



REPORTE BREVE N° 08-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES



Última actualización: Setiembre, 2021

EQUIPO REDACTOR



1. Eric Ricardo Peña Sanchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Angie Katiushka Toledo Cornejo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Reporte Breve N° 08-2021. Eficacia y seguridad de la vacuna Comirnaty (BNT162b2) para la prevención de la COVID-19 en gestantes y población con comorbilidades. Lima, Perú. 2021.

REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

I. INTRODUCCIÓN



Es conocido que las vacunas brindan protección ante diferentes patógenos al favorecer la producción de anticuerpos por parte del sistema inmunológico. Se estima que las vacunas pueden salvar al menos 2.5 millones de vidas al año, haciéndola la intervención médica más costo efectiva en este aspecto (World Health Organization, 2009).

Ante la pandemia de COVID-19 causada por el virus SARS-CoV-2, la Organización Mundial de la Salud (OMS) autorizó el uso de emergencia de vacunas desarrolladas por diversos laboratorios. La Food and Drug Administration (FDA) autorizó el uso de emergencia de la vacuna Comirnaty (BNT162b2), de las compañías Pfizer y BioNTech, el 11 de diciembre del 2020. Esta vacuna contiene una molécula de ARN mensajero (ARNm) modificado que codifica la proteína S del SARS-CoV-2 (Walsh et al., 2020; Wrapp et al., 2020). Al no contener al virus en sí mismo, no es capaz de causar enfermedad.



A inicios de marzo del 2021, en base a la Resolución Ministerial N° 345-2021/MINSA, se inició la vacunación de personas mayores de 80 años en simultáneo con los trabajadores de primera línea. Este proceso se realizó con la inoculación de dos dosis de la vacuna Comirnaty (BNT162b2). A la fecha (22 de agosto 2021), se ha reportado la inoculación de 12,480,023 dosis (MINSA, 2021).

La vacuna Comirnaty (BNT162b2) ha demostrado tener 95 % de eficacia en prevenir infecciones sintomáticas en individuos mayores de 16 años (Polack et al., 2020). Sin embargo, la magnitud de la respuesta a las vacunas varía en cantidad y calidad entre individuos debido a factores, como: edad, sexo, grupo étnico y comorbilidades; así como otros factores relacionados al embarazo, como la edad gestacional, lactancia, presencia de infecciones, entre otras (Zimmermann & Curtis, 2019). Las comorbilidades como diabetes, asma, hipertensión, condiciones cardiovasculares, cáncer y enfermedades crónicas del riñón, hígado o pulmón aumentan el riesgo de infección por SARS-CoV-2 (CDC, 2020). Por otro lado, existe preocupación sobre la vulnerabilidad de poblaciones sanas con condiciones especiales, como las gestantes, ya que se ha identificado que ellas tienen mayor riesgo de presentar complicaciones y enfermedad severa en infecciones causadas por otros coronavirus (Wastnedge et al., 2021).

Debido a que los ensayos clínicos de seguridad y eficacia de la vacuna Comirnaty (BNT162b2), en su mayoría, han sido realizados con individuos sanos o con condición

REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

médica crónica estable, han surgido interrogantes sobre la eficacia y seguridad de la vacuna en personas sanas con condiciones especiales (gestantes) y en poblaciones con comorbilidades.



Para la evaluación de eficacia de las vacunas, existe varios desenlaces a considerar. Por ejemplo, la OMS considera los casos de hospitalización, casos severos y/o sintomáticos leves (World Health Organization, 2021). La European Medicines Agency (EMA) toma en consideración los casos confirmados por laboratorio de cualquier grado de severidad con serología negativa para el virus al inicio del estudio y como desenlaces secundarios, los casos confirmados por laboratorio de cualquier grado de severidad sin importar la serología al inicio del estudio, los casos confirmados por laboratorio de grado severo y los casos de infección confirmados por laboratorio (European Medicines Agency, 2020). Por otro lado, la FDA considera la incidencia de casos confirmados de cualquier grado de severidad y la incidencia de casos confirmados de infección como desenlace primario; y la incidencia de casos severos como desenlace secundario (Food and Drug Administration, 2020).



El presente reporte tiene por objetivo la evaluación de evidencia sobre la eficacia y seguridad de la vacuna Comirnaty (BNT162b2) para la prevención de COVID-19 en gestantes y poblaciones con comorbilidades. Para la evaluación se formuló la siguiente pregunta PICO.

