

# PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

**Spikevax® bivalent**  
**Original/Omicron BA.4-5**  
elasomerán /davesomerán  
Vacuna bivalente de ARNm contra COVID-19  
(50 microgramos/ 50 microgramos)/mL  
Uso Intramuscular  
Dispersión inyectable

**Venta Bajo Receta**

## 1 INDICACIONES

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 está indicada para la inmunización activa para prevenir la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) en personas de 6 meses y mayores.

## 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Destinado solo para inyección intramuscular.

### 2.1 Preparación para la administración

- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 contiene una suspensión congelada sin conservantes y debe descongelarse antes de su administración.
- Esta presentación está autorizada para suministrar dosis a personas a partir de los 6 meses. *[Véase Dosis y pauta posológica (2.3)].*
- Descongelar cada vial antes de su uso siguiendo las instrucciones que se detallan a continuación.

**Instrucciones de descongelación para Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, viales de dosis múltiples con tapa azul oscuro y etiquetas con borde gris**

<b>Descongelar en nevera</b>	<b>Descongelar a temperatura ambiente</b>
Descongelar entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas. Dejar reposar cada vial a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de administrarlo.	Alternativamente, descongelar entre 15 °C y 25 °C durante 45 minutos.

- Una vez descongelado, no volver a congelar.
- Girar el vial suavemente después de la descongelación y entre cada extracción.  
**No lo agite.** No diluir la vacuna.
- Si el envase lo permite, los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de la administración.

- Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 es una suspensión de color blanco a blanquecino. Puede contener partículas blancas o translúcidas relacionadas con el producto. No administrar si la vacuna ha cambiado de color o contiene otras partículas.
- Para los viales de dosis múltiples con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris, pueden extraerse del mismo vial tanto dosis de 0,5 ml como dosis de 0,25 ml. Si solo se extraen dosis de 0,5 ml, cada vial multidosis con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris contiene 5 dosis. Si solo se extraen dosis de 0,5 ml, cada vial multidosis con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris contiene 10 dosis.
- Si la cantidad de vacuna que queda en el vial no puede proporcionar una dosis completa apropiada para la persona que se está vacunando, se debe desechar el vial y su contenido. No juntar el exceso de vacunas de varios viales.
- Una vez extraída la primera dosis, el vial debe mantenerse entre 2 °C y 25 °C. Anote la fecha y hora del primer uso en la etiqueta del vial de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Desechar los viales de dosis múltiples después de 12 horas.

## 2.2 Administración

Administrar Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 por vía intramuscular.

## 2.3 Posología y pauta posológica

**Personas a partir de 6 meses no vacunadas previamente con ninguna vacuna contra el COVID-19**

<b>Edad</b>	<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Tapa del vial y color de la etiqueta</b>	<b>Régimen de dosificación, dosis y pauta posológica</b>
6 meses a 5 años	Tapa azul oscuro y una etiqueta con borde gris	2 dosis de 0,25 ml cada una Dosis 1: mes 0 Dosis 2: mes 1
6 a 11 años	Tapa azul oscuro y una etiqueta con borde gris	Dosis única de 0,25 ml
12 a 64 años	Tapa azul oscuro y una etiqueta con borde gris	Dosis única de 0,5 ml
≥65 años	Tapa azul oscuro y una etiqueta con borde gris	Dosis única de 0,5 ml  Se puede administrar una dosis adicional de 0,5 ml ≥4 meses después de la primera dosis de una vacuna bivalente contra el COVID-19 autorizada

**Personas de 6 años o mayores vacunadas previamente con 1 o más dosis de cualquier vacuna monovalente contra el COVID-19<sup>1</sup>**

<b>Edad</b>	<b>Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Tapa del vial y color de la etiqueta</b>	<b>Régimen de dosificación, dosis y pauta</b>
6 a 11 años	Tapa azul oscuro y una etiqueta con borde gris	Dosis única de 0,25 ml ≥2 meses después de la vacuna monovalente contra el COVID-19
12 a 64 años	Tapa azul oscuro y una etiqueta con borde gris	Dosis única de 0,5 ml ≥2 meses después de la vacuna monovalente contra el COVID-19
≥65 años	Tapa azul oscuro y una etiqueta con borde gris	Dosis única de 0,5 ml ≥2 meses después de la vacuna monovalente contra el COVID-19  Se puede administrar una dosis adicional de 0,5 ml ≥4 meses después de la primera dosis de una vacuna bivalente contra el COVID-19 autorizada

**Personas con ciertos tipos de inmunodepresión**

Los personas de 6 meses a 5 años con ciertos tipos de inmunodepresión<sup>2</sup> que hayan recibido dos dosis de 0,25 ml (vacuna Spikevax contra el COVID-19 o Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 ) pueden administrarse una dosis adicional de 0,25 ml de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 (vial con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris) al menos 1 mes después de la dosis más reciente; se pueden administrar dosis adicionales de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 a criterio del profesional de la salud, quien ha de tener en cuenta las circunstancias clínicas de la persona.

