

ANEXO 1.1. Información científica sobre la vacuna COMIRNATY® (VACUNA CONTRA LA COVID-19 DE PFIZER- BIONTECH o TOZINAMERAN).

La vacuna Comirnaty® (nombre genérico Tozinameran) o vacuna contra a COVID-19 **BNT162b2 de Pfizer-Biontech** ha superado las fases de investigación clínica que se resumen en este documento, y que dan respuesta a las preguntas clave para toda vacuna, su seguridad y su eficacia. El documento técnico ha sido elaborado a partir de la información recogida y publicada hasta la fecha.

La primera pregunta debería ser si la vacuna Comirnaty® es segura e inmunógena. Los **ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase I-II** ponen de manifiesto que sí lo es, incluso en un grupo de sujetos que han pasado la enfermedad, tal y como se expone en la siguiente tabla (Tabla 1.) que ha sido publicada en la revista Nature. La vacuna ha presentado en esta fase I/II efectos adversos locales leves en el 58-100% de los casos y tanto los efectos locales como generales leves han remitido de forma espontánea, y éstos han sido más frecuentes tras la segunda dosis. No se han presentado efectos adversos graves.

Tabla 1. Resumen estudios publicados ECA Fase I/II

Fechas / primer autor / publicación	Contenidos
<p>12/ago/2020</p> <p>Mulligan MJ, <i>et al.</i> Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults</p> <p>Nature. 2020;586:589-93</p> <p>ClinicalTrials.gov: NCT04368728</p>	<p>Diseño</p> <p>45 adultos sanos 18-55 años</p> <ul style="list-style-type: none"> Aleatorizado, ciego para el observador, controlado con placebo, escala de dosis (10, 30 y 100 mcg) BNT162b1, 2 dosis con 3 semanas de intervalo <p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> A los 28 días, 100 % con anticuerpos frente a RBD con dosis de 10 y 30 mcg <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> Efectos adversos locales leves 58-100 % Efectos locales y generales más frecuentes con la 2.^a dosis <p>No efectos adversos graves</p>
<p>30/sept/2020</p> <p>Sahin U, <i>et al.</i> COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses</p> <p>Nature. 2020;586:594-9</p>	<p>Diseño</p> <ul style="list-style-type: none"> 35 adultos sanos de 18-55 años Abierto, no aleatorizado, escala de dosis 1 y 50 mcg BNT162b1, 2 dosis con 3 semanas de intervalo <p>Resultados</p> <p>Respuesta celular CD4+ y CD8+ y de anticuerpos neutralizantes</p>

<http://vacunasaep.org/> • @CAV_AEP

La otra pregunta es si Comirnaty® es eficaz incluso en personas que hayan pasado la COVID-19. Los resultados del ECA fase III de la vacuna COMIRNATY®, publicados en el NEJM el 10 de diciembre muestran que la vacuna tiene una eficacia del 95% en las personas que no han padecido la enfermedad y que podría ser eficaz también en los sujetos que han sufrido la enfermedad

previamente. En estos últimos, la efectividad vacunal sería del 85,1% (IC95% -20,9 a 98,2, $p = 0,0747$). Aunque no alcanza la significación estadística a un nivel de $\alpha < 0,05$ no se queda demasiado alejado y el estimador puntual es robusto. A continuación se detalla información contenida en este artículo sobre eficacia (tabla 2) y seguridad (figura 1).

Tabla 2. Eficacia vacunal frente a la Covid-19 al menos 7 días después de la segunda dosis*

Efficacy End Point	BNT162b2		Placebo		Vaccine Efficacy, % (95% Credible Interval)‡	Posterior Probability (Vaccine Efficacy >30%)§
	No. of Cases	Surveillance Time (n)†	No. of Cases	Surveillance Time (n)†		
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants without evidence of infection	(N=18,198)		(N=18,325)		95.0 (90.3-97.6)	>0.9999
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants with and those without evidence of infection	(N=19,965)		(N=20,172)		94.6 (89.9-97.3)	>0.9999

* The total population without baseline infection was 36,523; total population including those with and those without prior evidence of infection was 40,137.

