



1. Denominación distintiva.

COMIRNATY®

2. Denominación genérica.

Vacuna de ARNm contra COVID-19

3. Composición cualitativa y cuantitativa.

Gris oscuro, frasco ampula con 6 dosis de 0.3 mL

Suspensión inyectable

El frasco ampula contiene:

6 dosis de Raxtozinamerán	30 µg
Vehículo cbp	0.3 mL

Gris claro, frasco ampula con 1 dosis de 0.3 mL

Suspensión inyectable

El frasco ampula contiene:

1 dosis de Raxtozinamerán	30 µg
Vehículo cbp	0.3 mL

Naranja, frasco ampula para preparar 10 dosis de 0.2 mL

Suspensión inyectable

El frasco ampula después de la dilución contiene:

10 dosis de Raxtozinamerán	10 µg
Vehículo cbp	0.2 mL

Azul oscuro, frasco ampula con 6 dosis de 0.3 mL

Suspensión inyectable

El frasco ampula contiene:

6 dosis de Raxtozinamerán	10 µg
Vehículo cbp	0.3 mL

Azul claro, frasco ampula con 1 dosis de 0.3 mL

Suspensión inyectable

El frasco ampula contiene:

1 dosis de Raxtozinamerán	10 µg
Vehículo cbp	0.3 mL





Marrón, frasco ampula para preparar 10 dosis de 0.2 mL

Suspensión inyectable

El frasco ampula después de la dilución contiene:

10 dosis de Raxtozinamerán	3 µg
Vehículo cbp	0.2 mL

4. Forma farmacéutica

Suspensión

5. Datos clínicos

5.1 Indicaciones terapéuticas

Inmunización activa para prevenir la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) provocada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 6 meses y mayores.

5.2 Posología y vía de administración.

Recomendaciones de dosificación para COMIRNATY® (Cepa original) y para COMIRNATY® (Ómicron XBB.1.5)

Concentración y edad de la persona	Color de la tapa y etiqueta del frasco ampula	Volumen de cada dosis	Esquema de dosificación para la serie primaria y refuerzo
3 mcg por dosis De 6 meses de edad a 4 años ^a	Marrón*	0.2 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Serie primaria: 3 dosis <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis 1 y 2: 3 semanas de diferencia. ○ Dosis 3: al menos 8 semanas después de la segunda dosis. • Refuerzo: al menos 3 meses después de completar la serie primaria.
10 mcg por dosis De 5 a 11 años ^a	Naranja*	0.2 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Serie primaria: 2 dosis con un intervalo mayor o igual a 21 días (de preferencia 3 semanas) de diferencia. • Refuerzo: al menos 3 meses después de completar la serie primaria.
	Azul ^b	0.3 mL	
30 mcg por dosis 12 años y mayores	Gris ^b	0.3 mL	

a. Las personas que pasen de tener 4 años a tener 5 años entre sus dosis de la serie de vacunación deben recibir la dosis adecuada para su edad en el momento de la vacunación y el intervalo entre dosis está determinado por la edad de la persona al comienzo de la serie de vacunación.

b. Se refiere a la presentación tanto de frasco ampula de dosis única para las tapas azul claro y gris claro o la presentación de frasco ampula multidosis para las tapas azul oscuro y gris oscuro.

* Se debe diluir antes de usar.

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





Dosis adicionales de refuerzo en personas de 12 años y mayores.

Cualquier dosis subsecuente de COMIRNATY® puede administrarse al menos 3 meses después de una dosis anterior de COMIRNATY®.

Intercambiabilidad con otras vacunas COVID-19

No se ha establecido la intercambiabilidad de COMIRNATY® con otras vacunas contra la COVID-19.

Intercambiabilidad de COMIRNATY® (Cepa original) con presentaciones adaptadas a variantes de COMIRNATY®

La serie primaria y el refuerzo pueden consistir en COMIRNATY® (Cepa original), o una presentación adaptada a una variante de COMIRNATY®, o una combinación de ambas, pero sin exceder el número total de dosis recomendadas para la serie primaria. La serie primaria solo debe administrarse una vez.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de COMIRNATY® en personas menores de 6 meses de edad. La seguridad y eficacia de la dosis de refuerzo de COMIRNATY® en personas de 16 a 17 años se basa en datos de seguridad y eficacia en adultos de al menos 18 a 55 años.

Población de edad avanzada

Los estudios clínicos de COMIRNATY® incluyen a participantes de 65 años y mayores y sus datos contribuyen a la evaluación general de la seguridad y la eficacia. Del total de sujetos que recibieron COMIRNATY® (Cepa original) en el estudio 2 (N=22,026), el 16.5% (n=3627) tenían entre 65 y 74 años y el 4.2% (n=925) tenían 75 años y mayores (ver sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

La seguridad de una dosis de refuerzo de COMIRNATY® en personas de 65 años y mayores se basa en los datos de seguridad de 12 sujetos de 65 a 85 años que recibieron la dosis de refuerzo en el estudio 2, 306 sujetos de 18 a 55 años que recibieron la dosis de refuerzo en el estudio 2 y 1175 sujetos de 65 años y mayores que recibieron la dosis de refuerzo en el estudio 4. La eficacia de una dosis de refuerzo de COMIRNATY® en personas de 65 años y mayores se basa en los datos de eficacia de 306 sujetos que recibieron la dosis de refuerzo de 18 a 55 años en el estudio 2 y en el análisis de eficacia en 9945 participantes de 16 años y mayores en el estudio 4.

Método de administración

Administre COMIRNATY® por vía intramuscular. No administrar por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

- En personas de 6 meses a menos de 12 meses de edad: administre COMIRNATY® en la parte anterolateral del muslo.
- En personas de 1 a 4 años: administrar COMIRNATY® en la parte anterolateral del muslo o en el músculo deltoides.
- En personas de 5 años y mayores: administrar COMIRNATY® en el músculo deltoides.





Para obtener instrucciones detalladas sobre el manejo, la dilución y la preparación de la dosis de la vacuna antes de la administración, consulte instructivo anexo correspondiente a la presentación.

5.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo de la vacuna o a alguno de los excipientes de la fórmula.

5.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Trazabilidad

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

Reacciones de hipersensibilidad

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

Miocarditis y pericarditis

Se han reportado casos muy raros de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con COMIRNATY®. Por lo general, los casos se han presentado con más frecuencia en hombres más jóvenes y después de la dosis 2 de la vacuna y dentro de los 14 días posteriores a la vacunación. Con base en datos acumulados, las tasas de notificación de miocarditis y pericarditis después de la serie primaria en niños de 5 a <12 años son menores que en las edades de 12 a 17 años. Las tasas de miocarditis y pericarditis en las dosis de refuerzo no parecen ser mayores que las de la dosis 2 en la serie primaria. Por lo general, son casos leves y las personas tienden a recuperarse en poco tiempo después del tratamiento estándar y descanso. Los profesionales de la salud deben estar atentos a los signos y síntomas de miocarditis y pericarditis en los vacunados.

Enfermedad concurrente

Se debe posponer la administración de COMIRNATY® en las personas que sufran de enfermedad febril aguda severa.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

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

Personas inmunocomprometidas

Es posible que las personas inmunocomprometidas, incluyendo a las personas sometidas a un tratamiento inmunosupresor, presenten una respuesta inmunológica reducida a la vacuna.





Reacciones relacionadas con la ansiedad

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

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con COMIRNATY® no proteja a todas las personas que reciben la vacuna.

Precauciones especiales

Conservar COMIRNATY® en el envase original para protegerlo de la luz

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

Los frascos ampulla descongelados se pueden manipular en condiciones de luz ambiental.

5.5 Interacciones medicamentosas y de otro género.

No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas.

No se debe mezclar COMIRNATY® con otras vacunas/productos en la misma jeringa.

5.6 Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

Existen datos limitados de estudios clínicos sobre el uso de COMIRNATY® (Cepa original) en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (consulte la sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). Se debe considerar la administración de COMIRNATY® durante el embarazo cuando los posibles beneficios superen todos los posibles riesgos para la madre y el feto.

No hay datos de estudios clínicos disponibles sobre el uso de COMIRNATY® adaptada a una variante durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si COMIRNATY® se excreta en la leche humana.

No hay datos de estudios clínicos disponibles sobre el uso de COMIRNATY® adaptada a una variante durante la lactancia.





5.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

COMIRNATY® tiene poca o ninguna influencia sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección Reacciones secundarias y adversas pueden afectar la capacidad de conducir u operar máquinas de manera temporal.

5.8 Reacciones secundarias y adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de COMIRNATY® (Cepa original) se evaluó en participantes de 5 años y mayores en 3 estudios clínicos realizados en los Estados Unidos, Europa, Turquía, Sudáfrica y Sudamérica. El estudio BNT162-01 (estudio 1) inscribió a 60 participantes de entre 18 y 55 años y 36 participantes de entre 56 y 85 años. El estudio C4591001 (estudio 2) inscribió a aproximadamente 46,000 participantes de 12 años y mayores. El estudio C4591007 (estudio 3), inscribió a 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 de edad.

Además, existen 306 participantes de la fase 3 de al menos 18 a 55 años que recibieron una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original) aproximadamente 6 meses después de la dosis 2 en la parte de dosis de refuerzo no controlada con placebo del estudio 2. El perfil de seguridad general de 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 COMIRNATY® (Cepa original) al menos 6 meses después de la dosis 2. El perfil de seguridad global de la dosis de refuerzo fue similar al observado después de 2 dosis.

En un subgrupo de participantes del Estudio 3 (de la fase 2/3), 401 participantes de 5 a <12 años recibieron una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original) al menos 5 meses después de completar la serie primaria. El perfil de seguridad general de COMIRNATY® (Cepa original) para la dosis de refuerzo fue similar al observado después de la serie primaria.

En un subgrupo de participantes del Estudio 6 (de fase 3), 124 participantes de 2 a 4 años que habían completado 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original), recibieron una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) después de recibir 3 dosis. El perfil de seguridad general de la dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) fue similar a la de las 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original).

En un subgrupo de participantes del Estudio 6 (de fase 3), 39 participantes de 6 a 23 meses de edad que habían completado 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original), recibieron una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) después de recibir 3 dosis. El perfil de seguridad general de la dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) fue similar a la de las 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original).





COMIRNATY® (Cepa original)

Participantes de 16 años y mayores – después de 2 dosis

En el estudio 2, un total de 22,026 participantes de 16 años y mayores recibieron al menos 1 dosis de COMIRNATY® (Cepa original) y un total de 22,021 participantes de 16 años y mayores recibieron placebo.

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

El perfil de seguridad en 545 participantes tratados con COMIRNATY® (Cepa original) que fueron seropositivos para SARS-CoV-2 en el período 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 la inmunodeficiencia humana (VIH). El perfil de seguridad de los participantes que recibieron COMIRNATY® (Cepa original) (n = 100) en las personas con infección estable por VIH 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 en el estudio 2, 2260 adolescentes [1131 con COMIRNATY® (Cepa original); 1129 con placebo] tenían entre 12 y 15 años. De éstos, se realizó un seguimiento de 1559 adolescentes [786 con COMIRNATY® (Cepa original) y 773 con placebo] durante ≥ 4 meses después de la dosis 2. La evaluación de seguridad en el Estudio 2 sigue en curso.

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

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

En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 4647 participantes [3109 con COMIRNATY® (Cepa original) 10 mcg; 1538 con placebo] tenían de 5 a <12 años. De éstos, 2206 participantes [1481 con COMIRNATY® (Cepa original) 10 mcg y 725 con placebo] han recibido seguimiento durante al menos ≥ 4 meses después de la dosis 2 en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo. La evaluación de la seguridad en el estudio 3 sigue en curso.