Los personas mayores de 6 años con ciertos tipos de inmunodepresión<sup>2</sup> pueden administrarse una dosis única adicional adecuada para la edad Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 al menos 2 meses después de la dosis inicial de la vacuna bivalente contra el COVID-19; pueden administrarse dosis adicionales adecuadas para la edad de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 a criterio del profesional de la salud, quien ha de tener en cuenta las circunstancias clínicas de la persona.

<sup>1</sup> Monovalente hace referencia a cualquier vacuna contra el COVID 19 que contenga o codifique la proteína de la espícula del SARS CoV 2 original.

<sup>2</sup> Ciertos tipos de inmunodepresión se refiere a personas que se sometieron a un trasplante de órgano sólido o a personas con afecciones que tienen un nivel equivalente de inmunodepresión

### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 es una suspensión inyectable.

Ver Posología y pauta posológica (2.3)

### **4 CONTRAINDICACIONES**

No se debe administrar Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 a personas con antecedentes conocidos de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 o de la vacuna Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 [véase Descripción (11)].

### **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **5.1 Tratamiento de las reacciones alérgicas agudas**

En caso de que se produzca una reacción anafiláctica aguda después de la administración de la vacuna Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 , debe disponerse de tratamiento médico inmediato y adecuado para tratar las reacciones alérgicas inmediatas.

Monitorear la aparición de reacciones adversas inmediatas en los receptores de la vacuna Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 .

#### **5.2 Miocarditis y pericarditis**

Los datos de seguridad posteriores a la autorización con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 son pertinentes para la vacuna Spikevax bivalente contra el COVID-19 porque estas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso.

Los datos posteriores a la comercialización de las vacunas monovalentes de ARNm contra el COVID-19 autorizadas o aprobadas demuestran un aumento del riesgo de miocarditis y pericarditis, especialmente durante la primera semana después de la vacunación. Para la vacuna Spikevax contra el COVID-19, el riesgo observado es mayor en hombres de 18 a 24 años. Aunque en algunos casos fueron necesarios cuidados intensivos, los datos disponibles del seguimiento a corto plazo indican que la mayoría de las personas tuvieron una resolución de los síntomas con un tratamiento clínico. Aún no se dispone de información sobre las posibles secuelas a largo plazo.

#### **5.3 Síncope**

Pueden producirse síncope (desmayos) asociados a la administración de vacunas inyectables. Deben establecerse procedimientos para prevenir lesiones por desmayo.

## **5.4 Alteración de la inmunocompetencia**

Las personas inmunocomprometidas, incluidas las personas que reciben terapia inmunosupresora, pueden tener una respuesta disminuida a la vacuna Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

## **5.5 Limitaciones de efectividad de la vacuna**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 puede no proteger a todos los receptores de la vacuna.

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Los datos de seguridad acumulados con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y la vacuna Spikevax bivalente (Original y Omicron BA.1) contra el COVID-19 son pertinentes para Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 porque estas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso.

La seguridad de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 en personas a partir de los 6 meses se basa en los siguientes datos:

- Datos de seguridad de ensayos clínicos que evaluaron la pauta inicial de vacunación y dosis de refuerzo con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.
- Datos de seguridad de un estudio clínico que evaluó una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1).
- Datos de seguridad posteriores a la comercialización con las vacunas Spikevax y Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5.

### **6.1 Experiencia en ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas que se observan en los de otra vacuna y pueden no reflejar las tasas que se observan en la práctica.

En cinco ensayos clínicos (NCT04283461, NCT04405076, NCT04470427, NCT04649151, NCT04796896), aproximadamente 40.000 participantes mayores de 6 meses recibieron al menos una dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19. En un ensayo clínico (NCT04927065), aproximadamente 400 participantes mayores de 18 años recibieron una dosis de vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1).