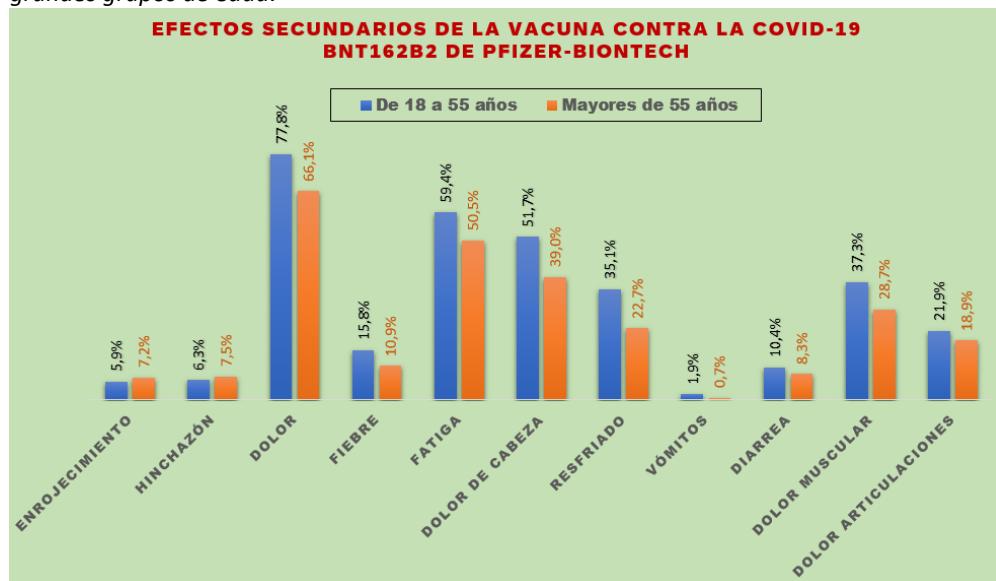
† The surveillance time is the total time in 1000 person-years for the given end point across all participants within each group at risk for the end point. The time period for Covid-19 case accrual is from 7 days after the second dose to the end of the surveillance period.

‡ The credible interval for vaccine efficacy was calculated with the use of a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for the surveillance time.

§ Posterior probability was calculated with the use of a beta-binomial model with prior beta (0.700102, 1) adjusted for the surveillance time.

Los datos de **seguridad** a diferencia de los de efectividad, no están estratificados por sujetos que hubieran padecido o no una infección por SARS-CoV-2 con anterioridad.

Figura 1. Efectos secundarios de la vacuna COMIRNATY® de Pfizer-Biontech contra la Covid-19 por grandes grupos de edad.



En la fase III del ECA se reclutaron 43.548 voluntarios de los cuales 21.720 recibieron la vacuna Comirnaty® y 21.728 recibieron un placebo. Hubo 8 casos de Covid-19 con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis entre los voluntarios a los que les fue administrado Comirnaty® y 162 casos entre los que recibieron un placebo; esto supone una eficacia del 95% en la prevención de la Covid-19 (intervalo de confianza del 95%, 90.3%-97.6%). Se observó una eficacia similar

(en general del 90 al 100%) entre los diferentes subconjuntos definidos por edad, género, raza, etnia, índice de masa corporal y presencia de afecciones coexistentes. En las personas mayores de 65 años, en las que la letalidad de la Covid-19 se incrementa de forma marcada, la eficacia fue un 94,7%.

De los 10 casos graves de Covid-19 con inicio después de la primera dosis, 9 se dieron en voluntarios a los que les fue administrado un placebo y 1 en un voluntario al que le fue administrado Comirnaty®. Esto supone que la vacuna tiene una efectividad del 89% (11-99%) (Cálculo propio) entre la primera y la segunda dosis para proteger frente a la enfermedad grave. El perfil de seguridad de la vacuna Comirnaty® se caracteriza por un dolor leve a moderado en la zona inyectada, cansancio y dolor de cabeza. La incidencia de eventos adversos graves fue baja y fue parecida en el grupo que recibió la vacuna y el grupo que recibió el placebo.

La primera variable principal era la eficacia de la Comirnaty® ante un caso de Covid-19 confirmado al menos 7 días después de la segunda dosis en voluntarios que no mostraban evidencia serológica o virológica alguna del SARS-CoV-2 hasta 7 días después de la segunda dosis; la segunda variable principal era la eficacia en voluntarios con y sin pruebas de una infección previa. Según el criterio de la FDA si el paciente presenta al menos uno de los síntomas siguientes se puede confirmar la presencia de Covid-19: fiebre, tos nueva o aumentada, dificultad respiratoria nueva o aumentada, escalofríos, dolor muscular nuevo o aumentado, pérdida de olfato y gusto, dolor de garganta, diarrea o vómitos, combinado con un espécimen respiratorio tomado durante el periodo en el que el paciente muestra síntomas o en los 4 días de antes o después de haber sido positivo por SARS-CoV-2 confirmado por pruebas de amplificación de ácido nucleico, ya sea en el laboratorio central o en el centro de pruebas local (empleando una prueba aceptable definida por protocolo).