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





Niños de 2 a 4 años - después de 3 dosis

En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 2750 personas [1835 con COMIRNATY® (Cepa original) 3 mcg; y 915 con 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 personas de 2 a 4 años que recibieron un esquema primario de 3 dosis [606 con COMIRNATY® (Cepa original) 3 mcg y 280 con placebo] han recibido seguimiento durante 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 de edad – después de 3 dosis

En un análisis del estudio 3 (fase 2/3), 1776 personas [1178 con COMIRNATY® (Cepa original) 3 mcg; y 598 con placebo] tenían de 6 a 23 meses de edad. 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 personas de 6 a 23 meses de edad que recibieron un esquema primario de 3 dosis [386 con COMIRNATY® (Cepa original) 3 mcg; y 184 con placebo] han recibido seguimiento durante una mediana de 1.3 meses después de la tercera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes en niños de 6 a 23 meses de edad 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 COMIRNATY® (Cepa original) en participantes de 12 años y mayores se deduce de los datos de seguridad de los estudios de una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original) en participantes de 16 años y mayores.

Un subconjunto de participantes del estudio 2 (fase 2/3) de 306 adultos de al menos 18 a 55 años que completaron el esquema primario de 2 dosis de COMIRNATY® (Cepa original), recibieron una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original) aproximadamente 6 meses (rango de 4.8 a 8.0 meses) después de recibir la dosis 2. De éstos, 301 participantes han recibido seguimiento por ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo con COMIRNATY® (Cepa original).

Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de 18 a 55 años fueron dolor en el lugar de la inyección (>80%), fatiga (>60%), dolor de cabeza (>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 en el estudio 2 recibieron una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original) (5081 participantes) o placebo (5044 participantes) al menos 6 meses después de la dosis 2 de COMIRNATY® (Cepa original). En general, los participantes que recibieron una dosis de refuerzo tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de 2.8 meses (rango de 0.3 a 7.5 meses) después de la dosis de refuerzo en el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo hasta la fecha de corte (8 de febrero de 2022).





De estos 1281 participantes [895 con COMIRNATY® (Cepa original); y 386 con placebo] han recibido seguimiento por ≥ 4 meses después de la dosis de refuerzo con COMIRNATY® (Cepa original).

Participantes de 12 años y mayores – después de dosis de refuerzo subsecuentes

La seguridad de una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original) en participantes de 12 años y mayores se deduce de los datos de seguridad de estudios de una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original) en participantes de 18 años y mayores.

Un subconjunto de 325 adultos de 18 a ≤ 55 años que habían completado 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original) recibieron un refuerzo (cuarta dosis) de COMIRNATY® (Cepa original) (30 mcg) 90 a 180 días después de recibir la dosis 3. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de COMIRNATY® (Cepa original) (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 ($>60\%$), dolor de cabeza ($>40\%$), mialgia y escalofríos ($>20\%$) y artralgia ($>10\%$).

En un subconjunto del estudio 4 (Fase 3), 305 adultos mayores de 55 años que habían completado 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original), recibieron una dosis refuerzo (cuarta dosis) de COMIRNATY® (Cepa original) (30 mcg) 5.3 a 13.1 meses después de recibir la Dosis 3. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo (cuarta dosis) de COMIRNATY® (Cepa original) (30 mcg) tuvieron una mediana de seguimiento de al menos 1.7 meses hasta la fecha de corte de datos del 16 de mayo de 2022. Las reacciones adversas más frecuentes en participantes mayores de 55 años fueron dolor en el lugar de la inyección ($>60\%$), fatiga ($>40\%$), dolor de cabeza ($>20\%$), 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 COMIRNATY® (Cepa original) al menos 5 meses (rango de 5 a 9 meses) después de completar la serie primaria. El análisis del subgrupo del Estudio 3 (de la 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 ($>40\%$), dolor de cabeza ($>30\%$), mialgia, escalofríos, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección ($>10\%$).

Participantes de 2 a 4 años – después de una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5)

En un subconjunto del Estudio 6 (Fase 3), 124 participantes de 2 a 4 años que habían completado 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original), recibieron una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) entre 2.2 a 8.6 meses después de recibir la dosis 3. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de al menos 1.8 meses hasta la fecha de corte de datos del 30 de noviembre de 2022.

El perfil de seguridad general para la dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) fue similar al observado después de las 3 dosis de COMIRNATY®. Las reacciones





adversas más frecuentes en los participantes de 2 a 4 años fueron dolor en el lugar de inyección (>30%) y fatiga (>20%).

Participantes de 6 a 23 meses de edad - después de una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5)

En un subconjunto del Estudio 6 (Fase 3), 39 participantes de 6 a 23 meses de edad que habían completado 3 dosis de COMIRNATY®, recibieron una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) entre 2.1 a 8.6 meses después de recibir la dosis 3. Los participantes que recibieron una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de al menos 1.7 meses hasta la fecha de corte de datos del 30 de noviembre de 2022.

El perfil de seguridad general para la dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) fue similar al observado después de 3 dosis de COMIRNATY®. Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de 6 a 23 meses de edad fueron irritabilidad (>20%) y disminución del apetito (>10%).

Las reacciones adversas en las siguientes tablas aplican a COMIRNATY® y COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) y a todos los grupos de edad, a menos que se especifique lo contrario.

Tabla 31. 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 de metabolismo y nutrición	Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad ^c
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Letargia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis Sudores nocturnos
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 Inflamación en el lugar de la inyección Enrojecimiento en el lugar de la inyección

a. Se observó una mayor frecuencia de linfadenopatía en participantes de 5 a <12 años en el estudio 3 (2.5% frente a 0.7%) y en participantes de 16 años y mayores en el estudio 4 (2.8% frente a 0.4%) que recibieron una dosis de refuerzo en comparación con los participantes que recibieron 2 dosis.





- b. 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.
- c. La irritabilidad y la sensibilidad en el lugar de la inyección les corresponde a participantes de 6 a 23 meses de edad.

Reacciones adversas de la experiencia posterior a la autorización de COMIRNATY®

Se han identificado los siguientes eventos como reacciones adversas durante la administración de COMIRNATY® después de la autorización.

Tabla 32. Reacciones adversas al medicamento (Experiencia posterior a la comercialización)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos del sistema inmunitario	Anafilaxia Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, prurito, urticaria, angioedema)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos
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 las extremidades (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.

5.9 Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.

Los participantes que recibieron 58 microgramos de COMIRNATY® en ensayos clínicos no informaron un aumento de la reactogenicidad o los eventos adversos.

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

6. Propiedades farmacológicas.

6.1 Propiedades farmacodinámicas.

Clase farmacológica y terapéutica

Vacunas

Consulte el índice del código ATC actual correspondiente a la asignación de código adecuado para la clase farmacológica y/o terapéutica.

Código ATC: J07BX03

Mecanismo de acción

El ARN mensajero con nucleósidos modificados en COMIRNATY® está formulado con nanopartículas lipídicas, las cuales permiten entregar el ARN en las células huésped para permitir la expresión del antígeno S del SARS-CoV-2. La vacuna suscita respuestas tanto





inmunológicas celulares, así como de anticuerpos neutralizantes al antígeno de la proteína espicular (S), las cuales pueden contribuir a la protección contra la COVID-19.

Eficacia

El estudio 2 es un estudio multicéntrico, controlado con placebo, de eficacia en participantes de 12 años y mayores. La aleatorización se estratificó por grupo etario: de 12 a 15 años, de 16 a 55 años o de 56 años y mayores, con un mínimo de un 40% de participantes en el estrato de ≥ 56 años. El estudio excluyó a participantes inmunocomprometidos y a aquellos con un diagnóstico clínico o microbiológico previo de COVID-19. Se incluyeron participantes con una enfermedad estable preexistente, definida como una enfermedad que no requiere un cambio significativo en el tratamiento ni hospitalización por empeoramiento de ésta durante las 6 semanas previas a la inscripción, así como participantes con una infección conocida y estable con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la hepatitis B (VHB).

Eficacia en los participantes de 16 años y mayores – después de 2 dosis

En la porción de la fase 2/3 del estudio 2, basado en datos acumulados hasta el 14 de noviembre de 2020, se aleatorizó en partes iguales a aproximadamente 44,000 participantes de 12 años y mayores y se les administraron 2 dosis de COMIRNATY® (Cepa original) o placebo. Los análisis de eficacia incluyeron a participantes que recibieron su segunda vacunación en el plazo de 19 a 42 días después de la primera vacunación. La mayoría (93.1%) de los vacunados recibieron la dosis 2 entre 19 y 23 días después de la primera dosis. Se tiene planificado realizar un seguimiento a los participantes durante un máximo de 24 meses para realizar evaluaciones de seguridad y eficacia contra la COVID-19.

La población para el análisis del criterio primario de valoración de la eficacia incluyó a 36,621 participantes de 12 años y mayores (18,242 en el grupo con COMIRNATY® (Cepa original) y 18,379 en el grupo con placebo) que no tuvieron evidencia de infección previa con el SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la dosis 2. La Tabla 1 muestra las características demográficas específicas de la población estudiada.





Tabla 1. Datos demográficos (población para el criterio primario de valoración de la eficacia)^a

	COMIRNATY® (Cepa original) (N=18,242) n (%)	Placebo (N=18,379) n (%)
Sexo		
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		
Blanca	15,110 (82.8)	15,301 (83.3)
Negra o afroamericana	1617 (8.9)	1617 (8.8)
Indoamericana o nativos 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 informado	103 (0.6)	110 (0.6)
Comorbilidades^c		
Sí	8432 (46.2)	8450 (46.0)
No	9810 (53.8)	9929 (54.0)

- Todos los participantes aleatorizados elegibles que reciban todas las vacunaciones aleatorizadas dentro del período predefinido, que no presenten ninguna otra desviación importante del protocolo según lo determinado por el médico y que no presenten evidencia de infección por el SARS-CoV-2 antes de los 7 días posteriores a la dosis 2.
- Incluye multirracial y raza no informada.
- Cantidad de participantes con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave.
 - Enfermedad pulmonar crónica (p. ej., enfisema y bronquitis crónica, fibrosis pulmonar idiopática y fibrosis quística) o asma de moderada a grave
 - Enfermedad cardíaca significativa (p. ej., insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, cardiopatía congénita, cardiomiopatías e hipertensión pulmonar)
 - Obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²)
 - Diabetes (tipo 1, tipo 2 o gestacional)
 - Enfermedad hepática
 - Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (no incluida en la evaluación de la eficacia)

En el momento del análisis de eficacia primaria, se había realizado un seguimiento a los participantes para monitorear COVID-19 sintomático durante al menos 2214 años-persona





en el caso del grupo con COMIRNATY® (Cepa original) y durante 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 que están en riesgo de COVID-19 grave, incluidos aquellos con 1 o más comorbilidades que aumentan el riesgo de COVID-19 grave [p. ej., 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 2.

Tabla 2. Eficacia de la vacuna - primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2, por subgrupo etario – participantes sin evidencia de infección y participantes con o sin evidencia de infección antes de 7 días después de la dosis 2 – población evaluable en cuanto a eficacia (7 días)

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 en participantes sin evidencia de infección anterior por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) N^a=18,198 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a=18,325 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%)
Todos los participantes ^e	8 2.214 (17,411)	162 2.222 (17,511)	95.0 (90.3; 97.6) ^f
16 a 64 años	7 1.706 (13,549)	143 1.710 (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 anterior por SARS-CoV-2			
Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) 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 2.332 (18,559)	169 2.345 (18,708)	94.6 (89.9; 97.3) ^f
16 a 64 años	8 1.802 (14,501)	150 1.814 (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 una Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma coherente con COVID-19 (entre los síntomas estaban: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de la disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de la pérdida del sentido del gusto u olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

Abreviaturas: NAAT=prueba de amplificación de ácido nucleico (por sus siglas en inglés); SARS-CoV-2=Síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus de tipo 2 (por sus siglas en inglés); VE=eficacia de la vacuna (por sus siglas en inglés).

* Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días posteriores a la dosis 2.

- a. N=cantidad de participantes en el grupo especificado.
- b. n1=cantidad de participantes que cumplieron con la definición del criterio de valoración.
- c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde a 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.
- d. n2=cantidad de participantes en riesgo según el criterio de valoración.
- e. No se identificaron casos confirmados en los adolescentes de entre 12 y 15 años.
- f. El intervalo creíble bilateral para la eficacia de la vacuna (VE) se calculó mediante un modelo beta-binomial con un valor beta (0.700102; 1) anterior para $\theta=r(1-VE)/(1+r(1-VE))$, donde r es la proporción del tiempo de vigilancia en el grupo con la vacuna activa sobre el del grupo con placebo.
- g. El intervalo de confianza (IC) bilateral de VE es derivado con base en el método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.



Los análisis de subgrupos de eficacia de la vacuna, incluidas las características demográficas, se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Análisis de subgrupos de eficacia de la vacuna - participantes sin evidencia de infección* antes de 7 días después de la dosis 2 - población evaluable en cuanto a eficacia

Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) N ^a =18,198	Placebo N ^a =18,325	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%) ^e
	Casos n ^{1b} Tiempo de vigilancia ^c (n ^{2d})	Casos n ^{1b} Tiempo de vigilancia ^c (n ^{2d})	
Sexo			
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)
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 otras ^f	1 0.160 (1405)	9 0.155 (1355)	89.3 (22.6; 99.8)

* Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2.

- a. N=cantidad de participantes en el grupo especificado.
- b. n¹=cantidad de participantes que cumplieron con la definición del criterio de valoración.
- c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde a 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.
- d. n²=cantidad de participantes en riesgo según el criterio de valoración.
- e. Intervalo de confianza (IC) de eficacia de la vacuna es derivado con base en el método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.
- f. Todas las otras=indoamericana o nativos de Alaska, asiáticos, nativos de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico, multirracial y categorías raciales no informadas.

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

La información actualizada 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 evaluable en cuanto a eficacia (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 anterior por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) N^a=20,998 Casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a=21,096 Casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%)^e
Todos los participantes ^f	77 6.247 (20,712)	850 6.003 (20,713)	91.3 (89.0, 93.2)
16 a 64 años	70 4.859 (15,519)	710 4.654 (15,515)	90.6 (87.9, 92.7)
65 años y mayores	7 1.233 (4192)	124 1.202 (4226)	94.5 (88.3, 97.8)
65 a 74 años	6 0.994 (3350)	98 0.966 (3379)	94.1 (86.6, 97.9)
75 años y mayores	1 0.239 (842)	26 0.237 (847)	96.2 (76.9, 99.9)
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 en participantes con o sin* evidencia de infección anterior por SARS-CoV-2			
Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) N^a=22,166 Casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a=22,320 Casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%)^e
Todos los participantes ^f	81 6.509 (21,642)	873 6.274 (21,689)	91.1 (88.8, 93.0)
16 a 64 años	74 5.073 (16,218)	727 4.879 (16,269)	90.2 (87.6, 92.4)
65 años y mayores	7 1.267 (4315)	128 1.232 (4326)	94.7 (88.7, 97.9)
65 a 74 años	6 1.021 (3450)	102 0.992 (3468)	94.3 (87.1, 98.0)
75 años y mayores	1 0.246 (865)	26 0.240 (858)	96.2 (77.2, 99.9)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma coherente con COVID-19 (entre los síntomas estaban: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de la disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de la pérdida del sentido del gusto u olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2.

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

b. n1=cantidad de participantes que cumplieron con la definición del criterio de valoración.





- c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde a 7 días después de la dosis 2 hasta el final del periodo de vigilancia.
- d. n2=cantidad de participantes en riesgo según el criterio de valoración.
- e. El intervalo de confianza (IC) bilateral de VE es derivado con base 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 COMIRNATY® (Cepa original) (ambos sin y con o sin evidencia de infección anterior por SARS-CoV-2); 16 y 18 en el grupo placebo (sin y con o sin evidencia de infección anterior por SARS-CoV-2, respectivamente).

Los análisis actualizados de subgrupos de la eficacia de la vacuna por características demográficas se presentan en la Tabla 5 y la Tabla 6.

Tabla 5. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 – Participantes sin evidencia de infección* antes de 7 días después de la dosis 2 por características demográficas – Población evaluable en cuanto a eficacia (7 días) durante el periodo de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) Nª=20,998 Casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo Nª=21,096 Casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%) ^e
Sexo			
Masculino	42 3.246 (10,637)	399 3.047 (10,433)	90.1 (86.4, 93.0)
Femenino	35 3.001 (10,075)	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)
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 otras ^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)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma coherente con COVID-19 (entre los síntomas estaban: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de la pérdida del sentido del gusto u olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

Se incluyeron casos confirmados en participantes de 12 a 15 años: 0 en el grupo de COMIRNATY® (Cepa original); 16 en el grupo placebo.

* Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2.

- N=cantidad de participantes en el grupo especificado.
- n1=cantidad de participantes que cumplieron con la definición del criterio de valoración.
- Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde a 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.
- n2=cantidad de participantes en riesgo según el criterio de valoración.
- Intervalo de confianza (IC) bilateral de eficacia de la vacuna es derivado con base en el método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.
- Todas las otras=indoamericana o nativos de Alaska, asiáticos, nativos de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico, multirracial y categorías raciales no informadas.





Tabla 6. Eficacia de la vacuna - Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 – Participantes con o sin* evidencia de infección antes de 7 días después de la dosis 2 por características demográficas – Población evaluable en cuanto a eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) Nº=22,166 Casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo Nº=22,320 Casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%) ^e
Sexo			
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 otras ^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)





Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma coherente con COVID-19 (entre los síntomas estaban: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de la pérdida del sentido del gusto u olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

Se incluyeron casos confirmados en participantes de 12 a 15 años: 0 en el grupo de COMIRNATY® (Cepa original); 18 en el grupo placebo

* Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2.

- a. N=cantidad de participantes en el grupo especificado.
- b. n1=cantidad de participantes que cumplieron con la definición del criterio de valoración.
- c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde a 7 días después de la dosis 2 hasta el final del periodo de vigilancia.
- d. n2=cantidad de participantes en riesgo según el criterio de valoración.
- e. Intervalo de confianza (IC) bilateral de eficacia de la vacuna es derivado con base en el método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.
- f. Todas las otras=indoamericana o nativos de Alaska, asiáticos, nativos de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico, multirracial y categorías raciales no informadas.





Los análisis de subgrupos de eficacia de la vacuna por estado de riesgo en los participantes se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2, por estado de riesgo – Participantes sin evidencia de infección* antes de 7 días después de la dosis 2 – Población evaluable en cuanto a eficacia (7 días)

Criterio de valoración de la eficacia Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) N ^a =18,198 Casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =18,325 Casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	% de eficacia de la vacuna (IC del 95% ^e)
Primera aparición de COVID-19 desde 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 y no en riesgo	4 0.962 (7671)	69 0.964 (7701)	94.2 (84.4; 98.5)
16 a 64 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)
Obeso ^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 obesos			
16 a 64 y no obesos	4 1.107 (8811)	83 1.101 (8825)	95.2 (87.3; 98.7)
16 a 64 y obesos	3 0.598 (4734)	60 0.609 (4789)	94.9 (84.4; 99.0)
≥65 y no obesos	1 0.343 (2582)	12 0.338 (2567)	91.8 (44.5; 99.8)
≥65 y obesos	0 0.165 (1265)	7 0.173 (1313)	100.0 (27.1; 100.0)

Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal; unión N=unión a nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT=prueba de amplificación de ácido nucleico (por sus siglas en inglés); SARS-CoV-2= Síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus de tipo 2 (por sus siglas en inglés); VE=eficacia de la vacuna (por sus siglas en inglés).

*Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la última dosis) de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2.

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





- b. n1=cantidad de participantes que cumplieron con la definición del criterio de valoración.
- c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde a 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.
- d. n2=cantidad de participantes en riesgo según el criterio de valoración.
- e. El intervalo de confianza (IC) de VE es derivado con base en el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
- f. "En riesgo" se define como un puntaje de al menos 1 en la categoría del Índice de Comorbilidad de Charlson (CMI, por sus siglas en inglés) u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²).
- g. La obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m².

Los análisis de subgrupos actualizados de la eficacia de la vacuna por estado de riesgo en los participantes seguidos hasta 6 meses después de la Dosis 2 (con una fecha de corte del 13 de marzo de 2021) se presentan en las Tablas 8 y 9.

Tabla 8. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2, por estado de riesgo – Participantes sin evidencia de infección* antes de 7 días después de la dosis 2 – Población evaluable en cuanto a eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) N ^a =20,998 Casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =21,096 Casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%) ^e
Primera aparición de COVID-19 desde 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 en estatus de riesgo			
16 a 64 y no en riesgo	41 2.776 (8887)	385 2.661 (8886)	89.8 (85.9, 92.8)
16 a 64 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 y mayores y en riesgo	6 0.680 (2322)	71 0.656 (2304)	91.8 (81.4, 97.1)
Obeso ^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)
Grupo etario (años) y estatus de obesidad			
16 a 64 y no obeso	46 3.178 (10,212)	444 3.028 (10,166)	90.1 (86.6, 92.9)
16 a 64 y obeso	24 1.680 (5303)	266 1.624 (5344)	91.3 (86.7, 94.5)
65 y mayores y no obeso	4 0.829 (2821)	79 0.793 (2800)	95.2 (87.1, 98.7)
65 y mayores y obeso	3 0.404 (1370)	45 0.410 (1426)	93.2 (78.9, 98.7)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma coherente con COVID-19 (entre los síntomas estaban: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de la pérdida del sentido del gusto u olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

*Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2.

- N=cantidad de participantes en el grupo especificado.
- n1=cantidad de participantes que cumplieron con la definición del criterio de valoración.
- Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde a 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.
- n2=cantidad de participantes en riesgo según el criterio de valoración.
- El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna es derivado con base en el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
- Se incluyeron casos confirmados en participantes de 12 a 15 años: 0 en el grupo de COMIRNATY® (Cepa original); 16 en el grupo placebo.
- “En riesgo” se define como un puntaje de al menos 1 en la categoría del Índice de Comorbilidad de Charlson (IMC) u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m² o IMC \geq percentil 95° [12 a 15 años]).
- La obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m². Para el grupo de 12 a 15 años, la obesidad se define como IMC \geq percentil 95°. Consulte tablas de crecimiento.



Tabla 9. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2, por estado de riesgo – Participantes con y sin* evidencia de infección antes de 7 días después de la dosis 2 – Población evaluable en cuanto a eficacia (7 días) durante el período de seguimiento controlado con placebo

Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) N ^a =22,166 Casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =22,320 Casos n1 ^b Tiempo de vigilancia ^c (n2 ^d)	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%) ^e
Primera aparición de COVID-19 desde 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 estatus de riesgo			
16 a 64 y no en riesgo	44 2.887 (9254)	397 2.779 (9289)	89.3 (85.4, 92.4)
16 a 64 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 y mayores y en riesgo	6 0.701 (2395)	73 0.672 (2360)	92.1 (82.0, 97.2)
Obeso ^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 estatus de obesidad			
16 a 64 y no obeso	49 3.303 (10,629)	458 3.158 (10,614)	89.8 (86.2, 92.5)
16 a 64 y obeso	25 1.768 (5584)	269 1.719 (5649)	91.0 (86.4, 94.3)
65 y mayores y no obeso	4 0.850 (2899)	82 0.811 (2864)	95.3 (87.6, 98.8)
65 y mayores y obeso	3 0.417 (1415)	46 0.420 (1462)	93.4 (79.5, 98.7)





Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma coherente con COVID-19 (entre los síntomas estaban: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de la pérdida del sentido del gusto u olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

*Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2.

