestreo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech		Diferencia (1 mes después de la dosis de refuerzo - 1 mes después de la dosis 2)	Cumplió con el Objetivo de Ausencia de 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 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, 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 ausencia de 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 dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 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 31.

Tabla 31: 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 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 (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 N ^a = 4997 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	67	150	62,4 (49,5; 72,2)

de la vacunación de refuerzo	1,179 (4903)	0,989 (4846)	
------------------------------	--------------	--------------	--

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) negativo 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 la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech 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.

Immunogenicidad en niños de 5 a <12 años - después de la dosis de refuerzo

La efectividad de una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech se basó en una evaluación de NT50 frente a la cepa de referencia de SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis de NT50 un mes después de la dosis de refuerzo en comparación con antes de la dosis de refuerzo (Dosis 3) demostraron un aumento sustancial en las GMT en personas de 5 a <12 años que no tenían evidencia serológica o virológica de infección previa por SARS-CoV-2 hasta un mes después de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la Tabla 32.

Tabla 32: Resumen de Títulos Medios Geométricos– NT50 – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Grupo de inmunogenicidad – 5 a <12 años – Población con inmunogenicidad evaluable

		Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech 10 mcg/dosis					
		Conjunto de 3 dosis		Conjunto de 2 dosis		Total	
Ensayo	Dosis/ Punto de tiempo de muestreo ^a	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)
Ensayo de neutralización de SARS-CoV-2 - NT50 (título)	1 mes Prevac	79	20,5 (20,5; 20,5)	67	20,5 (20,5; 20,5)	146	20,5 (20,5; 20,5)
	1 mes después de la Dosis 2	29	1659,4 (1385,1; 1988,0)	67	1110,7 (965,3; 1278,1)	96	1253,9 (1116,0; 1408,9)
	3 meses Prevac	67	271,0 (229,1; 320,6)	-	-	67	271,0 (229,1; 320,6)

		Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech 10 mcg/dosis					
		Conjunto de 3 dosis		Conjunto de 2 dosis		Total	
Ensayo	Dosis/ Punto de tiempo de muestreo ^a	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)
	1 mes después de la Dosis 3	67	2720,9 (2280,1; 3247,0)	-	-	67	2720,9 (2280,1; 3247,0)

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

Nota: El grupo de inmunogenicidad de 3 dosis incluyó a los primeros 130 participantes que recibieron la Dosis 3 y completaron la visita de 1 mes posterior a la Dosis 3 antes del 15 de marzo de 2022. Entre ellos, a 30 se les extrajo una muestra de sangre 1 mes posterior a la Dosis 2. El grupo de inmunogenicidad de 2 Dosis incluyó 67 participantes adicionales seleccionados al azar de la población anterior con inmunogenicidad evaluable con 2 Dosis y el subgrupo sin evidencia de infección hasta 1 mes después de la Dosis 2 utilizado para el análisis de inmunopunto de 2 Dosis.

Nota: Los participantes incluidos en este análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección pasada por SARS-CoV-2 en el estudio de las muestras de sangre recolectadas hasta 1 mes después de la Dosis 2 (para el punto de tiempo de 1 mes después de la Dosis 2) o 1 mes después de la Dosis 3 (para el punto de tiempo previo a la Dosis 3 y 1 mes posterior a la Dosis 3). No tener evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la Dosis 2 se definió como tener un resultado negativo de anticuerpos de unión N (suero) en las visitas de estudio de la Dosis 1 y 1 mes después de la Dosis 2; un resultado negativo de NAAT (hisopado nasal) en las visitas del estudio de la Dosis 1 y la Dosis 2 y cualquier visita no programada antes de la toma de muestras de sangre 1 mes después de la Dosis 2; y sin antecedentes médicos de COVID-19. No tener evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis 3 se definió como tener un resultado negativo de anticuerpos de unión N (suero) en las visitas de estudio de la Dosis 1, 1 mes después de la Dosis 2 (si está disponible), de la Dosis 3 y 1 mes después de la Dosis 3; un resultado negativo de NAAT (hisopado nasal) en las visitas de estudio de la Dosis 1, la Dosis 2 y la Dosis 3 y cualquier visita no programada antes de la toma de muestras de sangre 1 mes después de la Dosis 3; y sin antecedentes médicos de COVID-19.

a. Momento 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/dosis 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.