Entre las variables secundarias principales se incluyó la eficacia de Comirnaty® ante los casos de la enfermedad grave del Covid-19. Según la FDA se puede definir como casos de enfermedad grave por SARS Cov-2 a aquellos que presenten las siguientes características adicionales: signos clínicos en reposo indicativos de enfermedad sistémica grave; fallo respiratorio; signos de convulsión; disfunción renal, hepática o neurológica aguda; ingreso en unidad de cuidados intensivos; o fallecimiento.

La tabla S1 del anexo complementario, disponible en NEJM.org, incluye una explicación de los distintos parámetros utilizados para evaluar los resultados del estudio. En resumen, la población escogida para el análisis de seguridad consta de un total de 43.448 voluntarios de 16 o más años de edad inyectados con el prototipo de vacuna o con un placebo. A fecha del 9 de octubre de 2020 se disponía de datos de seguridad (según los criterios de la FDA) de 37.706 personas con una mediana de seguimiento de 2 meses. A su vez, se creó un subconjunto de 8183 personas para evaluar la reactogenicidad local.

La población correspondiente al análisis de intención de tratamiento (mITT) incluye todos los grupos de edad de 12 años de edad o mayores (43.355 personas; 100 voluntarios de entre 12 y 15 años contribuyeron a las personas-año pero no se incluyó ningún caso). El número de personas en las que se podía valorar la eficacia de la vacuna 7 días después de la segunda dosis y que no mostraban ningún indicio de infección previa ascendió a un total de 36.523, y el número de personas que en las que se podía valorar la eficacia del fármaco, esta vez con y sin indicios de infección previa ascendió a 40.137 personas.

Información detallada de los Resultados del ECA Fase III publicado en NEJM

Participantes

Entre el 27 de Julio y el 14 de noviembre del año 2020, un total de 44.820 personas fueron examinadas, y 43.548 personas de 16 años de edad o mayores fueron sometidas al proceso de aleatorización en un total de 152 emplazamientos a nivel mundial (Estados Unidos, 130 emplazamientos; Argentina, 1; Brasil, 2; Sudáfrica, 4; Alemania, 6; y Turquía, 9) en la parte correspondiente a la fase $\frac{2}{3}$ del estudio. Un total de 43.448 voluntarios recibieron inyecciones: 21.720 recibieron Comirnaty® y 21.728 recibieron un placebo (Fig.1). El día 9 de octubre de 2020, fecha límite establecida para la inclusión de datos, un total de 37.706 tenían una mediana de al menos 2 meses de datos de seguridad disponibles después de la segunda dosis y a su vez contribuyendo al conjunto de datos de seguridad principal. Entre los 37.706 voluntarios, 49% eran mujeres, el 83% eran blancos, el 9% eran negros o afroamericanos, 28% eran hispanos o latinos, 35% eran obesos (índice de masa corporal [el peso en kilogramos divididos por el cuadrado de la altura en metros] de al menos 30.0), y el 21% tenía al menos una afección coexistente. La edad mediana era de 52 años, y el 42% de los participantes eran mayores de 55 años (Table 1 and Table S2 del artículo del NEJM).

Seguridad

Reactogenicidad Local

Se incluyó un total de 8183 voluntarios en el subconjunto de reactogenicidad. En general los voluntarios a los que se les administró Comirnaty® notificaron una mayor incidencia de reacciones con respecto a los que recibieron un placebo. Entre los voluntarios vacunados con Comirnaty®, la reacción local notificada con más frecuencia en los 7 días posteriores a la inyección fue un dolor leve a moderado en la zona inyectada, de la misma manera las reacciones derivadas en dolor intenso tuvieron una incidencia inferior al 1% (Fig. 2). Los voluntarios mayores de 55 años notificaron reacciones dolorosas con menos frecuencia (71% refirió dolor después de la primera dosis; 66% refirió dolor después de la segunda dosis) que los voluntarios más jóvenes (83% refirió dolor después de la primera dosis; 78% refirió dolor después de la segunda dosis). Un porcentaje de los voluntarios, claramente inferior notificó ¿enrojecimiento? rojez e hinchazón en el área inyectada. La proporción de voluntarios que notificó reacciones locales no aumentó después de la segunda dosis (Fig. 2A) y ningún participante notificó alguna reacción local de grado 4. En general, las reacciones locales fueron en su mayoría, leves o moderadas en cuanto a gravedad respecta y fueron resueltas en 1 o 2 días.