Tabla 1. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI

P	Gestantes y poblaciones con comorbilidades
I	Vacuna frente a COVID-19 (BNT162b2 [ARNm])
C	Placebo
O	<p><u>Eficacia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Hospitalización • Ingreso a unidad de cuidados intensivos • Necesidad de ventilación mecánica • Casos confirmados, sintomáticos de COVID-19 (según tipo de severidad) • Casos confirmados asintomáticos de COVID-19 <p><u>Seguridad:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos



REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

II. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: VACUNA COMIRNATY (BNT162b2)



Comirnaty (BNT162b2) es una vacuna que contiene ARN mensajero (ARNm) con la información necesaria para producir la proteína *spike* o espiga. La persona inmunizada producirá esta proteína por un corto periodo, lo que permitirá que el sistema inmunológico pueda reconocerla y producir anticuerpos y células T. La inmunización se realiza en dos dosis (30 ug de concentración de ARNm por dosis) inyectadas por vía intramuscular con un intervalo de 21-28 días (WHO, 2021).



La temperatura de almacenamiento del vial congelado sin abrir debe encontrarse entre -90°C y -60°C lo que permite que tenga validez de hasta 6 meses. Antes de la administración, el vial debe ser descongelado y se debe realizar la dilución con cloruro de sodio a 9 mg/ml (0.9 %). A partir de este momento, el vial no puede ser congelado nuevamente y se ha demostrado que mantiene estabilidad química y física durante 6 horas mientras se mantenga entre 2°C y 30°C (DIGEMID, 2021).

Según la ficha técnica de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la vacuna Comirnaty está indicada para la inmunización activa en personas a partir de los 12 años de edad. En caso de gestación, lactancia o compromiso del sistema inmunológico por la presencia de una infección o en uso de medicamentos como corticoides, se recomienda consultar al médico (DIGEMID, 2021).



A la fecha, DIGEMID ha aprobado el uso de Comirnaty de procedencia estadounidense (Pharmacia and Upjohn Company LLC.) y belga (Pfizer Manufacturing Belgium NV). Los detalles de los registros sanitarios se detallan en la Tabla 2 (DIGEMID, 2021).

Tabla 2. Registros sanitarios vigentes de Comirnaty en Perú

N°	Registro sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Titular	Fecha de vencimiento
1	BEC0001	COMIRNATY 30mg/0.3mL	Concentrado para dispersión inyectable	Pfizer S.A	29/01/2022
2	BEC0002	COMIRNATY 30mg/0.3mL	Concentrado para dispersión inyectable	Pfizer S.A	28/04/2022

Obtenido de la página de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos de DIGEMID, fecha de consulta: 30 de agosto de 2021.

REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

III. METODOLOGÍA



Se realizó la búsqueda sistemática de evidencia publicada hasta el 15 de julio del 2021 en las bases de datos como MEDLINE vía PubMed, The Cochrane Library y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). Adicionalmente, se buscó evidencia manualmente en páginas web de grupos que se dedican a la elaboración de guías de práctica clínica, tales como, la National Institute for Health and Care Excellence (NICE guidance), la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), la Guidelines International Network (GIN), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), entre otras. Finalmente, se buscaron ensayos clínicos en la página web www.clinicaltrials.gov, con el fin de identificar resultados aún no publicados en artículos científicos y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



Cada base de datos contó con estrategias de búsqueda específicas, la cuales se describen en las tablas 1 a 3 del material suplementario.

IV. RESULTADOS

A. Guías de práctica clínica



Hazlewood et al., 2021. “Canadian Rheumatology Association recommendation for the use of COVID-19 vaccination for patients with autoimmune rheumatic diseases” (Hazlewood et al., 2021)

Esta guía emite recomendaciones para el tratamiento de personas mayores de 16 años con enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA); sin considerar si se encuentran en tratamiento inmunomodulador o no. Para su desarrollo, la Asociación Canadiense de Reumatología (CRA) cuenta con un panel multidisciplinario de expertos que incluye reumatólogos, investigadores, metodólogos, expertos en vacunas y pacientes. La evidencia y grado de evidencia se asignó de acuerdo al sistema de gradación GRADE. La CRA puede categorizar la recomendación como fuerte o condicional. La recomendación fuerte indica que casi todas las personas escogerían realizar la intervención y la recomendación condicional indica que la mayoría de personas escogerían la intervención, pero muchas otras no.

REPORTE BREVE N° 08-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

Como beneficios de la aplicación de vacunas en la población ERA, el panel consideró la prevención de COVID-19 sintomático, severo o crítico. También, que muchas de las personas con ERA son mayores y presentan comorbilidades, ambos, factores asociados a desarrollar formas severas de COVID-19. Los autores de la GPC señalan que, en las personas con ERA, mayor actividad de la enfermedad y el consumo de algunos medicamentos como prednisona (≥ 10 mg/día), han sido asociados con aumento de riesgo de hospitalización y/o muerte por COVID-19.