- N=cantidad de participantes en el grupo especificado.
- n1=cantidad de participantes que cumplieron con la definición del criterio de valoración.
- Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde a 7 días después de la dosis 2 hasta el final del período de vigilancia.
- n2=cantidad de participantes en riesgo según el criterio de valoración.
- El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna es derivado con base en el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
- Se incluyeron casos confirmados en participantes de 12 a 15 años: 0 en el grupo de la COMIRNATY® (Cepa original); 18 en el grupo placebo.
- “En riesgo” se define como un puntaje de al menos 1 en la categoría del Índice de Comorbilidad de Charlson (IMC) u obesidad (IMC ≥ 30 kg/m² o IMC \geq percentil 95° [12 a 15 años]).
- La obesidad se define como un IMC ≥ 30 kg/m². Para el grupo de 12 a 15 años, la obesidad se define como IMC \geq percentil 95°. Consulte tablas de crecimiento.

Eficacia contra la COVID-19 grave – después de 2 dosis

Los análisis secundarios de eficacia indicaron un beneficio de COMIRNATY® para prevenir la COVID-19 grave.

Al 14 de noviembre de 2020, la eficacia contra la COVID-19 grave (tal como lo define el protocolo del estudio) después de la primera dosis fue de un 88.9% (IC del 95%: 20.1; 99.7) [1 caso en el grupo con COMIRNATY® (Cepa original) y 9 casos en el grupo con placebo], con una eficacia de la vacuna estimada de un 75.0% (IC del 95%: -152.6; 99.5) [1 caso en el grupo con COMIRNATY® (Cepa original) y 4 casos en el grupo con placebo] contra la COVID-19 grave presentada al menos 7 días después de la dosis 2.

La eficacia contra la COVID-19 grave, definida por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, como la hospitalización, el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, la intubación o ventilación mecánica o la muerte ocurrida después de la primera dosis, fue de un 92.9% (IC del 95%: 53.2; 99.8) [1 caso en el grupo con COMIRNATY® (Cepa original) y 14 casos en el grupo con placebo].

Al 13 de marzo del 2021, la eficacia de la vacuna contra COVID-19 grave se presenta solo para participantes con o sin infección previa por SARS-CoV-2 (Tabla 10) ya que los recuentos de casos de COVID-19 en 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 COMIRNATY® (Cepa original) como en el grupo placebo.





Tabla 10. Eficacia de la vacuna - Primera aparición de COVID-19 grave en participantes con o sin* infección previa por SARS-CoV-2 según la FDA† o los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés)‡ definición después de la dosis 1 o 7 días después de la dosis 2 en el seguimiento controlado con placebo

Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 grave basado en la definición de la FDA			
	COMIRNATY® (Cepa original) Casos n1^a Tiempo de vigilancia (n2^b)	Placebo Casos n1^a Tiempo de vigilancia (n2^b)	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%^c)
Después de la dosis 1 ^d	1 8.439 ^e (22,505)	30 8.288 ^e (22,435)	96.7 (80.3, 99.9)
7 días después de la dosis 2 ^f	1 6.522 ^g (21,649)	21 6.404 ^g (21,730)	95.3 (70.9, 99.9)
Eficacia de la vacuna – primera aparición de COVID-19 grave basado en la definición de la CDC			
	COMIRNATY® (Cepa original) Casos n1^a Tiempo de vigilancia (n2^b)	Placebo Casos n1^a Tiempo de vigilancia (n2^b)	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%^c)
Después de la dosis 1 ^d	1 8.427 ^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 Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma coherente con COVID-19 (entre los síntomas estaban: fiebre; aparición o aumento de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de la pérdida del sentido del gusto u olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

* Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2.

† Enfermedad grave por COVID-19 según la definición de la FDA es COVID-19 confirmado y la presencia de al menos 1 de lo siguiente:

- 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 el aire ambiente al nivel del mar o relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado < 300 mm Hg);
- Insuficiencia respiratoria [definida como la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva, ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés)];
- Evidencia de choque (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o que requieran vasopresores);
- Disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa;
- Admisión a una unidad de cuidados intensivos;
- Muerte.

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

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

a. n1=cantidad de participantes que cumplieron con la definición del criterio de valoración.

b. n2=cantidad de participantes en riesgo según el criterio de valoración.





- c. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia de la vacuna se deriva con base en el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.
- d. La eficacia se evaluó en función de la población de eficacia disponible de la dosis 1 (intención de tratar modificada) que incluyó a todos los participantes asignados al azar 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 especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde desde la dosis 1 hasta el final del período de vigilancia.
- f. La eficacia evaluada según la población de eficacia evaluable (7 días) que incluyó a todos los participantes aleatorizados elegibles que recibieron todas las dosis de la intervención del estudio como aleatorizados dentro de la ventana predefinida, 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 especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El período de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde a 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 una fecha de corte de datos del 13 de marzo de 2021.

La información sobre la eficacia de la vacuna en adolescentes de 12 a 15 años se presenta en la Tabla 11.

Tabla 11. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2, sin evidencia de infección y con y sin evidencia de infección antes de 7 días después de la dosis 2 – Período de seguimiento ciego controlado con placebo, eficacia evaluable en población de adolescentes de 12 a 15 años (7 días)

Primera aparición de COVID-19 después de 7 días de la dosis 2 en adolescentes de 12 a 15 años sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2*			
	COMIRNATY® (Cepa original) N^a=1005 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a=978 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%^e)
Adolescentes de 12 a 15 años	0 0.154 (1001)	16 0.147 (972)	100.0 (75.3, 100.0)
Primera aparición de COVID-19, 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			
	COMIRNATY® (Cepa original) N^a=1119 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a=1110 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%^e)
Adolescentes de 12 a 15 años	0 0.170 (1109)	18 0.163 (1094)	100.0 (78.1, 100.0)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR) y al menos 1 síntoma coherente con COVID-19 (entre los síntomas estaban: fiebre; aparición o aumento





de tos; aparición o aumento de disnea; escalofríos; aparición o aumento de dolor muscular; aparición de la pérdida del sentido del gusto u olfato; dolor de garganta; diarrea; vómitos).

- * Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2.
- a. N=cantidad de participantes en el grupo especificado.
- b. n1=cantidad de participantes que cumplieron con la definición del criterio de valoración.
- c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado entre todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 corresponde a 7 días después de la dosis 2 hasta el final del periodo de vigilancia.
- d. n2=cantidad de participantes en riesgo según el criterio de valoración
- e. Intervalo de confianza (IC) de eficacia de la vacuna se deriva con base en el método de Clopper y Pearson ajustado al tiempo de vigilancia.

En el Estudio 2 se realizó un análisis de los títulos neutralizantes del SARS-CoV-2 en un subconjunto de participantes seleccionados al azar para demostrar respuestas inmunes no inferiores (dentro de 1.5 veces) comparando adolescentes de 12 a 15 años con participantes de 16 a 25 años que no tenían evidencia serológica o virológica de infección anterior por SARS-CoV-2. La respuesta inmune a COMIRNATY® (Cepa original) en adolescentes de 12 a 15 años (n = 190) no fue inferior a la respuesta inmune en participantes de 16 a 25 años (n = 170), según los resultados de los títulos neutralizantes del SARS-CoV-2 a 1 mes después de la dosis 2. La relación de títulos de media geométrica (GMT por sus siglas en inglés) de los adolescentes del grupo etario 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 (el límite inferior del IC del 95% bilateral para la relación media geométrica [GMR] >0.67) 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 la 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 12.



Tabla 12: 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, en población de adolescentes de 12 a 15 años, con 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*			
	COMIRNATY® (Cepa original) N^a=1057 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a=1030 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^e)
Adolescentes de 12 a 15 años	0 0.343 (1043)	28 0.322 (1019)	100.0 (86.8; 100.0)
Primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días posteriores a la dosis 2 en adolescentes de 12 a 15 años con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2			
	COMIRNATY® (Cepa original) N^a=1119 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a=1109 Casos n1^b Tiempo de Vigilancia^c (n2^d)	% de Eficacia de la Vacuna (IC del 95%^e)
Adolescentes de 12 a 15 años	0 0.362 (1098)	30 0.345 (1088)	100.0 (87.5; 100.0)

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

* Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron 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 [hisopo nasal] en las Visitas 1 y 2), y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) 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 la definición de criterio de valoración.
- c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado en todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según 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 según 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 la dosis 2.

Se realizó un análisis inicial 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 13 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 dosis 2.





Tabla 13. 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 evaluable en cuanto a la eficacia.

	COMIRNATY® (Cepa original) 10 mcg/Dosis (N^a=1305) n^b (%)	Placebo (N^a=663) n^b (%)
Sexo		
Masculino	679 (52.0)	343 (51.7)
Femenino	626 (48.0)	320 (48.3)
Edad 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)
Indoamericana o nativos de Alaska	<1.0%	<1.0%
Asiática	86 (6.6)	46 (6.9)
Nativo de Hawái u otros habitantes de las Islas del Pacífico	<1.0%	<1.0%
Otra ^c	110 (8.4)	52 (7.8)
Etnia		
Hispana o Latina	243 (18.6)	130 (19.6)
No Hispana o Latina	1059 (81.1)	533 (80.4)
No reportada	<1.0%	<1.0%
Comorbilidades^d		
Sí	262 (20.1)	133 (20.1)
No	1043 (79.9)	530 (79.9)

- N = número de participantes en el grupo específico 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.
- n = Número de participantes con la característica específica.
- Incluye multirracial y no reportado
- 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); 1081-1088 y/u obesidad (IMC ≥ percentil 95).

Los resultados iniciales 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 14. Ninguno de los casos acumulados cumplió con los criterios para COVID-19 grave o síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C por sus siglas en inglés). 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 14. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días después de la dosis 2: sin evidencia de infección antes de los 7 días después de la dosis – Fase 2/3 – Población evaluable de niños de 5 a <12 años en cuanto a la eficacia.

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis 2 en niños de 5 a <12 años sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	COMIRNATY® (Cepa original) 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 de entre 5 y 11 años	3 0.322 (1273)	16 0.159 (637)	90.7 (67.7, 98.3)

Nota: Los casos confirmados se determinaron mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcripción Inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) y por la presencia de al menos 1 síntoma coherente con COVID-19 (entre los síntomas se incluían: fiebre, aparición o aumento de tos, aparición o aumento de disnea, escalofríos, aparición o aumento de dolor muscular, aparición de pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, diarrea; vómitos)

* Se incluyeron en el análisis a los sujetos que no presentaron evidencia de infección anterior por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2) y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis 2.

- a. N = Número de participantes en el grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- c. Tiempo total de vigilancia en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado en todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo según el criterio de valoración. El periodo para la acumulación de casos de COVID-19 es a partir de 7 días después de la dosis 2 hasta el final del periodo de vigilancia.
- d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.

Se realizó un análisis de eficacia preespecificado basado en una hipótesis con casos confirmados adicionales de COVID-19 acumulados durante el periodo de seguimiento ciego controlado con placebo, lo que representa hasta 6 meses después de la dosis 2 en la población de eficacia.