Reactogenicidad Sistémica

La población más joven se mostró más propensa a notificar eventos sistémicos (entre 16 y 55 años) que los receptores de la vacuna de más avanzada edad (más de 55 años) dentro del subconjunto de reactogenicidad y más a menudo después de la segunda dosis que de la primera. (Fig. 2B). Los eventos sistémicos notificados con mayor frecuencia fueron cansancio fatiga y dolor de cabeza (59% y 52% respectivamente, después de la segunda dosis, entre la población más joven en recibir la vacuna; 51% y 39% respectivamente entre la parte de la población de mayor edad), aunque el cansancio y el dolor de cabeza también fueron notificados por los voluntarios que recibieron un placebo (23% y 24% respectivamente, después de la segunda dosis, entre la población más joven en recibir la vacuna; 17% y 14% respectivamente entre la parte de

la población de mayor edad). La frecuencia de cualquier reacción sistémica grave después de la primera dosis fue de 0,9% o inferior. Menos del 2% de los voluntarios que recibieron la vacuna experimental notificaron reacciones sistémicas graves después de cualquiera de las dos dosis, a excepción del cansancio (en el 3.8%) y el dolor de cabeza (en el 2.0%) después de la segunda dosis.

Después de la segunda dosis, el 16% de los voluntarios jóvenes y el 11% de los voluntarios mayores notificaron casos de fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$). Solamente un 0,2% de los voluntarios vacunados, y un 0,1% de los voluntarios a los cuales se les administró un placebo notificaron fiebre (temperatura, entre $38,9^{\circ}\text{C}$ y 40°C) después de la primera dosis, en comparación con 0,8% y 0,1% respectivamente después de la segunda dosis. Dos voluntarios en cada uno de los grupos notificaron temperaturas superiores a los $40,0^{\circ}\text{C}$. La población joven vacunada se mostraba más propensa al uso de antipiréticos y analgésicos (28% después de la primera dosis; 45% después de la segunda dosis) que la población de más avanzada edad (20% después de la primera dosis; 38% después de la segunda dosis); a su vez el grupo de control se mostraba menos propenso (10 hasta 14%) a usar la medicación, independientemente de la edad o dosis, que el grupo que recibió la vacuna. Se observaron reacciones sistémicas, entre las que se incluyen fiebre y escalofríos, en los primeros días posteriores a la vacunación y se resolvieron poco después.

Eventos adversos

Se proporcionan análisis de eventos adversos de los 43.252 voluntarios inscritos, con tiempos de seguimiento variables después de haber administrado la primera dosis (Tabla S3). Los voluntarios que recibieron la Comirnaty® notificaron eventos adversos con mayor frecuencia que el grupo de control (27% y 12% respectivamente) o un evento adverso relacionado (21% y 5% respectivamente). Esta distribución refleja en gran medida la inclusión de eventos de reactogenicidad transitoria, que fueron notificados como eventos adversos en mayor medida por parte del grupo que recibió la vacuna experimental que por el grupo de control. Sesenta y cuatro voluntarios que formaban parte del grupo vacunado (0.3%) y seis voluntarios del grupo de control (<0.1%) notificaron linfadenopatía incipiente. Muy pocos voluntarios, de cualquiera de los dos grupos experimentaron efectos adversos graves, o efectos adversos graves que hayan podido llevar al abandono del ensayo. Se comunicaron 4 casos de eventos adversos graves entre los voluntarios que recibieron la Comirnaty® (lesión en el hombro relacionada con la administración de la vacuna, linfadenopatía axilar derecha, arritmia ventricular paroxística, y parestesia en la pierna derecha). Dos voluntarios que recibieron la Comirnaty® fallecieron (uno de arteriosclerosis, otro de un paro cardíaco), tal como ocurrió con cuatro voluntarios del grupo de control (dos por causas desconocidas, otro de un derrame cerebral hemorrágico, y otro más de un infarto de miocardio). Según los investigadores, ninguna muerte se consideró relacionada o atribuida a la vacuna o al placebo. No se observó ninguna muerte relacionada con el Covid-19. No fue necesario el uso de las reglas de detención durante el período del informe. En los 2 años posteriores a la administración de la segunda dosis se mantendrá en vigor una rigurosa supervisión de seguridad.