Como parte de los potenciales daños para el paciente, los autores observaron que los eventos adversos serios de las vacunas de ARNm, como Comirnaty, no eran de importante magnitud en el grupo de personas vacunadas en comparación con el grupo que recibió placebo (RR: 1.03; IC 95 %: 0.87 – 1.22). Además, no encontraron evidencia de que las vacunas estén asociadas a brote de enfermedad en pacientes con ERA, aunque la información es limitada.



Si bien el panel consideró por unanimidad que los potenciales beneficios superan los potenciales daños en personas con ERA, también observó que existe incertidumbre sobre los efectos en la población de interés, ya que nueva data sugiere que la respuesta serológica puede verse reducida en pacientes bajo ciertos medicamentos (Boyarsky et al., 2021; Geisen et al., 2021). Por lo expuesto, la CRA recomienda, de forma condicional, el uso de vacunas contra COVID-19 en pacientes con ERA debido a la poca evidencia existente del efecto de vacunas BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna) y Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) y la poca certeza de la vacuna ChAdOx1 (AstraZeneca) en esta población.

B. Estudios observacionales

Monin et al., 2021. “Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study” (Monin et al., 2021)

Se trata de un estudio observacional prospectivo que tenía por objetivo analizar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna BNT162b2 en pacientes con cáncer. Se reclutaron pacientes con cáncer y personas sanas de tres hospitales de Londres entre diciembre 2020 y febrero 2021. Los pacientes que fueron vacunados entre el 8 y el 29 de diciembre del

REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

2020, recibieron dos dosis de la vacuna (30 ug por dosis). Las personas vacunadas en fechas posteriores, recibieron una única dosis con un refuerzo de seguimiento planeado a las 12 semanas.



Se tomaron muestras de sangre antes de la vacunación, en las semanas 3 y 5 posterior a la primera dosis. Con el fin de excluir a los individuos cuyos sistemas inmunológicos pudieran haber sido estimulados por infecciones pasadas o concurrentes, se realizaron pruebas RT-PCR a partir de muestras de hisopado nasofaríngeo cada 10 días o en caso de COVID-19 sintomático.

La inmunogenicidad fue evaluada mediante la prueba de ELISA para la seroconversión de anticuerpos, ensayos de neutralización de las cepas Wuhan y Kent de SARS-CoV-2, ensayos de manchas fluoradas para células T productoras de interferón- γ (IFN γ) e interleucina-2 (IL-2) reactivas con SARS-CoV-2; y mediante el fenotipado por citometría de flujo de células mononucleares de sangre periférica.



Los criterios de valoración primarios fueron la seroconversión a la proteína del virus SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer después de la dosis única y el efecto de refuerzo de la segunda dosis a los 21 días. Cuando se observó seroconversión, se categorizó al individuo como respondedor serológico. Los criterios de valoración secundarios fueron la seguridad después de cada dosis, las respuestas de las células T y la neutralización de la cepa de Wuhan y de la variante B.1.1.7 (Kent). Para categorizar las respuestas de células T, se determinó como punto de corte único la presencia de siete células secretoras de citocinas por cada 106 células mononucleares de sangre periférica. Los individuos que puntuaron más de siete para IFN γ o IL-2 o ambos, en respuesta a los grupos de péptidos RBD o S2, o ambos, se clasificaron como respondedores. Los eventos adversos fueron categorizados en 4 grados: leve (no interfiere con la actividad), moderado (interfiere con la actividad), grave (impide la actividad diaria) y potencialmente mortal (visita a emergencias o ingreso al hospital).



Resultados

Se enrolaron 151 pacientes con cáncer, de los cuales 95 tenían tumor sólido y 56, cáncer hematológico. Todos recibieron la primera dosis el primer día. A los 21 días, se colocó la segunda dosis a 25 pacientes con tumor sólido y 6 pacientes con cáncer hematológico. Los 69 pacientes con tumor sólido y 49 pacientes con cáncer hematológico restantes fueron programados para el refuerzo de seguimiento planeado a las 12 semanas. Un paciente con

REPORTE BREVE N° 08-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

tumor sólido y uno con cáncer hematológico fallecieron a consecuencia de COVID-19 durante el periodo del estudio. Además, se enrolaron 54 controles sanos. Dieciséis recibieron la segunda dosis a los 21 días y los 38 restantes fueron programados para el refuerzo de seguimiento planeado a las 12 semanas.



Inmunogenicidad

Para este análisis, se excluyó a 5 controles sanos, 7 pacientes con tumor sólido y 3 pacientes con cáncer hematológico por ser probable que hayan tenido exposición previa al SARS-CoV-2. También, se excluyó 1 control sano y 1 paciente con tumor sólido que tuvieron resultado positivo a la prueba RT-PCR.