En el análisis de eficacia del Estudio 3 en niños de 5 a 11 años sin evidencia de infección previa, hubo 10 casos de 2703 participantes que recibieron la vacuna y 42 casos de 1348 participantes que recibieron placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 88.2% (IC del 95%: 76.2, 94.7). En los participantes con o sin evidencia de infección previa, hubo 12 casos en los 3018 que recibieron la vacuna y 42 casos en los 1511 participantes que recibieron placebo. La estimación puntual de la eficacia es del 85.7% (IC del 95%: 72.4, 93.2).

Inmunogenicidad 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 abierta de búsqueda de dosis de la vacuna (fase 1) y una porción de eficacia multicéntrica, multinacional, aleatorizada, controlada con placebo salino y con 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 aleatoriamente demostró eficacia mediante estudios de comparación de inmunopunto 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 no presentaban evidencias serológicas o virológicas de infección por el SARS-CoV-2 pasada hasta 1 mes después de la dosis 2, cumpliendo los criterios de estudios de inmunopuente especificados previamente tanto para la GMR como para la diferencia de la respuesta serológica con la respuesta serológica definida como alcanzar al menos un aumento de 4 veces en el NT50 del SARS-CoV-2 respecto al valor inicial (antes de la dosis 1).

La relación entre el NT50 del SARS-CoV-2 en niños de 5 a <12 años con respecto a la de adultos jóvenes de 16 a 25 años fue de 1.04 (IC bilateral del 95%:0.93, 1.18), según se presenta en la Tabla 15.

Tabla 15. Resumen de la relación media geométrica para el 50% de títulos neutralizantes - 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

		COMIRNATY® (Cepa original)		5 a <12 años/16 a 25 años	
		10 mcg/Dosis 5 a <12 años nª=264	30 mcg/Dosis De 16 a 25 años nª=253		
Ensayo	Punto de Tiempo ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMT ^c (IC del 95% ^c)	GMR ^d (IC del 95% ^d)	Se cumplió el objetivo de estudios de inmunopuente ^e (S/N)
Ensayo de neutralización de 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 = relación media geométrica (por sus siglas en inglés); GMT = título medio geométrico (por sus siglas en inglés); LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); NAAT = prueba de amplificación del ácido nucleico; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus 2.

* Se incluyeron en el análisis a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de la muestra de sangre posterior a la dosis 2) de infecciones pasadas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y 1 mes después de la dosis 2, SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2 y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la dosis 2) y no tenían historial médico de COVID-19.

- a. n = Número de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto temporal de dosis/muestreo dado.
- b. Momento especificado por el protocolo para la toma de muestras de sangre.
- c. Se calcularon GMTs e ICs bilaterales del 95% exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los ICs correspondientes (basados en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se fijaron en $0.5 \times \text{LLOQ}$.
- d. Se calcularon los GMR y los ICs bilaterales 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 t de Student).
- e. Los estudios de comparación de inmunopuente se declaran 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 ≥ 0.8 .
- f. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. El ensayo utiliza un virus indicador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en 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 respuesta serológica desde antes de la vacunación hasta 1 mes después de la dosis 2. La diferencia en las proporciones de los participantes que tuvieron respuesta serológica entre los 2 grupos etarios (niños - adultos jóvenes) fue del 0.0% (IC del 95% bilateral: -2.0%, 2.2%), tal como se presenta en la Tabla 16.

Tabla 16. Diferencia en Porcentajes de Participantes con Respuesta Serológica - Participantes sin* Evidencia de Infección Hasta 1 Mes Después de la Dosis 2 - Subconjunto de estudios de inmunopuente - Fase 2/3 - Comparación de 5 a <12 años para el Estudio 2 Fase 2/3 con 16 a 25 años - Población de Inmunogenicidad Evaluable

		COMIRNATY® (Cepa original)		5 a <12 Años/16 a 25 Años	
		Estudio 3 10 mcg/Dosis De 5 a < 12 Años Nª=264	Estudio 2 30 mcg/Dosis De 16 a 25 Años Nª=253		
Ensayo	Punto de tiempo ^b	n ^c (%) (IC del 95% ^d)	n ^c (%) (IC del 95% ^d)	Diferencia en % ^e (IC del 95% ^f)	Se cumplió el objetivo de estudios de inmunopuente ^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; 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: La respuesta serológica se define como la obtención de un incremento ≥ 4 veces respecto al valor inicial (antes de la dosis 1). Si la medición inicial está por debajo del LLOQ, se considera una respuesta serológica al resultado a la prueba postvacunación $\geq 4 \times$ LLOQ

- * Se incluyeron en el análisis a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de la muestra de sangre posterior a la dosis 2) de infecciones pasadas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la visita 1 y 1 mes después de la dosis 2, SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas 1 y 2 y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la dosis 2) y no tenían historial médico de COVID-19.
- a. 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.
- b. Momento especificado por el protocolo para la toma de muestras de sangre.
- c. n = Número de participantes con respuesta serológica para el ensayo dado en el punto de dosis/muestreo dado.
- d. IC exactamente bilateral basado en el método Clopper y Pearson.
- e. Diferencia en proporciones, expresada como porcentaje (grupo 1 [5 a < 12 años] – grupo 2 [de 16 a 25 años]).
- f. IC bilateral, basado en el método Miettinen y Nurminen para la diferencia de proporciones, expresada como porcentaje.
- g. Los estudios de inmunopuente se declaran si el límite inferior del IC bilateral del 95% para la diferencia de proporciones es superior al -10.0%.
- h. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. El ensayo utiliza un virus indicador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en 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 personas de 6 meses a <5 años – Esquema primario de 3 dosis

La efectividad en personas de 6 meses de edad a 4 años se basa en una comparación de la eficacia contra la COVID-19 sintomática en comparación con el placebo y las respuestas inmunitarias en este grupo etario con personas de 16 a 25 años.

Eficacia en participantes de 6 meses de edad a 4 años, después de 3 dosis

El análisis de eficacia del Estudio 3 se realizó en la población combinada de participantes de 6 meses de edad a 4 años en base a casos confirmados entre 873 participantes en el grupo de COMIRNATY® (Cepa original) y 381 participantes en el grupo de placebo (proporción de aleatorización 2:1) que recibieron las 3 dosis del estudio de intervención durante el período de seguimiento ciego cuando la variante Ómicron de SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante predominante en circulación (fecha de corte de datos del 17 de junio de 2022).

La Tabla 17 presenta las características demográficas específicas de los participantes de 6 meses de edad a 4 años que recibieron 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original) (3 mcg de ARNmod) o placebo.

Tabla 17. Características demográficas - Participantes sin evidencia de infección antes de los 7 días posteriores a la dosis 3 - Período de seguimiento ciego - Fase 2/3 - 6 meses de edad a 4 años - Población de eficacia evaluable (3 dosis)

	COMIRNATY® (Cepa original) 3 mcg/Dosis (N^a=873) n^b (%)	Placebo (N^a=381) n^b (%)
Sexo		
Masculino	427 (48.9)	173 (45.4)
Femenino	446 (51.1)	208 (54.6)
Raza		
Blanca	666 (76.3)	296 (77.7)
Negra o Afroamericana	30 (3.4)	12 (3.1)
Indoamericana o Nativa de Alaska	2 (0.2)	0
Asiática	87 (10.0)	38 (10.0)
Nativo de Hawái u otros habitantes de las Islas del pacífico	0	1 (0.3)
Otras ^c	88 (10.1)	34 (8.9)
Etnia		
Hispana o Latina	98 (11.2)	27 (7.1)
No Hispana o Latina	774 (88.7)	354 (92.9)
No reportada	1 (0.1)	0





Comorbilidades ^d		
Si	76 (8.7)	37 (9.7)
No	797 (91.3)	344 (90.3)

Abreviaturas: MMWR = Reporte Semanal de Morbilidad y Mortalidad; NAAT = prueba de amplificación de ácidos nucleicos; Unión de N = unión a nucleoproteína del SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus 2.

Nota: Se incluyeron en el análisis a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (antes de los 7 días posteriores a la recepción de la dosis 3) de infecciones pasadas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la dosis 1, 1 mes después de la dosis 2 (si está disponible) y dosis 3 (si está disponible), SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] en las visitas de estudio de dosis 1, dosis 2 y dosis 3, y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada [antes de los 7 días posteriores a la recepción de la dosis 3]) y no tenían historial médico de COVID-19.

a. N = Número de participantes en el grupo especificado, o la muestra total. Este valor es el denominador para los cálculos de porcentaje.

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 una de las comorbilidades preespecificadas según MMWR 69(32);1081-8 y/u obesidad (IMC \geq percentil 95) durante 2 a <5 años.

Los resultados de eficacia de la vacuna después de la dosis 3 en participantes de 6 meses de edad a 4 años se presentan en la Tabla 18.

Tabla 18. Eficacia de la vacuna – Primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días posteriores a la dosis 3 – Período de seguimiento ciego – Participantes sin evidencia de infección y participantes con o sin evidencia de infección antes de los 7 días posteriores a la dosis 3 – Fase 2/3 – 6 meses de edad a 4 años - Población de eficacia evaluable (3 dosis)

Primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días posteriores a la dosis 3 en participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2*			
Subgrupo	COMIRNATY® (Cepa original) 3 mcg/Dosis N ^a =873 Casos n ^{1b} Tiempo de vigilancia ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a =381 Casos n ^{1b} Tiempo de vigilancia ^c (n ^{2d})	% de eficacia de la vacuna (IC del 95% ^e)
De 6 meses a 4 años ^e	13 0.124 (794)	21 0.054 (351)	73.2 (43.8, 87.6)
De 2 a 4 años	9 0.081 (498)	13 0.033 (204)	71.8 (28.6, 89.4)
De 6 meses a 23 meses	4 0.042 (296)	8 0.020 (147)	75.8 (9.7, 94.7)





Primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días posteriores a la dosis 3 en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2			
Subgrupo	COMIRNATY® 3 mcg/Dosis N^a=1294 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	Placebo N^a=612 casos n1^b Tiempo de vigilancia^c (n2^d)	% de eficacia de la vacuna (IC del 95%^e)
De 6 meses a 4 años ^e	14 0.149 (981)	23 0.067 (459)	72.5 (44.3, 86.9)
De 2 a 4 años	10 0.100 (639)	15 0.044 (286)	70.7 (30.3, 88.2)
De 6 a 23 meses	4 0.048 (342)	8 0.023 (173)	76.2 (11.1, 94.8)

Abreviaturas: NAAT = técnica de amplificación de ácidos nucleicos; Unión a la proteína N = unión a nucleoproteína del SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = Síndrome respiratorio agudo severo causado por coronavirus 2; VE = Eficacia de la vacuna.

* Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaban evidencia serológica ni virológica (antes de los 7 días posteriores a la recepción de la dosis 3) de infecciones pasadas por SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo en la dosis 1, 1 mes después de la dosis 2 (si está disponible), visitas de dosis 3 (si está disponible), SARS-CoV-2 no detectado por NAAT [hisopo nasal] en las visitas de estudio de dosis 1, dosis 2 y dosis 3, y un resultado negativo de NAAT [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de los 7 días posteriores a la recepción de la dosis 3) y no tenían historial médico de COVID-19.

- N = número de participantes en el grupo especificado.
- n1 = número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- Tiempo de vigilancia total en 1000 años-persona para el criterio de valoración dado en todos los participantes 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 = número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- El intervalo de confianza (IC) bilateral del 95% de la eficacia de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del tiempo de vigilancia.

El análisis de los casos de COVID-19 que excluyó aquellos relacionados con la coinfección con otros patógenos respiratorios no tuvo un impacto significativo en la eficacia estimada de la vacuna en esta población.