Eficacia

Entre los 36.523 voluntarios que no mostraban ningún cuadro previo de la infección del SARS-CoV-2, 8 casos de Covid-19 con aparición al menos 7 días después de la segunda dosis fueron observados entre los voluntarios vacunados y 162 casos entre los voluntarios del grupo de control. Esta diferencia se corresponde con la eficacia del 95.0% de la vacuna (intervalo de confianza del 95% [IC], 90.3 a 97.6; Tabla 2). Entre los voluntarios que mostraban un cuadro previo de la infección del SARS-CoV-2 y los que no mostraban ningún indicio de la infección, 9

casos de Covid-19 con aparición al menos 7 días después de la segunda dosis fueron observados entre los voluntarios vacunados y 169 casos entre los voluntarios del grupo de control, conforme a una eficacia del 94.6% de la vacuna (IC 95%, 89.9 a 97.3). Los resultados de los análisis complementarios parecen indicar que la eficacia de la vacuna entre los subconjuntos definidos por edad, sexo, raza, etnia, obesidad y presencia de afecciones coexistentes se mantuvo uniforme con lo observado en la población total (Tabla 3 and Tabla S4). La efectividad entre los voluntarios con hipertensión fue analizada de manera separada, pero se mantuvo acorde a los análisis del otro subconjunto (eficacia de la vacuna, 94.6%; IC 95%, 68.7 a 99.9; case split: Comirnaty®, 2 casos; placebo, 44 casos). El gráfico 3 muestra los casos de Covid-19 o Covid-19 grave con inicio en cualquier momento después de la primera dosis (población mITT) (datos adicionales de Covid-19 grave disponibles en el gráfico). Entre la primera dosis y la segunda dosis, se observaron 39 casos en el grupo vacunado con la Comirnaty® y 82 casos en el grupo de control, dando por resultado una eficacia del 52% (IC 95%, 29.5 a 68.4) durante dicho intervalo de tiempo, lo que indica una protección temprana por parte de la vacuna tan pronto como 12 días después de recibir la primera dosis.

Tabla 5. Resumen estudios publicados ECA Fase III

Fechas / primer autor / publicación	Contenidos
7/oct/2020 • Noticia AEMPS • La EMA inicia la evaluación de la segunda propuesta de vacuna contra la COVID-19	
9/nov/2020 • Nota de prensa Pfizer and BioNTech announce vaccine candidate against Covid-19 achieved success in first interim analysis from phase 3 study	Primer análisis intermedio <ul style="list-style-type: none"> Comienzo de la fase 3 el 27/julio Participantes con heterogeneidad de sexo, edad (≥ 16 años) y etnicidad; el 41 % con edad 56-85 años BNT162b2, con pauta de 2 dosis de 30 mcg y 3 semanas de intervalo 43.538 participantes, de los cuales 89 % han recibido ya dos dosis 94 casos, eficacia vacunal (EV) >90 % a los 28 días, una semana después de la 2.^a dosis No efectos adversos graves
9/nov/2020 • Opinión Callaway E. What Pfizer's landmark COVID vaccine results mean for the pandemic Nature News. 2020. DOI: 10.1038/d41586-020-03166-8	Comentarios <ul style="list-style-type: none"> Primera evidencia convincente de que una vacuna puede prevenir el COVID-19 Pero quedan dudas sobre cuánta protección ofrece, a quién y durante cuánto tiempo
18/nov/2020 • Nota de prensa Pfizer and BioNTech conclude phase 3 study of COVID-19 vaccine candidate, meeting all primary efficacy endpoints	Segundo análisis intermedio <ul style="list-style-type: none"> 43.661 participantes, finaliza el reclutamiento 170 casos, 162 en el grupo placebo y 8 en el de vacuna, a los 28 días, una semana después de la 2.^a dosis Eficacia vacunal 95 % ($p<0,0001$), en ≥ 65 años EV 94 % Casos graves: 10 en el grupo de placebo y uno en el de vacuna No efectos adversos graves Efectos adversos leves-moderados: cefalea 2 % y fatiga 3,8 %
20/nov/2020 • Nota de prensa Pfizer and BioNTech to submit emergency use authorization request today to the U.S. FDA for COVID-19 vaccine	Solicitud de aprobación condicional <ul style="list-style-type: none"> Pfizer y BioNTech envían solicitud de aprobación condicional a la FDA estadounidense También solicitud de "rolling review" en Australia, Canadá, Japón, Reino Unido y Unión Europea

Posicionamiento de las Agencias Reguladoras:

Con toda esta información publicada, hay algunos países que han autorizado el uso de la vacuna y el 21 de diciembre lo ha hecho lo ha hecho la EMA. El primer país en autorizar la vacuna Comirnaty® ha sido Reino Unido, que en su ficha técnica no menciona problemas de seguridad en quienes hayan padecido la COVID-19 y sí los datos de efectividad del análisis preliminar del ensayo fase III. En su Green Book (libro que contiene la información más reciente sobre vacunas y procedimientos de vacunación para enfermedades infecciosas prevenibles mediante vacunación en el Reino Unido), actualizado el 11 de diciembre, afirma que “No hay evidencia de ningún problema de seguridad al vacunar a personas con antecedentes de infección por COVID-19 o con anticuerpos COVID-19 detectables”. Y continúa: “Es poco probable que la vacunación de personas que puedan estar infectadas o que estén asintomáticas o que estén incubando la infección por COVID-19 tenga un efecto perjudicial sobre la enfermedad. La vacunación debe posponerse en aquellos con infección confirmada para evitar confundir el diagnóstico diferencial. Dado que el deterioro clínico puede ocurrir hasta dos semanas después de la infección, lo ideal sería posponer la vacunación hasta la recuperación clínica y al menos cuatro semanas después del inicio de los síntomas o cuatro semanas desde la primera muestra positiva por PCR en aquellos que están asintomáticos.”

Respecto a la COVID-19 persistente, los británicos han establecido que tener síntomas de COVID-19 prolongados no es una contraindicación para recibir la vacuna COVID-19, pero si el paciente está gravemente debilitado, aún se encuentra bajo investigación activa o tiene evidencia de deterioro reciente, se puede considerar el aplazamiento de la vacunación para evitar la atribución incorrecta de cualquier cambio en la condición subyacente de la persona a la vacuna.

Tras la experiencia previa con la vacuna en el Reino Unido, se han aplicado precauciones adicionales a la vacuna Pfizer-BioNTech: “Cualquier persona con antecedentes de anafilaxia de inicio inmediato a una vacuna, medicamento o alimento no debe recibir la vacuna COVID-19 mRNA Comirnaty®. Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuados siempre deben estar disponibles por si se produjera un episodio anafiláctico”

La FDA (Food and Drug Administration) autorizó la Comirnaty® para la prevención de la COVID-19 en ≥ 16 años el pasado día 11 de diciembre. La ficha técnica contiene información análoga a la de Reino Unido y datos extraídos de la publicación del ECA fase III aportado por la compañía. El 13 de diciembre se publicó en el MMWR la conclusión del ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) que emitió una recomendación provisional para el uso de la vacuna Pfizer-BioNTech frente COVID-19 en personas ≥ 16 años para la prevención de la COVID-19, sin matices en poblaciones concretas.

El borrador de ficha técnica de la EMA (European Medicines Agency), prácticamente idéntica a la de Reino Unido, hace prever que se autorizará para ≥ 16 años y sólo establece como contraindicación la hipersensibilidad a la vacuna o sus componentes; y como precaución, desaconseja el uso durante la gestación y la lactancia por falta de datos. Los CDC estiman que si la embarazada está en situación de alto riesgo de exposición puede ser vacunada si ella lo demanda.

Una de las dudas que más frecuentemente se plantea es si es necesaria la vacunación de personas que hayan pasado la COVID-19. En este sentido el ECA fase III de la Comirnaty® demuestra que la reinfección es infrecuente, pero ocurrió en 7 personas de las 1.847 que recibieron placebo (0,3 casos por 1.000 personas-semana). El ECDC recopiló a finales de septiembre la evidencia sobre reinfecciones, constatando la existencia de al menos 6 casos, algunos con episodios más graves en la segunda infección que en la primera. Desde entonces se han sumado otros 6 casos de reinfección con pruebas genéticas que lo avalan, uno de ellos en una mujer española. En otro estudio pre-publicado en medRxiv en un ámbito de intensa re-exposición, se revisaron 133.266 infecciones por SARS-CoV-2 confirmados por laboratorio. De ellos, 243 personas tuvieron al menos 2 frotis positivos con una diferencia ≥ 45 días entre ellos y en 54 casos había indicios sólidos de reinfección; el riesgo de reinfección se estimó en un 0,01%.

A la vista de estas evidencias, las recomendaciones actuales son de considerar a las personas que ya han padecido la COVID-19 igual que a quienes no lo han hecho en materia de prevención: uso de mascarilla, aislamiento cuando son contactos de casos, etc.

Resumen de la fase III

El tratamiento de 2 dosis de la vacuna experimental Comirnaty® (30 µg, con 21 días de diferencia entre cada inyección) tiene una eficacia del 95% ante el Covid-19. La vacuna cumplió con ambas variables principales de eficacia con una probabilidad del 99.99% de obtener una verdadera eficacia de la vacuna superior al 30%. Estos resultados cumplieron con los criterios establecidos previamente, en los cuales la probabilidad de obtener una verdadera eficacia de la vacuna superior al 30% debía ser superior al 98.6% y superar ampliamente los criterios establecidos por la FDA para su autorización. Aunque el estudio no había sido diseñado para evaluar la eficacia por subconjuntos, las estimaciones puntuales de eficacia por subconjunto en función del, sexo, edad, raza, etnia, índice de masa corporal y la presencia de alguna afección subyacente posiblemente asociada con un alto riesgo de complicaciones derivadas del Covid-19, fueron bastante precisas. Para todos los subconjuntos analizados en los que hubo más de 10 casos de Covid-19, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% diseñado para medir la eficacia de la vacuna, se mantuvo por encima del 30%.