Tras la medición de títulos IgG anti-S, aproximadamente a los 21 días de la vacunación, se clasificó como respondedores a 32/34 (94 %) de los controles sanos, 21/56 (38 %) de los pacientes con tumor sólido y 8/44 (18 %) de los pacientes con cáncer hematológico. Se observa que hubo falla para producir respuesta después de la primera dosis en pacientes con cáncer, en comparación con los controles sanos. Sin embargo, al analizar la respuesta de células-T inducidas por BNT162b2, se observa que la mayoría de controles sanos y pacientes con tumor sólido, así como varios pacientes con cáncer hematológico inducen respuesta (respondedor) a pesar de ser no respondedores serológicos.



Tras la inoculación de la segunda dosis, 18/19 (95 %) de los pacientes con cáncer sólido fueron seropositivos, en comparación con 10/33 (30 %) de los pacientes que no fueron inoculados con la segunda dosis. Con respecto a los controles sanos, 12/12 (100 %) fueron seropositivo tras la segunda dosis, mientras que aquellos que no recibieron la segunda dosis mantuvieron sus títulos similares a los obtenidos tras la primera dosis. De los pacientes con cáncer hematológico, sólo pudo administrarse la segunda dosis a 6 pacientes debido a cambios en la política de estado. De aquellos, 5/6 (60 %) fueron seropositivos en comparación con los 4/36 (11 %) de aquellos que no recibieron la segunda dosis.

Seguridad

Después de la primera dosis, 75/140 (54 %) pacientes con cáncer y 15/40 (38 %) controles sanos no reportaron toxicidad. Posterior a la segunda dosis, 22/31 (71 %) de pacientes con cáncer y 5/16 (31 %) controles sanos no reportaron toxicidad. Únicamente, 2/31 (7 %) de los pacientes con cáncer reportaron efectos locales y sistémicos. El efecto reportado con mayor frecuencia fue dolor en el sitio de la inyección en 23/65 (35 %) de pacientes con cáncer.



REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

Zitt et al., 2021. “The safety and immunogenicity of the mRNA-BNT162b2 SARS-CoV-2 vaccine in hemodialysis patients” (Zitt et al., 2021)



Estudio observacional de cohorte que tenía por objetivo el análisis de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna BNT162b en pacientes en hemodiálisis. Se reclutó a todos los pacientes crónicos en hemodiálisis del Feldkirch Academic Teaching Hospital de Austria con resultado negativo a prueba serológica anti SARS-CoV-2. Los pacientes recibieron dos dosis de la vacuna Comirnaty con un intervalo de 25-26 días entre dosis. Durante la intervención, se mantuvieron los ajustes de hemodiálisis y dosis de anticoagulantes.



La información sobre efectos adversos locales y sistémicos se obtuvo mediante entrevista personal después de la inoculación durante la sesión de hemodiálisis. La inmunogenicidad de la primera dosis se determinó el día de la inoculación de la segunda dosis y 4 semanas después de la segunda dosis mediante la cuantificación de IgG trimérica para SARS-CoV-2 cuyo punto de corte es 33.8 BAU/mL, siendo un resultado negativo los valores inferiores a este.

Resultados

Se enrolaron 50 pacientes que recibieron la primera dosis, de los cuales, 48 completaron el esquema de vacunación.

Seguridad



El evento adverso (EA) más común fue la reacción local en la zona de aplicación de la inyección, presentándose de grado leve en 38 % de los pacientes tras la primera dosis. Después de la segunda dosis, 29.2 % reportó grado leve, 2.1 % presentó reacción moderada y 2.1 % reportó dolor severo. En todos los casos, la reacción fue local. Las reacciones sistémicas más frecuentes fueron la diarrea (4 % leve, 4 % moderado) y la fatiga (8 % moderado). Se reportó escalofríos, dolor muscular y de articulaciones en 4.2 % de los pacientes. Ningún paciente presentó fiebre.

Inmunogenicidad

Cuatro semanas después de la aplicación de la primera dosis, el 42 % de los pacientes fue seropositivo con mediana 20.0 (RIC: 11.7 – 51.0) BAU/mL. Cuatro semanas posteriores a la aplicación de la segunda dosis, la seropositividad aumento a 97.9 % de los pacientes con mediana 1075 (RIC: 290.8 - 1735) BAU/mL. La edad fue la única característica en la que

REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

se observó diferencia significativa entre los pacientes con seroconversión tras la primera dosis y los que no seroconvirtieron (62.7 vs. 71.2 años; $p=0.043$).