Entre los participantes de 2 a 4 años, se cumplieron los criterios de COVID-19 grave (como se describe en el protocolo, según la definición de la FDA y modificado para niños) en 9 casos [6 de COMIRNATY® (Cepa original) y 3 de placebo], de los cuales 5 de los 6 casos en el grupo de COMIRNATY® (Cepa original) cumplió un solo criterio de aumento de la frecuencia cardíaca o respiratoria y los 3 casos en el grupo de placebo cumplieron un solo criterio de aumento de la frecuencia cardíaca o disminución de la saturación de oxígeno periférico. Ninguno de los casos acumulados cumplía con los criterios de síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).

Entre los participantes de 6 a 23 meses de edad, se cumplieron los criterios de COVID-19 grave en 3 casos [2 de COMIRNATY® (Cepa original) y 1 de placebo], de los cuales 1 de los 2 casos en el grupo de COMIRNATY® (Cepa original) cumplió un solo criterio de aumento de la frecuencia cardíaca (152 lpm) y 1 caso en el grupo placebo cumplió un único criterio de aumento de la frecuencia cardíaca (172 lpm). Ninguno de los casos acumulados cumplió con los criterios para MIS-C.





Inmunogenicidad en participantes de 2 a 4 años, después de 3 dosis

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 del 2022.

La Tabla 19 presenta características demográficas específicas en la población de inmunogenicidad evaluable estudiada.

Tabla 19. 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

	COMIRNATY® (Cepa original) 3 mcg/Dosis 2 a 4 años (N^a = 143) n^b (%)	COMIRNATY® (Cepa original) 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)
Indoamericana 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 o latina	126 (88.1)	119 (70.0)
No informada	1 (0.7)	0

Nota: Se incluyeron en el análisis a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de la muestra de sangre posterior a la dosis 2) de infecciones pasadas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo antes de la dosis 1 y 1 mes después de la dosis 2, SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] antes de la dosis 1 y antes de la dosis 2 y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la dosis 2) y no tenían historial médico de COVID-19.

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





Se compararon los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50% de SARS-CoV-2 (NT50) 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 esquema primario de 3 dosis y un subgrupo seleccionado aleatoriamente de participantes del estudio 2 (fase 2/3) de 16 a 25 años a 1 mes después del esquema primario de 2 dosis, utilizando un ensayo de microneutralización contra la cepa de referencia (USA_WA1/2020). Los análisis primarios de inmunopuente compararon los títulos de la media geométrica (utilizando GMR) y las tasas de respuesta serológica (definida como alcanzar un aumento de al menos 4 veces el NT50 de SARS-CoV-2 con respecto a 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 respuesta serológica cumplieron con los criterios de inmunopuente previamente especificados (Tabla 20 y Tabla 21, respectivamente).

Tabla 20. GMT (NT50) de SARS-CoV-2 a 1 Mes después del Esquema 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

	COMIRNATY® (Cepa original)		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 SARS-CoV-2 – NT50 (título) ^e	1535.2 (1388.2; 1697.8)	1180.0 (1066.6; 1305.4)	1.30 (1.13; 1.50)

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

Nota: Se incluyeron en el análisis 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 infecciones pasadas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo 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 [hisopo nasal] en la dosis 1, dosis 2, y dosis 3 (estudio 3) de las visitas del estudio y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo 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 no tenían historial médico de COVID-19.

- n = Cantidad 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 × 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 ≥0.8.





- e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. El ensayo utiliza un virus indicador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. La muestra NT50 se define como la dilución sérica recíproca en la que se neutraliza el 50% del virus.

Tabla 21. Diferencia en Porcentajes de Participantes con respuesta serológica a 1 Mes después del Esquema 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 – Población de Inmunogenicidad Evaluable.

	COMIRNATY® (Cepa original)		Diferencia en % de las tasas de respuesta serológica ^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 del SARS-CoV-2; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2.

Nota: La respuesta serológica se define como la obtención de un incremento ≥ 4 veces respecto al valor inicial (antes de la dosis 1). Si la medición inicial está por debajo del LLOQ, se considera una respuesta serológica un resultado del ensayo postvacunación $\geq 4 \times$ LLOQ.

Nota: Se incluyeron en el análisis 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 infecciones pasadas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo 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 [hisopo nasal] antes de la dosis 1, 2 y 3 (estudio 3) de las visitas del estudio y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo 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 no tenían historial médico de COVID-19.

- N = Cantidad 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 = Cantidad de participantes con respuesta serológica 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 (2 a 4 años 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 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.
- El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. El ensayo utiliza un virus indicador 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 no validado de neutralización por reducción del foco de fluorescencia 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 descriptivo adicional de inmunogenicidad para participantes de 2 a 4 años que recibieron un esquema de 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original) 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 quienes recibieron un esquema primario de 2 dosis seguido por una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original) 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 COMIRNATY® (Cepa original) (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 COMIRNATY® (Cepa original) 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 COMIRNATY® (Cepa original) 30 mcg, los GMT neutralizantes de Ómicron fueron 164.2 a 1 mes después de la Dosis 3.

Inmunogenicidad en participantes de 6 a 23 meses de edad – después de 3 dosis

Se realizaron análisis de inmunogenicidad en el subgrupo de inmunopuente de 82 participantes del estudio 3 de 6 a 23 meses de edad 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 22 presenta las características demográficas específicas en la población de inmunogenicidad evaluable estudiada.

Tabla 22. Características Demográficas – Subgrupo de Inmunopuente – Participantes de 6 a 23 Meses de edad (Estudio 3) y Participantes de 16 a 25 Años (Estudio 2) – Sin Evidencia de Infección – Población de Inmunogenicidad Evaluable.

	COMIRNATY® (Cepa original) 3 mcg/Dosis 6 a 23 meses de edad (N^a = 82) n^b (%)	COMIRNATY® (Cepa original) 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)
Indoamericana 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 (15.9)	51 (30.0)
No hispana o latina	69 (84.1)	119 (70.0)

Nota: Se incluyeron en el análisis a los 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, anticuerpo de unión N [suero] negativo antes de la dosis 1, y 1 mes después de la dosis 2, SARS-CoV-2 no detectado mediante NAAT [hisopo nasal] antes de la dosis 1 y 2, y que presentaron un resultado negativo en NAAT (hisopo nasal) en cualquier visita no programada hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre de la dosis 2) y no tenían historial médico de COVID-19.

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

Se compararon títulos de anticuerpos neutralizantes del 50% (NT50) del SARS-CoV-2 1 mes después del esquema de la vacunación entre un subgrupo de inmunogenicidad de participantes de la fase 2/3 de 6 a 23 meses de edad del estudio 3 y un subgrupo seleccionado aleatoriamente 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 respuesta serológica (definida como alcanzar un aumento de al menos 4 veces el NT50 de SARS-CoV-2 respecto a antes de la dosis 1) en la población de inmunogenicidad evaluable de participantes sin evidencia de infección anterior por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis 3 en participantes de 6 a 23 meses de edad y hasta 1 mes después de la dosis 2 en participantes de 16 a 25 años. Tanto la GMR como la diferencia de respuesta serológica cumplieron con los criterios de inmunopuente previamente especificados (Tabla 23 y Tabla 24, respectivamente).





Tabla 23: GMT de SARS-CoV-2 (NT50) a 1 Mes después del Esquema de Vacunación – Subgrupo de Inmunopuente – Participantes de 6 a 23 Meses de edad (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

	COMIRNATY® (Cepa original)		GMR (IC del 95%) (6 a 23 meses de edad/16 a 25 años) ^{c,d}
	3 mcg/Dosis 6 a 23 meses de edad (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 = relación 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 el coronavirus 2.

Nota: Se incluyeron en el análisis a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre posterior a la dosis 2 [estudio 2], o 1 mes después de la toma de muestra de sangre posterior a la dosis 3 [estudio 3]) de infecciones pasadas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo 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 [hisopo nasal] en la dosis 1, 2 y 3 (estudio 3) de las visitas del estudio y que presentaron un resultado negativo en NAAT [hisopo 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 no tenían historial médico de COVID-19.

- n = Cantidad de participantes con resultados de ensayo válidos y determinados para el ensayo especificado en el punto de dosis/muestreo dado.
- Se calcularon la GMT e ICs del 95% bilaterales exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los ICs correspondientes (basados en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se fijaron en 0.5 × LLOQ.
- Se calcularon la GMR e ICs del 95% bilaterales exponenciando la diferencia media de los logaritmos de los títulos (6 a 23 meses de edad 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 de la GMR es mayor que 0.67 y la estimación puntual de la GMR es ≥0.8.
- El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. El ensayo utiliza un virus indicador fluorescente derivado de la cepa USA_WAI/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 24: Diferencia en Porcentajes de Participantes con Respuesta Serológica a 1 Mes Después del Esquema de Vacunación – Subgrupo de Inmunopuente – Participantes de 6 a 23 Meses de edad (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

	COMIRNATY® (Cepa original)		Diferencia en % de las tasas de respuesta serológica ^d (IC del 95% ^e) (6 a 23 meses de edad menos 16 a 25 años) ^f
	3 mcg/Dosis 6 a 23 meses de edad (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 de SARS-CoV-2; NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2.

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

Nota: Se incluyó en el análisis a los participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de la toma de muestra de sangre posterior a la dosis 2 [estudio 2], o 1 mes después de la toma de muestra de sangre posterior a la dosis 3 [estudio 3]) de infecciones pasadas por el SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo antes de 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 [hisopo nasal] antes de la dosis 1, 2 y 3 (estudio 3) de las visitas del estudio y que presentaron un resultado negativo en NAAT [hisopo 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 no tenían historial médico de COVID-19.

- N = Cantidad 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 = Cantidad de participantes con respuesta serológica 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 de edad 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 NT50 del SARS-CoV-2 se determinó mediante el ensayo de microneutralización del virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. El ensayo utiliza un virus indicador 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 no validado por reducción del foco de fluorescencia 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 de edad que recibieron un esquema de 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original)





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 esquema primario de 2 dosis seguido por una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original) 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 COMIRNATY® (Cepa original) (mediana de 13.0 semanas) que los participantes de 6 a 23 meses de edad (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 COMIRNATY® (Cepa original) 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 COMIRNATY® (Cepa original) 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 COMIRNATY® (Cepa original) se demostró mediante la evaluación de las respuestas inmunitarias de no inferioridad del NT50 del SARS-CoV-2 un mes después de una dosis de refuerzo. En el estudio 2, un análisis del NT50 del SARS-CoV-2 demostró respuestas inmunes no inferiores a un mes después de una dosis de refuerzo en comparación con un mes después de la dosis 2 en participantes de al menos 18 a 55 años que no presentaban evidencia serológica o virológica de una infección anterior por SARS-CoV-2 hasta un mes después de la dosis de refuerzo, según los criterios de no inferioridad preespecificados tanto para la GMR como para la diferencia en las tasas de respuesta serológica. La respuesta serológica para un participante se definió como lograr un aumento ≥ 4 veces desde el valor inicial (antes de la dosis 1) en NT50 (Tabla 25 y Tabla 26).

La GMR del NT50 del SARS-CoV-2 después de un mes de la dosis de refuerzo a un mes después de la dosis 2 fue de 3.26 (IC del 97.5% bilateral: 2.76, 3.86), que cumplió con los criterios de no inferioridad para GMR (límite inferior del IC del 97.5% bilateral > 0.67 y la estimación puntual del GMR ≥ 0.8).

Una alta proporción de participantes (99.5%) tuvo una respuesta serológica un mes después de la dosis 3 en comparación con 95.0% un mes después de la dosis 2. La diferencia en las proporciones de participantes con una respuesta serológica un mes después de la dosis de refuerzo (dosis 3) y un mes después de la dosis 2 (dosis 3 menos dosis 2) fue de 1.5% (IC del 97.5% bilateral: 1.0%, 7.9%), que cumplió con el criterio de no inferioridad del 10% (es decir, límite inferior del IC del 97.5% bilateral $> 10\%$).