La incidencia acumulada de casos de Covid-19 confirmados entre los voluntarios que recibieron la vacuna y los del grupo de control comienza a desviarse 12 días después de la primera dosis, 7 días después del periodo medio de incubación del virus, estimado en 5 días, mostrando indicios claros de la creación de un efecto parcialmente protector producto de la inmunización. El estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia de un tratamiento con una sola dosis. No obstante, en el periodo de tiempo entre la primera y la segunda dosis, la eficacia protectora de la vacuna fue del 52% y en los 7 días posteriores a la segunda dosis, llegó al 91%, alcanzando plena eficacia contra la enfermedad con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis. De los 10 casos graves de Covid-19 observados después de la primera dosis, solo 1 se dio en la población vacunada. Este hallazgo coincide con la gran eficacia general mostrada por la vacuna contra todos los casos de Covid-19. Los casos de mayor gravedad nos aportan la información necesaria para, en principio, poder afirmar que la vacuna proporciona protección contra los casos más graves de la enfermedad. Por otra parte, el que la mayoría de los casos graves se concentren en las personas que han recibido placebo descarta la enfermedad potenciada por anticuerpos vacunales.

El perfil de seguridad favorable observado durante la fase 1 del estudio de la vacuna experimental Comirnaty® se confirmó durante la parte correspondiente a la fase $\frac{2}{3}$ del estudio. Como en la fase 1, la reactogenicidad fue en general leve o moderada, de la misma manera las reacciones se volvieron menos frecuentes y agresivas en adultos de edad avanzada que en la población más joven. Las reacciones sistémicas de carácter grave ocurrieron con mayor frecuencia después de la segunda dosis que después de la primera, aunque la reactogenicidad local fue parecida con ambas dosis. Se observó cansancio intenso en un 4% de los voluntarios que recibieron la vacuna experimental Comirnaty®, un porcentaje más elevado de lo que se suele observar en pacientes que reciben otras vacunas aconsejadas para adultos de edad avanzada. Aún así la tasa de cansancio intenso en los voluntarios vacunados fue inferior a la tasa encontrada en otras vacunas virales homologadas para adultos de edad avanzada. En general estos eventos fueron transitorios y se resolvieron en un par de días después de su inicio. La linfadenopatía, normalmente resuelta en 10 días, es probable que se haya originado por una respuesta robusta a la vacuna. La frecuencia de casos adversos graves fue parecida en ambos grupos (0,3% en el grupo vacunado y 0,5% en el grupo de control).

Este estudio y el informe preliminar derivado cuentan con varias limitaciones. Con aproximadamente 19.000 voluntarios por grupo en el subconjunto de voluntarios con una mediana de tiempo de seguimiento de 2 meses después de la segunda dosis, el estudio tiene una probabilidad superior al 83% de detectar al menos un evento adverso si mantenemos una incidencia real del 0,01%, aunque no es lo suficientemente grande como para detectar eventos adversos menos frecuentes de manera fiable. Este informe incluye datos de los 2 meses siguientes a la administración de la segunda dosis de la vacuna de la mitad de los participantes y un máximo de 14 semanas de seguimiento para ciertos subconjuntos más pequeños. Por lo tanto, se desconoce la incidencia de eventos adversos en los 2 a 3, 5 meses posteriores a la administración de la segunda dosis y la duración de la protección obtenida a través de la vacuna. Aunque el estudio fue diseñado para dar seguimiento a los voluntarios en los 2 años posteriores a la administración de la segunda dosis, para poder determinar su seguridad y eficacia, dada la alta eficacia de la vacuna, las barreras éticas y prácticas evitan el poder dar seguimiento a los voluntarios del grupo de control por un periodo de 2 años

sin ofrecerles inmunización activa una vez que la vacuna haya sido aprobada por los reguladores gubernamentales pertinentes y recomendada por las autoridades sanitarias. Se producirá una valoración a largo plazo de la seguridad y eficacia de la vacuna, pero no se puede llevar a cabo si también hay que dar seguimiento al grupo de control por un periodo de 2 años posterior a la administración de la segunda dosis. Estos datos no especifican si la vacunación evita la infección asintomática; una variable principal serológica que puede detectar antecedentes de infección independientemente de si los síntomas estaban presentes (SARS-CoV-2 N-binding antibody) será presentada más adelante. Asimismo, dada la alta eficacia de la vacuna, y el bajo número de avances, no ha sido posible establecer una correlación inmunológica de protección a la fecha de este informe.