El estudio 1 (NCT04470427) es un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador, realizado en los Estados Unidos con 30.346 participantes de 18 años o mayores que recibieron al menos una dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (100 mcg de ARN mensajero [ARNm]; n = 15.184) o placebo

(n = 15.162). El estudio 2 (NCT04405076) es un estudio de fase 2, aleatorizado, con enmascaramiento para el observador, controlado con placebo y de confirmación de dosis, que incluyó una fase abierta en la que participaron 171 personas mayores de 18 años que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (50 mcg de ARNm) 6 meses (intervalo de 5,8 a 8,5 meses) después de recibir la segunda dosis de la pauta inicial. El estudio 3 (NCT04649151) es un ensayo clínico de fase 2/3 con múltiples partes. La primera parte del ensayo fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y enmascaramiento para el observador realizado en los Estados Unidos en el que participaron 3726 personas de 12 a 17 años que recibieron al menos una dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (100 mcg de ARNm; n = 2486) o placebo (n = 1240). El ensayo pasó a ser un estudio abierto en el que 1364 participantes de 12 a 17 años recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (50 mcg de ARNm) al menos 5 meses después de la segunda dosis de la pauta inicial. El estudio 4 (NCT04796896) es un ensayo clínico de fase 2/3 con múltiples partes. El estudio incluye un componente de ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y enmascaramiento para el observador realizado en Estados Unidos y Canadá con 10.390 participantes de 6 meses a 11 años que recibieron al menos una dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (25 mcg de ARNm para edades comprendidas entre los 6 meses y los 5 años y 50 mcg de ARNm para edades comprendidas entre los 6 y los 11 años; n = 7799) o placebo (n = 2591). El protocolo del ensayo se modificó para incluir una fase de dosis de refuerzo abierta que incluyó a 145 participantes de 17 meses a 5 años y a 1294 participantes de 6 años a 11 años que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (10 mcg de ARNm y 25 mcg de ARNm, respectivamente) al menos 6 meses después de completar la pauta inicial de dos dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19. El estudio 5 (NCT04927065) es un estudio abierto de fase 2/3 en el que 437 participantes mayores de 18 años, que habían recibido una pauta inicial de dos dosis y una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19, recibieron una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) (50 mcg de ARNm) al menos 3 meses después de la primera dosis de refuerzo.

## **Vacuna Spikevax contra el COVID-19 para administración como pauta inicial de dos dosis**

### Participantes de 18 años y mayores

La seguridad de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 se evaluó en un ensayo clínico en curso de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para los observadores, realizado en los Estados Unidos, en el que participaron 30.346 personas mayores de 18 años que recibieron al menos una dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (100 mcg de ARNm; n = 15.184) o placebo (n = 15.162) (estudio 1, NCT04470427). Luego de emitirse la autorización de uso de emergencia (18 de diciembre de 2020) para la vacuna Spikevax contra el COVID-19, se desenmascaró a los participantes de forma escalonada durante un período de meses para ofrecer a los participantes con placebo la vacuna Spikevax contra el COVID-19. La mediana de duración del seguimiento de la seguridad después de la segunda inyección durante la fase con enmascaramiento duró 4 meses. La mediana de duración del

seguimiento de la seguridad después de la segunda inyección, incluida tanto la fase con enmascaramiento como la fase abierta, fue de 6 meses.

En el estudio 1, la mediana de edad de la población fue de 52 años (rango: 18 a 95); 22.826 (75,2 %) participantes tenían entre 18 y 64 años y 7520 (24,8 %) participantes tenían 65 años o más. En conjunto, el 52,6 % de los participantes fueron hombres, el 47,4 % mujeres, el 20,5 % hispanos o latinos, el 79,2 % blancos, el 10,2 % afroamericanos, el 4,6 % asiáticos, el 0,8 % indios americanos o nativos de Alaska, el 0,2 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 2,0 % de otras razas y el 2,1 % multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y los que recibieron placebo.

### *Reacciones adversas declaradas*

Se solicitaron las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicación antipirética en un diario electrónico durante los 7 días siguientes a cada inyección (es decir, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) a los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (n = 15.179) y a los participantes que recibieron placebo (n = 15.159) con al menos 1 dosis documentada. Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución. Se notificaron reacciones adversas declaradas con mayor frecuencia entre los participantes con la vacuna que entre los participantes con el placebo.