Los pacientes inmunosuprimidos desarrollaron menor concentración de anticuerpos ($n=9$; 592.0 [RIC: 64.1 – 1210.0] BAU/mL) en comparación con aquellos que no tenían inmunosupresión adicional ($n=39$; 1130.0 [RIC: 576.0 – 1800.0] BAU/mL; $p=0.046$).

Goldshtein et al., 2021. “Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women” (Goldshtein et al., 2021)

Estudio observacional retrospectivo que tenía por objetivo evaluar la asociación entre la vacunación con la vacuna Comirnaty (BNT162b) y la incidencia de infecciones por SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas. Se incluyó en el estudio a todas las mujeres embarazadas entre el 19 de diciembre 2020 y 28 de febrero 2021 del *Maccabi Healthcare Services*, el cual es un fondo de salud exigido por el estado de Israel. Se excluyeron a las mujeres que se unieron al fondo menos de un año antes de la concepción, las que hubiesen presentado infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR o por diagnóstico en hospital antes de la concepción, y aquellas que hubiesen recibido la vacuna Comirnaty (BNT162b) antes del embarazo.

Para cada día calendario, se emparejó mujeres embarazadas recién vacunadas con mujeres no vacunadas y sin registro previo de infección por SARS-CoV-2 en una proporción 1:1. El emparejamiento se realizó por edad de la gestante, edad gestacional, área residencial, subgrupo de población (judío no ultraortodoxo, judío ultraortodoxo, árabe israelí), paridad (nulíparas, 1 parto, 2 partos, más partos) y tener vacuna contra la influenza estacional en el embarazo actual.

El desenlace primario fue la infección por SARS-CoV-2 documentada 28 o más días posteriores a la aplicación de la primera dosis. Como desenlaces exploratorios se consideraron las complicaciones relacionadas al embarazo o nacimiento como aborto, restricciones de crecimiento intrauterino, preeclampsia, muerte fetal, muerte materna, embolia pulmonar obstétrica, peso al nacer y edad gestacional al nacer.

Resultados

Se parearon 7530 mujeres embarazadas vacunadas con 7530 mujeres embarazadas no vacunadas. La Infección por SARS-CoV-2 ocurrió en 118 mujeres vacunadas y 202 mujeres no vacunadas durante la mediana de seguimiento de 37 días (RIC: 21 – 54; rango: 0 - 70).

No se observaron diferencias significativas de infección entre los grupos durante los primeros 10 días posteriores a la vacunación (aHR = 0.96; IC 95%: 0.69 - 1.33; p = 0.79). Pero el riesgo fue menor en el grupo de vacunadas entre los días 11 y 27 posteriores a la vacunación (aHR = 0.46; IC 95 %: 0.31 – 0.67; p < 0.001).

Al día 28, 4788 mujeres de cada grupo continuaban en el seguimiento. En este momento, el número de eventos fue 109 en el grupo de mujeres vacunadas y 158 en el de no vacunadas con diferencia de tasas de incidencia acumuladas de 0.80 % (IC 95 %: 0.47 % – 1.13 %), siendo la tasa de incidencia 1.55 % (IC 95 %: 1.26 % - 1.84%) en las mujeres vacunadas y 2.34 % (IC 95 %: 1.98 % - 2.71 %) en las no vacunadas. El riesgo relativo (RR) de infección por SARS-CoV-2 fue 0.69 (IC 95%: 0.54 – 0.88; p=0.0024)¹.

A partir del día 28 en adelante, se observa reducción en el riesgo de infección estadísticamente significativa en el grupo de vacunadas comparado al grupo de no vacunadas (aHR = 0.22; IC 95 %: 0.11 – 0.43; p < 0.001).

Seguridad

Durante el periodo de seguimiento, no hubo diferencia notable entre los grupos con respecto a preeclampsia, restricciones de crecimiento intrauterino, peso al nacer, abortos, niño nacido muerto, muerte materna o embolia pulmonar. Del total de mujeres vacunadas durante el embarazo, 68 reportaron eventos adversos posiblemente relacionados a la vacuna. Los eventos adversos más comunes fueron 10/7530 (0.1 %) dolor de cabeza, 8/7530 (0.1 %) debilidad general, 5/7530 (<0.1 %) dolor de estómago; todos tuvieron duración menor a un día.

¹ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: *csi* 188 93 91 43, level (95).

REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

V. DISCUSIÓN



La mayoría de los ensayos clínicos de seguridad y eficacia de la vacuna Comirnaty (BNT162b2) han sido realizados con individuos sanos o con condición médica crónica estable. Por ello, su aplicación para la inmunización activa está indicada en personas sanas a partir de los 12 años de edad, generándose la interrogante de sus efectos en gestantes y poblaciones con comorbilidades.