CONCLUSIONES

En conclusión, la vacuna Comirnaty® (nombre genérico Tozinameran o COMIRNATY® de Pfizer-BioNTech) es una vacuna autorizada por las agencias reguladoras que puede utilizarse con seguridad siguiendo las indicaciones de las fichas técnicas, que básicamente es la utilización en todas las personas mayores de 16 años de edad sin o con presencia de enfermedades crónicas, e incluso puede utilizarse sin precauciones especiales en personas que hayan padecido la COVID-19, estando especialmente indicada en personas con alto riesgo de presentar complicaciones graves de la enfermedad como hospitalizaciones y muerte, y debe estar especialmente indicada una vez superado el episodio agudo, ya que es eficaz para prevenir reinfecciones que, en ocasiones, se comportan con mayor gravedad.

Bibliografía consultada:

- ¹ Polack f, Thomas S, Kitchin N et al. Safety and immunogenicity of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Eng J Med* published on December 10, 2020. DOI:10.1056/NEJMoa2034577. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2034577?articleTools=true>
- ² Walsh EE et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906> (16/10/2020).
- ³ Polack FP et al. Safety and Efficacy of the Comirnaty® mRNA Covid-19 Vaccine. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577> (10/12/2020).
- ⁴ GOV.UK. REG 174 INFORMATION FOR UK HEALTHCARE PROFESSIONALS. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/943417/Information_for_healthcare_professionals.pdf (10/12/2020).
- ⁵ GOV.UK. COVID-19: the green book, chapter 14a. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-the-green-book-chapter-14a> (11/12/2020).⁵ FDA. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine> (11/12/2020).
- ⁶ MMWR. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6950e2-H.pdf> (13/12/2020).
- ⁷ ECDC. Reinfection with SARS-CoV-2: considerations for public health response. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-reinfection-sars-cov-2> (21/09/2020).
- ⁸ Pérez Lago L et al. A complete analysis of the epidemiological scenario around a SARS-CoV-2 reinfection: previous infection events and subsequent transmission. Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-106167/v1> (13/11/2020).
- ⁹ Abu-Raddad LJ et al. Assessment of the risk of SARS-CoV-2 reinfection in an intense re-exposure setting. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.08.24.20179457> (28/09/2020).

Documento elaborado por el Comité de expertos Asesor en Vacunas de la Comunidad de Madrid (CAVCM)

Miembros del CAVCM:

- **Araceli Arce Arnáez.** Subdirectora de Epidemiología
- **Pilar Arrazola Martínez.** Jefe de Sº de Medicina Preventiva. HU 12 Octubre
- **Soledad Cañellas Llabrés.** TSSP Sº Prevención de la Enfermedad. DGSP
- **Ángel Carrasco Sanz.** Pediatra CS Potosí. Miembro de la AEP
- **Joaquín Coloma Ortiz.** Técnico de apoyo del Sº Prevención de la Enfermedad. DGSP
- **Ángel Gil Miguel.** Catedrático de Medicina Preventiva - Universidad Rey Juan Carlos
- **Isabel Jimeno Sanz.** Médico de familia. CS Isla de Oza. Miembro de la SEMG
- **Mª Dolores Lasheras Carbajo.** Jefa de Sº Prevención de la Enfermedad. DGSP
- **María Ordobás Gavín.** Jefa de Sº Epidemiología. DGSP
- **Rosa Ramírez Fernández.** Subdirectora General de Promoción, Prevención y Educación para la Salud. DGSP
- **Esther Redondo Margüello.** Médico de familia. CVI – Ayto. de Madrid. Miembro de SEMERGEN
- **Jesús Ruiz Contreras.** Jefe de Sº de Pediatría. HU 12 Octubre
- **Amaya Sanchez Gomez.** TSSP Sº Prevención de la Enfermedad. DGSP
- **Carmen Solano Villarubia.** Enfermera CS Ensanche de Vallecas. DA Sureste
- **Virginia Tejedor Garcia.** Pediatra. Referente del Prog. de salud materno-infantil. Ayto Madrid
- **Margarita del Val Latorre.** Investigadora CSIC Inmunología Viral. Académica de la RANF

Coordinadores: Ángel Gil Miguel; Isabel Jimeno Sanz y Ángel Carrasco Sanz

Fecha: 30 de diciembre de 2020