El número y el porcentaje notificados de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas por grupo etario y dosis se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente.

**Tabla 1. Número y porcentaje de participantes con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a cada dosis en participantes de 18 a 64 años (población de seguridad declarada, dosis 1 y dosis 2)†**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19		Placebo <sup>a</sup>	
	Dosis 1 (N = 11 406) n (%)	Dosis 2 (N = 11 000) n (%)	Dosis 1 (N = 11 402) n (%)	Dosis 2 (N = 10 929) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	9908 (86,9)	9893 (89,9)	2183 (19,1)	2048 (18,7)
Dolor, grado 3 <sup>b</sup>	366 (3,2)	506 (4,6)	23 (0,2)	22 (0,2)
Sensibilidad o inflamación en la axila	1322 (11,6)	1777 (16,2)	567 (5,0)	474 (4,3)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>b</sup>	37 (0,3)	47 (0,4)	13 (0,1)	12 (0,1)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	766 (6,7)	1399 (12,7)	42 (0,4)	46 (0,4)
	62	183	3	5

	<b>Vacuna Spikevax contra el COVID-19</b>		<b>Placebo<sup>a</sup></b>	
	<b>Dosis 1</b> (N = 11 406) n (%)	<b>Dosis 2</b> (N = 11 000) n (%)	<b>Dosis 1</b> (N = 11 402) n (%)	<b>Dosis 2</b> (N = 10 929) n (%)
Inflamación (dureza), grado 3 <sup>c</sup>	(0,5)	(1,7)	(<0,1)	(<0,1)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	354 (3,1)	989 (9,0)	54 (0,5)	53 (0,5)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 <sup>c</sup>	34 (0,3)	210 (1,9)	11 (<0,1)	12 (0,1)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>				
Cansancio	4385 (38,5)	7453 (67,8)	3281 (28,8)	2701 (24,7)
Cansancio, grado 3 <sup>d</sup>	121 (1,1)	1178 (10,7)	83 (0,7)	88 (0,8)
Cansancio, grado 4 <sup>e</sup>	1 (<0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor de cabeza	4028 (35,3)	6929 (63,0)	3303 (29,0)	2775 (25,4)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>f</sup>	220 (1,9)	559 (5,1)	163 (1,4)	132 (1,2)
Mialgia	2700 (23,7)	6789 (61,7)	1625 (14,3)	1425 (13,0)
Mialgia, grado 3 <sup>d</sup>	74 (0,6)	1116 (10,1)	38 (0,3)	42 (0,4)
Artralgia	1892 (16,6)	5010 (45,6)	1327 (11,6)	1180 (10,8)
Artralgia, grado 3 <sup>d</sup>	47 (0,4)	650 (5,9)	30 (0,3)	37 (0,3)
Artralgia, grado 4 <sup>e</sup>	1 (<0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	1050 (9,2)	5357 (48,7)	730 (6,4)	662 (6,1)
Escalofríos, grado 3 <sup>g</sup>	17 (0,1)	164 (1,5)	8 (<0,1)	15 (0,1)
Náuseas/vómitos	1068 (9,4)	2355 (21,4)	908 (8,0)	807 (7,4)
Náuseas/vómitos, grado 3 <sup>h</sup>	6 (<0,1)	11 (0,1)	8 (<0,1)	8 (<0,1)
Fiebre	102 (0,9)	1909 (17,4)	37 (0,3)	38 (0,3)
Fiebre, grado 3 <sup>i</sup>	10 (<0,1)	185 (1,7)	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Fiebre, grado 4 <sup>j</sup>	4 (<0,1)	12 (0,1)	4 (<0,1)	2 (<0,1)
Uso de antipiréticos o analgésicos	2656 (23,3)	6307 (57,3)	1523 (13,4)	1254 (11,5)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 4 indica que no se notificaron eventos.



<sup>a</sup> El placebo fue una solución salina.

<sup>b</sup> Dolor e inflamación o sensibilidad axilar de grado 3: cualquier uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

<sup>c</sup> Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.

<sup>d</sup> Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>e</sup> Cansancio, artralgia de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización.

<sup>f</sup> Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.

<sup>g</sup> Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

<sup>h</sup> Náuseas/vómitos de grado 3: impide la actividad diaria; requiere hidratación intravenosa ambulatoria.