Immunogenicidad en niños de 5 a <12 años con la variante Ómicron - después de la dosis de refuerzo

Los GMT neutralizantes contra la variante Ómicron y la cepa de referencia aumentaron sustancialmente después de la vacunación de refuerzo en comparación con la serie primaria de 2 dosis. Un mes después de la dosis 2, los GMT neutralizantes observados para la variante de Ómicron y la cepa de referencia fueron 27,6 y 323,8, respectivamente. Un mes después de la dosis 3, los GMT neutralizantes observados para la variante de Ómicron y la cepa de referencia fueron 614,4 y 1702,8, respectivamente (consulte la Tabla 33).

Para la variante de Ómicron, los títulos de neutralización después de la vacunación de refuerzo (1 mes después de la dosis 3) aumentaron 22 veces con respecto a los de la serie primaria de 2 dosis

(1 mes después de la dosis 2). Para la cepa de referencia, el aumento después del refuerzo en relación con la serie primaria fue de 5,3 veces.

Tabla 33: Resumen de Títulos Medios Geométricos– Subgrupo de Neutralización de Ómicron – Participantes sin evidencia de infección – Fase 2/3 – Grupo de inmunogenicidad – 5 a <12 años – Población con inmunogenicidad evaluable

		Vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech 10 mcg/dosis	
		Grupo de la Vacuna (como aleatorio)	
Ensayo	Punto de Tiempo^b	n^b	GMT^c (IC al 95%^c)
SARS-COV-2 FFRNT- cepa B.1.1.529 (Ómicron) - NT50 (título)	1 mes después de la Dosis 2	29	27,6 (22,1; 34,5)
	1 mes después de la Dosis 3	17	614,4 (410,7; 919,2)
SARS-CoV-2 FFRNT- cepa de referencia - NT50 (título)	1 mes después de la Dosis 2	29	323,8 (267,5; 392,1)
	1 mes después de la Dosis 3	17	1702,8 (1282,6; 2260,7)

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

Nota: Los participantes incluidos en este análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección pasada por SARS-CoV-2 en el estudio de las muestras de sangre recolectadas hasta 1 mes después de la Dosis 2 (para el punto de tiempo de 1 mes después de la Dosis 2) o 1 mes después de la dosis 3 (para el punto de tiempo de 1 mes después de la Dosis 3). No tener evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la Dosis 2 se definió como tener un resultado negativo de anticuerpos de unión N (suero) en las visitas de estudio de la Dosis 1 y 1 mes después de la Dosis 2; un resultado negativo de NAAT (hisopado nasal) en las visitas del estudio de la Dosis 1 y la Dosis 2 y cualquier visita no programada antes de la toma de muestras de sangre 1 mes después de la Dosis 2; y sin antecedentes médicos de COVID-19. No tener evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la Dosis 3 se definió como tener un resultado negativo de anticuerpos de unión N (suero) en las visitas de estudio de la Dosis 1 y 1 mes después de la Dosis 2 (si está disponible), después de la Dosis 3 y un mes después de la dosis 3; un resultado negativo de NAAT (hisopado nasal) en las visitas del estudio de la Dosis 1, Dosis 2 y Dosis 3 y cualquier visita no programada antes de la toma de muestras de sangre 1 mes después de la Dosis 3; y sin antecedentes médicos de COVID-19.

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

b. n = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para los ensayos especificados en el punto de tiempo de muestreo/dosis dado.

c. Los GMT y los IC al 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplicable.

5.3 Datos de seguridad preclínica



Los datos no clínicos 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

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate.

((4-hidroxitil)azanedil)bis(hexano-6,1-diil)bis(2-hexildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicol)-2000]-N,N-ditradecilacetamida (ALC0159)

1,2-Distearoil-sn-glicerol-3-fosfolina (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

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate.

Vial no abierto

24 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 (de 6 meses a <5 años), tapa granate, se recibirá congelada de -90 °C a -60 °C. La vacuna congelada puede conservarse de -90 °C a -60 °C o de 2 °C a 8 °C cuando se reciba.

Una vez retirado de la conservación congelada, el vial sin abrir puede conservarse refrigerado entre 2 °C y 8 °C durante un único periodo 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 °C a -60 °C, la vacuna puede descongelarse a una temperatura de 2 °C a 8 °C o de hasta 30 °C.

La vacuna puede conservarse a temperaturas comprendidas entre 8°C y 30°C durante un máximo de 24 horas, incluso en cualquier momento a estas temperaturas tras la dilución.

Los viales descongelados pueden manipularse en condiciones de luz ambiental.

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

Medicamento diluido

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 12 horas entre 2°C y 30°C, después de la dilución con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura impida los riesgos de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate.

La vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate, se puede conservar en refrigeración entre 2 °C y 8 °C durante un único periodo de hasta 10 semanas, sin exceder la fecha de caducidad original (EXP). Alternativamente, la vacuna puede conservarse en un congelador de -90 °C a -60 °C. La fecha de caducidad para el almacenamiento de -90 °C a -60 °C se imprime en el vial y en el embalaje exterior después de "EXP".

La vacuna se recibirá congelada de -90 °C a -60 °C. La vacuna congelada puede almacenarse de -90 °C a -60 °C o de 2 °C a 8 °C cuando se reciba. Antes de 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 se ha actualizado para reflejar la fecha de caducidad de EXP refrigerada y que se haya tachado la fecha de caducidad original.

Almacene en el empaque original, para protegerlo de la luz.

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



Cuando se conserva congelada a entre -90 °C y -60 °C, la vacuna puede descongelarse de 2 °C a 8 °C o a temperatura ambiente (hasta 30 °C).

Una vez descongelada, la vacuna no puede ser recongelada.

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

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 (de 6 meses a <5 años), tapa granate
VERIFICACIÓN DEL VIAL



Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate



Tapa granate

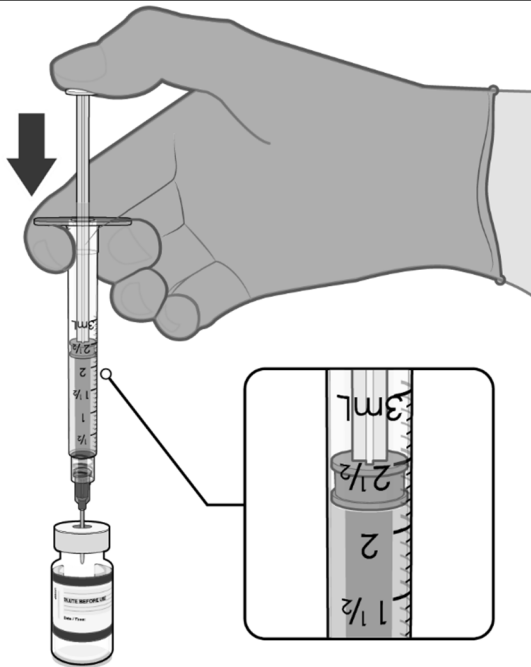
3 mcg

- Compruebe que el vial tiene una tapa de plástico de color granate. Si el vial tiene una tapa de plástico color morado, consulte las instrucciones de manipulación de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (Diluir antes de usar) (de 12 años y mayores).
- Si el vial tiene una tapa de plástico color gris, consulte las instrucciones de manipulación de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (No diluir) (de 12 años y mayores) o la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech Original/Variante Ómicron BA.4/BA.5 (de 12 años y mayores).
- Si el vial tiene una tapa de plástico de color naranja, consulte las instrucciones de manipulación para la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 5 años a <12 años), la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech Original/Variante Ómicron BA.4/BA.5 (de 5 años a <12 años).

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate	
MANEJO ANTES DE USAR	
 <p>Conservar hasta 10 semanas entre 2 °C y 8 °C</p>	<ul style="list-style-type: none">• 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. Un paquete de 10 viales puede tardar 2 horas en descongelarse. Asegúrese de que los viales están completamente descongelados antes de su uso.• 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.
MEZCLAR ANTES DE DILUIR	
 <p>Suavemente x10</p>	<ul style="list-style-type: none">• Deje que el vial descongelado alcance la temperatura ambiente e inviértalo suavemente 10 veces antes de la dilución. No agitar.• Antes de la dilución, la dispersión descongelada puede contener partículas amorfas opacas de color blanco a blanquecino.

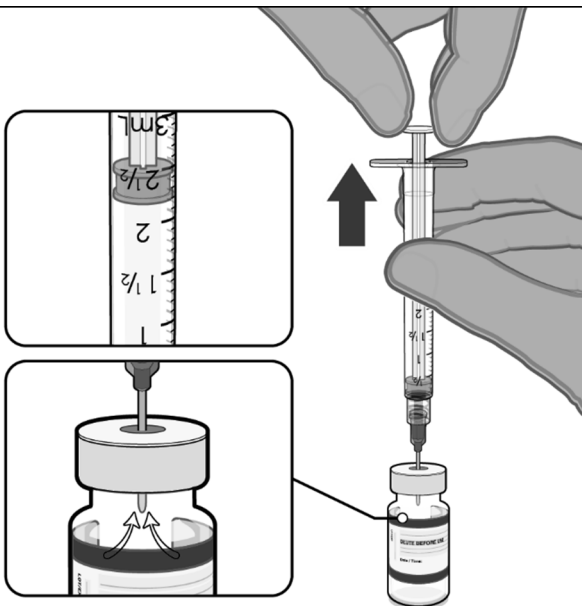
Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate

DILUCIÓN



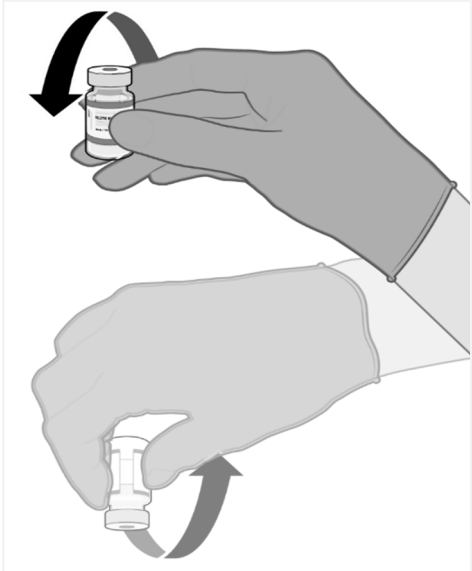

2,2 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%

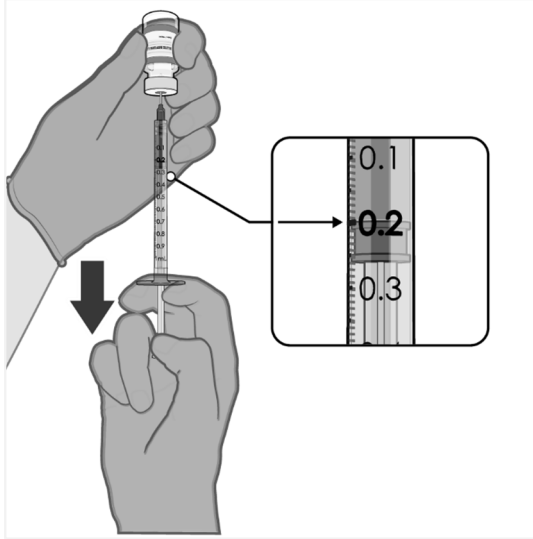
- La vacuna descongelada debe diluirse en su vial original con 2,2 mL de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%), utilizando una aguja de calibre 21 o más estrecha y técnicas asépticas.



Tire el émbolo a 2,2 mL para remover el aire del vial.

- Equilibre la presión del vial antes de retirar la aguja del tapón del vial extrayendo 2,2 mL de aire en la jeringa de diluyente vacía.

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate	
 <p>Suavemente × 10</p>	<ul style="list-style-type: none">• Invierta suavemente la dispersión diluida 10 veces. No agitar.• La vacuna diluida debe presentarse como una dispersión de color blanco a blanquecino sin partículas visibles. No use la vacuna diluida si hay partículas o decoloración.
 <p>Anote la fecha y la hora correspondientes. Administre dentro de las 12 horas siguientes a la dilución.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Los viales diluidos deben estar marcados con la fecha y hora adecuadas.• Después de la dilución, conservar entre 2 °C y 30 °C y utilizar dentro de 12 horas.• No congelar ni agitar la dispersión diluida. Si está refrigerado, deje que la dispersión diluida alcance la temperatura ambiente antes de su uso.

Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (de 6 meses a <5 años), tapa granate	
PREPARACIÓN DE DOSIS INDIVIDUALES DE 0,2 mL DE LA VACUNA COVID-19 DE PFIZER-BIONTECH	
 <p>0,2 mL vacuna diluida</p>	<ul style="list-style-type: none">• Utilizando una técnica aséptica, limpie el tapón del vial con una toallita antiséptica de un solo uso.• Retirar 0,2 mL de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech para personas de 6 meses a <5 años. <p>Se deben utilizar jeringas y/o agujas de bajo volumen muerto para extraer 10 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.</p> <p>Si se utilizan jeringas y agujas estándar, puede que no haya volumen suficiente para extraer diez dosis de un solo vial.</p> <ul style="list-style-type: none">• Cada dosis debe contener 0,2 mL de vacuna.• Si la cantidad de vacuna que queda en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,2 mL, desechar el vial y cualquier exceso de volumen.• Desechar cualquier vacuna no utilizada en las 12 horas siguientes a la dilución.

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 17.0

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Teléfono: 2-22412035