El objetivo del presente reporte breve es evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna Comirnaty (BNT162b2) en la prevención del COVID-19 en gestantes y poblaciones con comorbilidades. Los desenlaces de relevancia fueron: mortalidad, hospitalización, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), necesidad de ventilación mecánica, casos confirmados, sintomáticos de COVID-19 (según tipo de severidad), casos confirmados asintomáticos de COVID-19 y eventos adversos.



Se realizó la búsqueda bibliográfica al 15 de julio del 2021. No se encontraron ECA de fase III para la evaluación de eficacia y seguridad del uso de la vacuna Comirnaty (BNT162b) en gestantes y poblaciones con comorbilidades. No obstante, se encontró una GPC de la Asociación Canadiense de Reumatología (CRA) en la que se abordó la aplicación de vacunas en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA); así como tres estudios observacionales que evalúan la eficacia de la vacuna Comirnaty en pacientes con cáncer, pacientes sometidos a hemodiálisis y mujeres embarazadas.

La GPC de la CRA emitió una recomendación condicional a favor de la aplicación de vacunas contra COVID-19 en pacientes con ERA mayores a 16 años al considerar que los potenciales beneficios superan los potenciales daños en estos pacientes. La categoría condicional de la recomendación se debe a que hace falta realizar estudios adicionales para obtener más evidencia sobre los efectos de las vacunas en esta población. Los autores de la GPC evaluaron el uso de las diferentes vacunas disponibles contra COVID-19; por lo tanto, la recomendación no es específica para la vacuna Comirnaty. A pesar de la escasez de evidencia, los autores tomaron en consideración que la presencia de comorbilidades, la actividad de la enfermedad y el consumo de medicamentos son factores de riesgo asociados a desarrollar formas severas de COVID-19; por lo tanto, la vacunación se convierte en una necesidad para la población con comorbilidades. Asimismo, observaron que los eventos adversos serios de las vacunas de ARNm no representaban daño grave para los pacientes.





Con respecto a los pacientes con cáncer, Monin et al., 2021 reportaron que, después de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna, el 95 % de los pacientes con cáncer sólido fueron seropositivos, en comparación con el 30 % de los pacientes que no fueron inoculados con la segunda dosis. Este resultado indica que los pacientes con cáncer responden favorablemente a la vacuna (generación de anticuerpos); siendo que la mayoría alcanzó la seropositividad luego de la segunda dosis. El evento adverso más frecuente fue el dolor en el sitio de la inyección. Si bien este estudio presenta limitaciones en su diseño al no contar con emparejamiento por edad, sexo, grupo étnico o comorbilidad con el grupo control, los resultados de inmunogenicidad son favorables y los eventos adversos no representan riesgo grave para la salud de los pacientes.



Sobre los pacientes con hemodiálisis, Zitt et al., 2021, reportó que el 97.9 % de los pacientes vacunados fueron seropositivo 4 semanas después de la inoculación de la segunda dosis de la vacuna. El evento adverso más común fue la reacción local en la zona de aplicación de la inyección. Las reacciones sistémicas más frecuentes fueron diarrea y fatiga. A pesar de que el estudio no contó con grupo control y no es posible establecer diferencias estadísticamente significativas en relación a un grupo que no haya recibido la intervención, el porcentaje de inmunogenicidad indica que estos pacientes son favorecidos al recibir la vacuna y producir anticuerpos.



Finalmente, Goldshtein et al., 2021, realizó un estudio en mujeres embarazadas, en el que se observó que al día 28 después de la vacunación, la diferencia en la tasa de incidencia de infecciones fue 0.8 % entre el grupo de gestantes vacunadas y las del grupo control. Los eventos adversos más comunes fueron dolor de cabeza, debilidad general y dolor de estómago. Una de las principales limitaciones, por tratarse de un estudio retrospectivo a partir de registros médicos, es el sesgo de información ya que es difícil identificar si la no presentación del desenlace se debe a que no fue reportado por el paciente, a su no ocurrencia o a pérdida del seguimiento. Los autores también identificaron que no existe poder estadístico adecuado para advertir las diferencias en los eventos adversos de ambos grupos.

Debido al diseño de los estudios observacionales presentados, no es posible determinar la eficacia de la vacuna Comirnaty (BNT162b2) para la prevención de COVID-19 en gestantes y poblaciones con comorbilidades con respecto a desenlaces de relevancia clínica como: reducción de casos severos de COVID-19, reducción de hospitalizaciones, ingresos a UCI o muertes causadas por la enfermedad. Sin embargo, los resultados de inmunogenicidad

REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

indican que los pacientes con cáncer y con tratamiento de diálisis, responden favorablemente a la inoculación de la vacuna.