<sup>i</sup> Fiebre de grado 3:  $\geq 39,0$  °C a  $\leq 40,0$  °C/ $\geq 102,1$  °F a  $\leq 104,0$  °F.

<sup>j</sup> Fiebre de grado 4:  $>40,0$  °C/ $>104,0$  °F.

**Tabla 2. Número y porcentaje de participantes con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron que comenzaron en los 7 días\* posteriores a cada dosis en participantes de 65 años o mayores (población de seguridad declarada, dosis 1 y dosis 2)<sup>†</sup>**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19		Placebo <sup>a</sup>	
	Dosis 1 (N = 3760) n (%)	Dosis 2 (N = 3691) n (%)	Dosis 1 (N = 3749) n (%)	Dosis 2 (N = 3649) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	2780 (73,9)	3071 (83,2)	482 (12,9)	438 (12,0)
Dolor, grado 3 <sup>b</sup>	50 (1,3)	100 (2,7)	32 (0,9)	19 (0,5)
Sensibilidad o inflamación en la axila	231 (6,1)	315 (8,5)	155 (4,1)	97 (2,7)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>b</sup>	12 (0,3)	21 (0,6)	14 (0,4)	8 (0,2)
Inflamación (dureza) $\geq 25$ mm	169 (4,5)	408 (11,1)	23 (0,6)	14 (0,4)
Inflamación (dureza), grado 3 <sup>c</sup>	20 (0,5)	72 (2,0)	3 ( $<0,1$ )	7 (0,2)
Eritema (enrojecimiento) $\geq 25$ mm	91 (2,4)	285 (7,7)	23 (0,6)	15 (0,4)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 <sup>c</sup>	8 (0,2)	77 (2,1)	2 ( $<0,1$ )	3 ( $<0,1$ )
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>				
Cansancio	1251 (33,3)	2154 (58,4)	852 (22,7)	717 (19,6)
Cansancio, grado 3 <sup>d</sup>	30 (0,8)	255 (6,9)	22 (0,6)	20 (0,5)
Dolor de cabeza	922 (24,5)	1708 (46,3)	723 (19,3)	652 (17,9)

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19		Placebo <sup>a</sup>	
	Dosis 1 (N = 3760) n (%)	Dosis 2 (N = 3691) n (%)	Dosis 1 (N = 3749) n (%)	Dosis 2 (N = 3649) n (%)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>c</sup>	53 (1,4)	107 (2,9)	34 (0,9)	33 (0,9)
Mialgia	742 (19,7)	1740 (47,2)	444 (11,9)	399 (10,9)
Mialgia, grado 3 <sup>d</sup>	17 (0,5)	205 (5,6)	9 (0,2)	10 (0,3)
Artralgia	618 (16,4)	1293 (35,1)	457 (12,2)	399 (10,9)
Artralgia, grado 3 <sup>d</sup>	13 (0,3)	125 (3,4)	8 (0,2)	7 (0,2)
Escalofríos	201 (5,3)	1143 (31,0)	148 (4,0)	151 (4,1)
Escalofríos, grado 3 <sup>f</sup>	7 (0,2)	27 (0,7)	6 (0,2)	2 (<0,1)
Náuseas/vómitos	194 (5,2)	439 (11,9)	167 (4,5)	134 (3,7)
Náuseas/vómitos, grado 3 <sup>g</sup>	4 (0,1)	10 (0,3)	5 (0,1)	3 (<0,1)
Náuseas/vómitos, grado 4 <sup>h</sup>	0 (0)	1 (<0,1)	0 (0)	0 (0)
Fiebre	10 (0,3)	367 (9,9)	7 (0,2)	5 (0,1)
Fiebre, grado 3 <sup>i</sup>	1 (<0,1)	18 (0,5)	1 (<0,1)	0 (0)
Fiebre, grado 4 <sup>j</sup>	0 (0)	1 (<0,1)	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Uso de antipiréticos o analgésicos	673 (17,9)	1548 (41,9)	477 (12,7)	331 (9,1)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> El placebo fue una solución salina.

<sup>b</sup> Dolor e inflamación o sensibilidad axilar de grado 3: cualquier uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

<sup>c</sup> Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.

<sup>d</sup> Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>e</sup> Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.

<sup>f</sup> Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

<sup>g</sup> Náuseas/vómitos de grado 3: impiden la actividad diaria; requiere hidratación intravenosa ambulatoria.

<sup>h</sup> Náuseas/vómitos de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización por shock hipotensor.