Tabla 25: Resumen de la Relación Media Geométrica para Títulos Neutralizantes del 50% - Comparación de un Mes Después de la Dosis de Refuerzo a un Mes Después de la Dosis 2 – Participantes Sin Evidencia de Infección Hasta un Mes Después de la Dosis de Refuerzo* - Población de Inmunogenicidad Evaluable de la Dosis de Refuerzo[±]

Ensayo	n ^a	COMIRNATY® (Cepa original) Tiempo de muestreo			Cumplió el objetivo de no inferioridad ^d (S/N)
		1 Mes después de la dosis de refuerzo	1 Mes después de la Dosis 2	1 Mes después de la dosis de refuerzo – 1 Mes después de la Dosis 2	
		GMT ^b (IC ^b del 95%)	GMT ^b (IC ^b del 95%)	GMR ^c (IC ^c del 97.5%)	
Ensayo de neutralización 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 = relación media geométrica; GMT = títulos de la media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación (por sus siglas en inglés); unión N = unión a nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácido nucleico (por sus siglas en inglés); NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = Síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2; S/N = sí/no.

* Se incluyeron en el análisis a participantes que no tenían evidencia serológica o virológica [hasta 1 mes después de recibir una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original)] de infección anterior por SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo y SARS-CoV-2 no detectado por NAAT [hisopo nasal]) y tuvieron un NAAT (hisopo nasal) negativo en cualquier visita no programada hasta un mes después de la dosis de refuerzo.

± Todos los participantes elegibles que habían recibido 2 dosis de COMIRNATY® (Cepa original) cómo 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 COMIRNATY® (Cepa original), tuvieron al menos 1 resultado válido y determinado de inmunogenicidad después de la dosis de refuerzo, de la toma 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 momentos de muestreo dentro de la ventana especificada.
- b. Se calcularon las GMTs y los ICs del 95% bilaterales exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los ICs correspondientes (basados en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en $0.5 \times \text{LLOQ}$.
- c. Se calcularon las GMRs y los ICs del 97.5% bilaterales exponenciando las diferencias medias en los logaritmos del ensayo y los ICs correspondientes (basados en la distribución t de Student).
- d. Se declara no inferioridad si el límite inferior del IC del 97.5% bilateral para la GMR es >0.67 y la estimación puntual de la GMR es ≥ 0.80 .
- e. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó usando el ensayo de microneutralización del virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. El ensayo utiliza un virus indicador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. La muestra NT50 se define como la dilución de suero recíproca en la que se neutraliza el 50% del virus.





Tabla 26: Diferencia Porcentual de Participantes que Lograron una Respuesta Serológica – 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 de inmunogenicidad evaluable de la dosis de refuerzo[‡]

Ensayo	N ^a	COMIRNATY® (Cepa original) Tiempo de muestreo		Diferencia (1 mes después de la dosis de refuerzo – 1 mes después de la Dosis 2)	Cumplió el objetivo de no inferioridad ^f (S/N)
		1 Mes después de la Dosis de refuerzo	1 Mes después de la Dosis 2		
		n ^b % (IC ^c del 95%)	n ^b % (IC ^c del 95%)		
Ensayo de neutralización 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 (por sus siglas en inglés); unión N= unión a nucleoproteína del SARS-CoV-2; NAAT = prueba de amplificación de ácido nucleico (por sus siglas en inglés); NT50 = título de neutralización del 50%; SARS-CoV-2 = Síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2; S/N = sí/no.

Nota: La respuesta serológica se define como lograr un aumento ≥ 4 veces superior al valor inicial (antes de la dosis 1). Si la medición inicial está por debajo del LLOQ, un resultado de ensayo posterior a la vacunación $\geq 4 \times$ LLOQ se considera una respuesta serológica.

* Se incluyeron en el análisis a participantes que no tenían evidencia serológica o virológica (hasta 1 mes después de recibir una dosis de refuerzo) de infección anterior por SARS-CoV-2 (es decir, anticuerpo de unión N [suero] negativo y SARS-CoV-2 no detectado por NAAT [hisopo nasal]) y tuvieron un NAAT (hisopo nasal) negativo en cualquier visita no programada hasta un mes después de la dosis de refuerzo.

‡ Todos los participantes elegibles habían recibido 2 dosis de COMIRNATY® (Cepa original) cómo 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 COMIRNATY® (Cepa original), tuvieron al menos 1 resultado válido y determinado de inmunogenicidad, después de la dosis de refuerzo, de la toma 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 al inicio del estudio, 1 mes después de la dosis 2 y 1 mes después de la dosis de refuerzo dentro de la ventana especificada. Estos valores son los denominadores para los cálculos de porcentaje.

b. n = Número de participantes con respuesta serológica para el ensayo dado en el momento de muestreo/dosis indicados.

c. IC exacto bilateral basado en el método Clopper y Pearson.

d. Diferencia en proporciones, expresada como 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 en proporciones, expresado como porcentaje.

f. Se declara no inferioridad 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 usando el ensayo de microneutralización del virus SARS-CoV-2 mNeonGreen. El ensayo utiliza un virus indicador fluorescente derivado de la cepa USA_WA1/2020 y la neutralización del virus se lee en monocapas de células Vero. La muestra NT50 se define como la dilución de suero recíproca a la que se neutraliza el 50% del virus.



Eficacia relativa de la vacuna en pacientes de 16 años y mayores – después de la dosis de refuerzo

Se realizó un análisis intermedio de eficacia del estudio 4, un estudio de dosis de refuerzo controlado con placebo en aproximadamente 10,000 participantes de 16 años y mayores que fueron reclutados del estudio 2, se evaluaron 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 del 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 COMIRNATY® (Cepa original) después de la serie primaria en comparación con el grupo de la dosis de refuerzo de placebo, que solo recibió la dosis de la serie primaria. La información sobre la eficacia relativa de la vacuna para los participantes de 16 años y mayores se presenta en la Tabla 27.

Tabla 27: Eficacia de la Vacuna – Primera Aparición de COVID-19 a Partir de 7 Días Después de la Dosis 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 Evaluable en cuanto a la eficacia

Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes sin evidencia de infección previa por el SARS-CoV-2*			
	COMIRNATY® (Cepa original) N^a=4689 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a=4664 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	% de eficacia relativa de la vacuna^e (IC del 95%^f)
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo	63 1.098 (4639)	148 0.932 (4601)	63.9 (51.1, 73.5)
Primera aparición de COVID-19 a partir de los 7 días después de la dosis de refuerzo en participantes con o sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2			
	COMIRNATY® (Cepa original) N^a=4977 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	Placebo N^a=4942 Casos n^{1b} Tiempo de vigilancia^c (n^{2d})	% de eficacia relativa de la vacuna^e (IC del 95%^f)
Primera aparición de COVID-19 a partir de 7 días después de la dosis de refuerzo	67 1.173 (4903)	150 0.989 (4846)	62.4 (49.5, 72.2)





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

* Se incluyeron en el análisis a los participantes que no presentaron evidencia serológica ni virológica (antes de 7 días después de recibir la dosis de refuerzo) de infección previa por el SARS-CoV-2 (es decir, resultado negativo de anticuerpos de unión a la proteína N [suero] en la visita 1 y en los que no se detectó el SARS-CoV-2 mediante NAAT [hisopo nasal] en la visita 1 y que tuvieron un resultado negativo mediante NAAT [hisopo nasal] en cualquier visita no programada antes de 7 días después de la dosis de refuerzo).

- a. N = Número de participantes en el grupo especificado.
- b. n1 = Número de participantes que cumplían la definición del criterio de valoración.
- c. Tiempo de vigilancia total en 1000 años-persona para el criterio de valoración especificado en todos los participantes de cada grupo en riesgo para el criterio de valoración. El periodo de tiempo para la acumulación de casos de COVID-19 es de 7 días después de la vacunación de refuerzo hasta el final del periodo de vigilancia.
- d. n2 = Número de participantes en riesgo para el criterio de valoración.
- e. Eficacia relativa de la vacuna en el grupo de la dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Cepa original) en comparación con el grupo del placebo (sin dosis de refuerzo).
- f. El intervalo de confianza (IC) bilateral de la eficacia relativa de la vacuna se calcula por el método de Clopper y Pearson ajustado en función del 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 COMIRNATY® (Cepa original) se basó en una evaluación de NT50 frente a la cepa de referencia SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Los análisis de NT50 1 mes después de la dosis de refuerzo en comparación con antes de la dosis de refuerzo (dosis 3) demostraron un aumento sustancial en el GMT en personas de 5 a <12 años que no tenían evidencia serológica o virológica de infección previa por SARS-CoV-2 hasta 1 mes después de la dosis de refuerzo. Este análisis se resume en la Tabla 28.

Tabla 28. Resumen de títulos medios geométricos – NT50 – Participantes sin Evidencia de Infección – Fase 2/3 – Grupo de Immunogenicidad – 5 a <12 años – Población de Immunogenicidad Evaluable

		COMIRNATY® (Cepa original) 10 mcg/Dosis					
		Grupo de 3 dosis		Grupo 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)
	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 = títulos de la media geométrica; 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 aleatoriamente 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 inmunopuente de 2 dosis.

Nota: Los participantes incluidos en este análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección anterior 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 (hisopo nasal) en las visitas del estudio de la dosis 1 y 2 y cualquier visita no programada antes de la recolección 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 (hisopo nasal) en las visitas de estudio de la dosis 1, 2 y 3 y cualquier visita no programada antes de la recolección 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 recolección 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 GMTs y los ICs del 95% bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los ICs correspondientes (basados en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en $0.5 \times \text{LLOQ}$.

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

Los GMTs 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 GMTs neutralizantes observados para la variante Ómicron y la cepa de referencia fueron 27.6 y 323.8, respectivamente. Un mes después de la dosis 3, los GMTs neutralizantes observados para la variante Ómicron y la cepa de referencia fueron 614.4 y 1702.8, respectivamente (consulte la Tabla 29).

Para la variante de Ómicron, los títulos neutralizantes 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 29: 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

		COMIRNATY® (Cepa original) 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 = títulos de la media geométrica; 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 (hisopo nasal) en las visitas del estudio de la dosis 1 y 2 y cualquier visita no programada antes de la recolección 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), dosis 3 y un mes después de la dosis 3; un resultado negativo de NAAT (hisopo nasal) en las visitas del estudio de la dosis 1, 2 y 3 y cualquier visita no programada antes de la recolección 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 GMTs y los ICs del 95% bilaterales se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los ICs correspondientes (basados en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en $0.5 \times \text{LLOQ}$.

Inmunogenicidad en participantes de 6 meses de edad a 4 años, después de una dosis de refuerzo de COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5)

En un análisis de un subgrupo del estudio 6, 60 participantes de 6 meses de edad a 4 años recibieron COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) como dosis de refuerzo después de recibir 3 dosis previas de COMIRNATY® (Cepa original). Los resultados incluyen datos de inmunogenicidad de un subgrupo control de participantes de 6 meses de edad a 4 años en el estudio 3 que recibieron 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original).

A un mes después de una dosis de refuerzo, COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) generó mayores títulos neutralizantes específicos de Ómicron BA.4/BA.5 en comparación con los títulos en el grupo de control que recibieron 3 dosis de COMIRNATY® (Cepa original). COMIRNATY® (Bivalente BA.4/BA.5) también generó títulos similares específicos de la cepa de referencia en comparación con los títulos en el grupo control.



Los resultados de inmunogenicidad de la vacuna después de una dosis de refuerzo en participantes de 6 meses de edad a 4 años se presentan en la Tabla 30.