La vacuna es segura de aplicar en estas poblaciones con comorbilidades considerando que, en los tres estudios, los efectos adversos reportados fueron infrecuentes, tratables y no supusieron un riesgo grave para los pacientes. Cabe mencionar que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha reportado casos raros de miocarditis y pericarditis que, en su mayoría, se presentaron dentro de los 14 días posteriores a la inoculación de la vacuna Comirnaty (BNT162b2) (PINHO, 2021).

Ante la evidencia reportada y teniendo en consideración que: 1) las comorbilidades aumentan el riesgo de infección por SARS-CoV-2; 2) existe preocupación sobre la vulnerabilidad de las gestantes a tener mayor riesgo de presentar complicaciones y enfermedad severa en infecciones causadas por otros coronavirus; 3) los pacientes con cáncer y en tratamiento con diálisis presentan un alto porcentaje de seroconversión; 4) las vacunas no han generado efectos adversos que signifiquen riesgo para la salud de las gestantes y las poblaciones con comorbilidades, se recomienda la inmunización con la vacuna Comirnaty (BNT162b2) en mujeres gestantes y poblaciones con comorbilidades previa valoración de riesgos y beneficios y con seguimiento cercano post-vacunación.



VI. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente reporte breve es evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna Comirnaty (BNT162b2) en la prevención del COVID-19 en gestantes y poblaciones con comorbilidades. Los desenlaces de relevancia fueron: mortalidad, hospitalización, ingreso a UCI, necesidad de ventilación mecánica, casos confirmados, sintomáticos de COVID-19 (según tipo de severidad), casos confirmados asintomáticos de COVID-19 y EA.
- A la fecha, no se cuenta con evidencia proveniente de ECA de fase III que evalúen la eficacia y seguridad de la vacuna Comirnaty (BNT162b) en personas sanas con condiciones especiales (gestantes) y en poblaciones con comorbilidades. No obstante, se encontraron: una GPC de la Asociación Canadiense de Reumatología (CRA) que brinda recomendaciones sobre el uso de vacunas contra la COVID-19



REPORTE BREVE N° 08-2021

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA); dos estudios observacionales sin grupo de comparación que evaluaron la inmunogenicidad e incidencia de EA de la vacuna Comirnaty en pacientes con cáncer y pacientes sometidos a hemodiálisis, respectivamente; y un estudio observacional comparativo que evaluó la eficacia y seguridad de la vacuna Comirnaty en mujeres embarazadas.

- La GPC de la CRA recomienda la aplicación de vacunas contra la COVID-19 en pacientes con ERA; sin especificar preferencias por alguna de ellas, dado que los potenciales beneficios superan los potenciales daños en estos pacientes. Sin embargo, la recomendación tiene grado condicional debido a la poca evidencia existente del efecto de las vacunas en esta población.
- Los estudios observacionales sin grupo de comparación que evaluaron a pacientes con cáncer y pacientes con hemodiálisis mostraron que la vacuna Comirnaty producía anticuerpos, reportándose alta seropositividad después de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna. Por otro lado, los EA no significaron daño potencial para los pacientes.
- El estudio observacional comparativo que evaluó la eficacia y seguridad de la vacuna Comirnaty en gestantes mostró que las gestantes vacunadas presentaron menor tasa de incidencia de infecciones que las gestantes no vacunadas. Con respecto a la seguridad, no hubo diferencia en el peso al nacer ni en la incidencia de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, abortos, niño nacido muerto, muerte materna o embolia pulmonar.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI recomienda la inmunización con la vacuna Comirnaty (BNT162b2) en mujeres gestantes y poblaciones con comorbilidades previa valoración de riesgos y beneficios y con seguimiento cercano post-vacunación.



REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boyarsky, B. J., Ruddy, J. A., Connolly, C. M., Ou, M. T., Werbel, W. A., Garonzik-Wang, J. M., Segev, D. L., & Paik, J. J. (2021). Antibody response to a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(8), 1098-1099. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220289>
- CDC. (2020, febrero 11). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/lab-biosafety-guidelines.html>
- DIGEMID. (2021). *Anexo 1: Ficha técnica o resumen de las características del producto*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/COVID19/VACUNAS/COMIRNATY/FICHA_TECNICA.PDF
- DIGEMID. (2021). *Registro de Productos Farmacéuticos*. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>
- European Medicines Agency. (2020, noviembre 19). *EMA considerations on COVID-19 vaccine approval* [Text]. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/ema-considerations-covid-19-vaccine-approval>
- Food and Drug Administration. (2020, octubre 23). *Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19*. U.S. Food and Drug Administration; FDA. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>
- Geisen, U. M., Berner, D. K., Tran, F., Sömbül, M., Vullriede, L., Ciripoi, M., Reid, H. M., Schaffarzyk, A., Longardt, A. C., Franzenburg, J., Hoff, P., Schirmer, J. H., Zeuner, R., Friedrichs, A., Steinbach, A., Knies, C., Markewitz, R. D., Morrison, P. J., Gerdes, S., ... Hoyer, B. F. (2021). Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220272>
- Goldshstein, I., Nevo, D., Steinberg, D. M., Rotem, R. S., Gorfine, M., Chodick, G., & Segal, Y. (2021). Association Between BNT162b2 Vaccination and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Pregnant Women. *JAMA*, 326(8), 728-735. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11035>
- Hazlewood, G. S., Pardo, J., Barnabe, C., Schieir, O., Barber, C. E. H., Bernatsky, S., Colmegna, I., Hitchon, C., Loeb, M., Mertz, D., Proulx, L., Richards, D. P., Scuccimarri, R., Tugwell, P., Schünemann, H. J., Mirza, R. D., Zhou, A. L., Nikolic, R. P. A., Thomas, M., ... Nieuwlaat, R. (2021). Canadian Rheumatology Association recommendation for the use of COVID-19 vaccination for patients with autoimmune rheumatic diseases. *The Journal of Rheumatology*. <https://doi.org/10.3899/jrheum.210288>
- MINSa. (2021). *Vacunación contra COVID - 19*. <https://www.datosabiertos.gob.pe/dataset/vacunaci%C3%B3n-contra-covid-19-ministerio-de-salud-minsa>



Monin, L., Laing, A. G., Muñoz-Ruiz, M., McKenzie, D. R., Barrio, I. del M. del, Alaguthurai, T., Domingo-Vila, C., Hayday, T. S., Graham, C., Seow, J., Abdul-Jawad, S., Kamdar, S., Harvey-Jones, E., Graham, R., Cooper, J., Khan, M., Vidler, J., Kakkassery, H., Sinha, S., ... Irshad, S. (2021). Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: Interim analysis of a prospective observational study. *The Lancet Oncology*, 22(6), 765-778. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00213-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00213-8)

PINHO, A. C. (2021, julio 9). *Comirnaty and Spikevax: Possible link to very rare cases of myocarditis pericarditis*. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>

Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Hammitt, L. L., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>



Walsh, E. E., Frenck, R. W., Falsey, A. R., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Neuzil, K., Mulligan, M. J., Bailey, R., Swanson, K. A., Li, P., Koury, K., Kalina, W., Cooper, D., Fontes-Garfias, C., Shi, P.-Y., Türeci, Ö., Tompkins, K. R., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2439-2450. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>

Wastnedge, E. A. N., Reynolds, R. M., van Boeckel, S. R., Stock, S. J., Denison, F. C., Maybin, J. A., & Critchley, H. O. D. (2021). Pregnancy and COVID-19. *Physiological Reviews*, 101(1), 303-318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>

WHO. (2021). *Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing*. https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1

World Health Organization. (2009). *State of the world's vaccines and immunization*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44169>

Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C.-L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>

Zimmermann, P., & Curtis, N. (2019). Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(2), e00084-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00084-18>

Zitt, E., Davidovic, T., Schimpf, J., Abbassi-Nik, A., Mutschlechner, B., Ulmer, H., Benda, M. A., Sprenger-Mähr, H., Winder, T., & Lhotta, K. (2021). The Safety and Immunogenicity of the mRNA-BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine in Hemodialysis Patients. *Frontiers in Immunology*, 12, 704773. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.704773>



REPORTE BREVE N° 08-2021
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA COMIRNATY (BNT162b2) PARA LA PREVENCIÓN DE COVID-19 EN
GESTANTES Y POBLACIÓN CON COMORBILIDADES



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	Search "metastatic breast cancer"	14209
#2	Search "advanced breast cancer"	8511
#3	#1 OR #2	21157
#4	Search ixabepilone	429
#5	Search ixempra	430
#6	Search epothilone	1155
#7	#4 OR #5 OR #6	1249
#8	Search Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]	1056132
#9	Search Systematic[sb]	156544
#10	Search Practice Guidelines as Topic"[mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti]	183766
#11	Search Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	16500
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11	1353879
#16	#3 AND #7 AND #15	57

Fecha de búsqueda: 28/05/2020



Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	"metastatic breast cancer"	4848
#2	"ixabepilone"	129
#3	"Ixempra"	2
#4	"Epothilone"	54
#5	#2 OR #3 OR #4	159
#6	#1 AND #5	74

Fechas de búsqueda: 28/05/2020