Tabla 30. Estudio 6 – Títulos de la media geométrica, por estado inicial (Dosis 4 Estudio 6/Dosis 3 Estudio 3) del SARS-CoV-2 – Participantes Con o Sin evidencia de infección – 6 meses de edad a 4 años – Población de inmunogenicidad evaluable.

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2	Grupo etario	Estado inicial del SARS-CoV-2	Punto de tiempo de muestreo ^a	Grupo de vacunas (asignado/aleatorizado)			
				Estudio 6 COMIRNATY® Bivalente (BA.4/BA.5) 3 mcg Dosis 4 y 1 mes Después de la dosis 4		Estudio 3 COMIRNATY® (Cepa original) 3 mcg Dosis 3 y 1 mes Después de la dosis 3	
				n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)	n ^b	GMT ^c (IC del 95% ^c)
Ómicron BA.4/BA.5 - NT50 (título) ^f	6 meses a 4 años	General	Antes de la vacunación	54	192.5 (120.4, 307.8)	54	70.5 (51.1, 97.2)
			1 mes	58	1695.2 (1151.8, 2494.9)	54	607.9 (431.1, 857.2)
		Positivo ^d	Antes de la vacunación	16	1315.4 (789.1, 2192.8)	15	351.7 (195.2, 633.8)
			1 mes	16	4897.7 (3085.5, 7774.1)	15	1785.9 (1009.4, 3159.9)
		Negativo ^e	Antes de la vacunación	38	85.7 (56.6, 129.8)	36	38.2 (34.2, 42.8)
			1 mes	41	1116.0 (701.3, 1776.1)	36	416.2 (287.8, 602.0)
	6 a 23 meses	General	Antes de la vacunación	21	243.9 (115.3, 516.1)	23	96.0 (55.3, 166.8)
			1 mes	23	2011.4 (1141.3, 3544.9)	23	625.6 (365.7, 1070.5)
		Positivo ^d	Antes de la vacunación	9	1157.5 (653.8, 2049.2)	9	368.1 (189.1, 716.9)
			1 mes	9	4978.7 (3844.4, 6447.8)	9	1378.6 (568.4, 3343.3)
		Negativo ^e	Antes de la vacunación	12	75.9 (39.5, 145.7)	13	40.9 (30.0, 55.7)
			1 mes	13	1074.7 (454.2, 2543.0)	13	351.3 (186.4, 662.4)
	2 a 4 años	General	Antes de la vacunación	33	165.6 (88.3, 310.5)	31	56.1 (38.0, 82.7)
			1 mes	35	1514.9 (882.2, 2601.5)	31	595.0 (370.5, 955.6)
		Positivo ^d	Antes de la vacunación	7	1550.5 (498.2, 4825.5)	6	328.4 (75.7, 1424.1)
			1 mes	7	4795.4 (1421.9, 16172.9)	6	2633.3 (1212.8, 5717.8)
		Negativo ^e	Antes de la vacunación	26	90.7 (52.1, 157.9)	23	36.8 (34.2, 39.6)





			1 mes	28	1135.7 (630.3, 2046.5)	23	458.1 (281.6, 745.1)
Cepa de referencia - NT50 (título) ^f	6 meses a 4 años	General	Antes de la vacunación	57	2678.1 (1913.0, 3749.2)	53	776.8 (536.4, 1125.0)
			1 mes	58	9733.0 (7708.2, 12289.6)	53	9057.3 (7223.4, 11356.8)
		Positivo ^d	Antes de la vacunación	16	5692.3 (3206.9, 10103.6)	15	3806.2 (2339.5, 6192.4)
			1 mes	16	10659.2 (6612.0, 17183.9)	15	13024.3 (8318.8, 20391.3)
		Negativo ^e	Antes de la vacunación	41	1995.4 (1355.6, 2937.2)	35	417.8 (302.7, 576.7)
			1 mes	41	9336.0 (7023.1, 12410.5)	35	8131.1 (6238.2, 10598.4)
	6 a 23 meses	General	Antes de la vacunación	22	2491.2 (1432.0, 4333.8)	22	981.6 (503.5, 1913.7)
			1 mes	23	8737.2 (5959.6, 12809.5)	23	9221.7 (6734.0, 12628.3)
		Positivo ^d	Antes de la vacunación	9	4005.8 (1612.3, 9953.0)	9	4026.9 (2343.3, 6920.1)
			1 mes	9	8696.2 (4102.8, 18432.5)	9	11589.2 (5807.3, 23127.8)
		Negativo ^e	Antes de la vacunación	13	1793.0 (853.7, 3766.1)	12	363.8 (181.1, 730.8)
			1 mes	13	8525.7 (4988.2, 14572.1)	13	7751.6 (5407.5, 11111.9)
	2 a 4 años	General	Antes de la vacunación	35	2802.7 (1795.7, 4374.3)	31	657.9 (421.5, 1026.9)
			1 mes	35	10448.3 (7685.1, 14205.1)	30	8933.3 (6388.0, 12492.9)
		Positivo ^d	Antes de la vacunación	7	8942.8 (4352.3, 18374.9)	6	3497.6 (1031.2, 11863.2)
			1 mes	7	13847.7 (6795.9, 28216.6)	6	15516.7 (7495.6, 32121.4)
		Negativo ^e	Antes de la vacunación	28	2097.0 (1295.2, 3395.0)	23	449.1 (309.5, 651.7)
			1 mes	28	9737.9 (6811.7, 13921.2)	22	8364.0 (5685.0, 12305.6)





Abreviaturas: GMT = títulos de la media geométrica; LLOQ = límite inferior de cuantificación; Unión N = unión a 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.

- 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 muestreo dado.
- c. Los GMTs y los ICs bilaterales del 95% se calcularon exponenciando el logaritmo medio de los títulos y los ICs correspondientes (basados en la distribución t de Student). Los resultados del ensayo por debajo del LLOQ se establecieron en $0.5 \times \text{LLOQ}$.
- d. Para el estudio 6: Resultado positivo al anticuerpo de unión N en la visita de dosis 4, resultado positivo a NAAT en la visita de dosis 4 o historial médico de COVID-19. Para el estudio 3: Resultado positivo al anticuerpo de unión N en la dosis 1, 1 mes después de la dosis 2 (si está disponible), o visitas de dosis 3, resultado positivo a NAAT en la dosis 1, 2, 3, o cualquier visita por enfermedad no programada hasta la visita de la dosis 3, o historial médico de COVID-19.
- e. Para el estudio 6: resultado negativo al anticuerpo de unión N en la visita de la dosis 4, resultado negativo a NAAT en la visita de la dosis 4 y sin historial médico de COVID-19. Para el estudio 3: Resultado negativo al anticuerpo de unión a N en la dosis 1, 1 mes después de la Dosis 2 (si está disponible) y visitas de la dosis 3, resultado negativo a NAAT en la dosis 1, 2, 3 y cualquier visita por enfermedad no programada hasta la visita de la dosis 3, y sin historial médico de COVID-19.
- f. El NT50 del SARS-CoV-2 se determinó utilizando una plataforma de ensayo validada de 384 pocillos (cepa original [USA-WA1/2020, aislada en enero de 2020] y Ómicron B.1.1.529 subvariante BA.4/BA.5).

6.2 Propiedades farmacocinéticas.

No aplica.

6.3 Datos preclínicos sobre seguridad.

Fertilidad

Se desconoce si COMIRNATY® tiene un impacto sobre la fertilidad. Los estudios en animales realizados con COMIRNATY® (Cepa original) no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad femenina ni toxicidad reproductiva.

Los datos no clínicos de COMIRNATY® (Cepa original) revelan que no hay ningún peligro especial para los humanos según estudios convencionales de toxicidad de dosis repetidas y toxicidad de reproducción y del desarrollo.

7. Datos farmacéuticos.

7.1 Lista de aditivos.

ALC-0315
ALC-0159
DSPC
Colesterol
Sacarosa
Trometamina
Tris (hidroximetil) hidrocloreuro de aminometano
Agua para fabricación de inyectables

7.2 Incompatibilidades.

No aplica.





7.3 Plazo de caducidad.

18 meses (gris, naranja y marrón).
12 meses (azul)

7.4 Condiciones de conservación y almacenaje.

COMIRNATY® se puede recibir congelada entre -90°C y -60°C. Una vez recibida, la vacuna congelada se puede almacenar entre -90°C y -60°C o entre 2°C y 8°C.

Descongelar los frascos ampula

- Los frascos ampula congelados (entre -90°C y -60°C) se pueden descongelar a una temperatura entre 2°C y 8°C o a temperaturas de hasta 30°C (ver instructivos anexos correspondientes).
- Una vez descongelada, la vacuna no debe volver a congelarse.

Vida útil de los frascos ampula refrigerados

- Al recibirlos los frascos ampula congelados se pueden transferir al almacenamiento refrigerado (entre 2°C y 8°C). Una vez trasladados al almacenamiento refrigerado, los frascos ampula sin abrir se pueden almacenar durante un único período de hasta 10 semanas, sin exceder la fecha de caducidad impresa original (CAD).
- Al trasladar el producto a un lugar de almacenamiento entre 2°C y 8°C, se debe tachar la fecha de caducidad original en el embalaje exterior y se debe escribir la fecha de caducidad actualizada (10 semanas a partir de la fecha en que se retiraron los frascos ampula del almacenamiento congelado). La vacuna debe usarse o desecharse antes de la fecha de caducidad actualizada.
- Si la vacuna se recibe refrigerada (entre 2°C y 8°C) se debe almacenar entre 2°C y 8°C. Compruebe que la fecha de caducidad del embalaje exterior se haya actualizado para reflejar la fecha de caducidad refrigerada y que se haya tachado la fecha de caducidad original.

Almacenamiento de los frascos ampula descongelados, abiertos (perforados o diluidos)

- Los frascos ampula pueden almacenarse a temperaturas entre 8°C y 30°C durante un total de 24 horas, incluido el almacenamiento antes y después de la punción. Una vez que se ha perforado o diluido un frasco ampula (dilución con solución inyectable de 9 mg/mL de cloruro de sodio al 0.9%), se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 12 horas entre 2°C y 30°C.
- Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto debe usarse inmediatamente después de la primera punción de los frascos ampula de dosis única y dentro de las 12 horas posteriores a la punción o dilución de los frascos ampula multidosis. Si no se usa dentro del tiempo recomendado, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.





7.5 Presentaciones

- Caja de cartón con 10 frascos ampula multidosis con 6 dosis de 30 µg/0.3 mL (Listo para usar). Tapa gris oscuro.
- Caja de cartón con 10 frascos ampula monodosis de 30 µg/0.3 mL (Listo para usar). Tapa gris claro.
- Caja de cartón con 10 frascos ampula multidosis con 6 dosis de 10 µg/0.3 mL (Listo para usar). Tapa azul oscuro.
- Caja de cartón con 10 frascos ampula monodosis de 10 µg/0.3 mL (Listo para usar). Tapa azul claro.
- Caja de cartón con 10 frascos ampula multidosis con 10 dosis de 10 µg/0.2 mL (después de la dilución). Tapa naranja.
- Caja de cartón con 10 frascos ampula multidosis con 10 dosis de 3 µg/0.2 mL (después de la dilución). Tapa marrón.

Todas las presentaciones con instructivo anexo.

7.6 Leyendas de advertencia y precautorias.

Bibliografía exclusiva para profesionales de la salud.

No se agite.

Léase el instructivo para indicaciones de reconstitución e instrucciones de uso por presentación y almacenamiento.

No se administre a menores de 6 meses o conforme a las consideraciones de cada presentación, ver instructivo anexo.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

y a la línea Pfizer 800 401 2002.

8. Titular del registro

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca, Zona Industrial, C.P. 50140, Toluca, México, México.

9. Representante legal

No aplica.

10. Número de registro sanitario

451M2023 SSA