<sup>i</sup> Fiebre de grado 3:  $\geq 39,0$  °C a  $\leq 40,0$  °C/ $\geq 102,1$  °F a  $\leq 104,0$  °F.

<sup>j</sup> Fiebre de grado 4:  $>40,0$  °C/ $>104,0$  °F.

Las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas después de la administración de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 tuvieron una mediana de duración de 1 a 3 días.

Las reacciones adversas locales declaradas de grado 3 se notificaron con mayor frecuencia después de la dosis 2 que después de la dosis 1. Las reacciones adversas sistémicas declaradas fueron notificadas con mayor frecuencia por los receptores de la vacuna después de la dosis 2 que después de la dosis 1.

En el estudio 1, el 2,3 % de los participantes (vacuna = 347, placebo = 337) tenían indicios de infección previa por el virus del SARS-CoV-2 al inicio del estudio (indicios inmunológicos o virológicos de infección previa por el virus del SARS-CoV-2 [definida como prueba PCR-TR positiva o resultado positivo del inmunoensayo Elecsys en el día 1]).

En general, entre los 347 participantes con la vacuna no hubo diferencias notables en cuanto a la reactogenicidad en comparación con los 14.750 participantes con la vacuna que no tenían indicios de infección previa por SARS-CoV-2 al inicio del estudio (prueba PCR-TR negativa y resultado negativo del inmunoensayo Elecsys en el día 1).

### *Eventos adversos espontáneos*

Se vigiló a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados durante los 28 días siguientes a cada dosis. Los eventos adversos graves y los eventos adversos atendidos médicamente se registrarán durante toda la duración del estudio (2 años). Entre los 30.346 participantes que habían recibido al menos 1 dosis de vacuna (N = 15.184) o placebo (N = 15.162), el 31,3 % de los participantes (n = 4752) que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y el 28,6 % de los participantes (n = 4338) que recibieron placebo notificaron eventos adversos no solicitados que se produjeron en los 28 días siguientes a cualquier vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,7 % de los receptores de la vacuna y el 0,8 % de los receptores de placebo notificaron episodios relacionados con linfadenopatía. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, linfadenitis, dolor ganglionar, linfadenopatía en el lugar de vacunación, linfadenopatía en el lugar de inyección y masa axilar. Esta disparidad es coherente con la observada en el caso de la inflamación o sensibilidad axilar declarada en el brazo inyectado.

Durante el período de seguimiento de 7 días de cualquier vacunación, 6 participantes del grupo tratado con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y ninguno del grupo tratado con placebo notificaron episodios de hipersensibilidad como erupción en el lugar de la inyección o urticaria en el lugar de la inyección, probablemente relacionados con la vacunación. Se notificaron reacciones tardías en el lugar de la inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación en el 1,4 % de los receptores de la vacuna y en el 0,7 % de los receptores del placebo. Las reacciones tardías en el lugar de la inyección incluyeron dolor, eritema e inflamación y probablemente están relacionadas con la vacunación.

En la parte enmascarada del estudio, se notificaron 8 casos de parálisis facial (incluida la parálisis de Bell) en el grupo tratado con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y 3 en el grupo tratado con placebo. En el período de seguimiento de 28 días hubo dos casos de parálisis facial en el grupo tratado con la vacunación Spikevax contra el COVID-19, que se produjeron a los 8 y 22 días, respectivamente, de la vacunación, y uno en el grupo tratado con placebo, que se produjo 17 días después de la vacunación. La información actualmente disponible sobre la parálisis facial es insuficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

En la parte enmascarada del estudio, se notificaron 50 casos de herpes zóster en el grupo tratado con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y 23 en el grupo tratado con placebo. En el período de 28 días posterior a cualquier vacunación, se produjeron 22 casos de herpes zóster en el grupo tratado con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y 15 en el grupo tratado con placebo. La información actualmente disponible sobre la infección por herpes zóster es insuficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

No hubo otros patrones notables o disparidades numéricas entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos (incluidos otros eventos neurológicos, neuroinflamatorios y trombóticos) que permitieran suponer una relación causal con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

#### *Eventos adversos graves*

Durante la fase con enmascaramiento del estudio, notificaron eventos adversos graves el 1,8 % (n = 268) de los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y el 1,9 % (n = 292) de los participantes que recibieron placebo.

Se produjeron tres eventos adversos graves de angioedema/inflamación facial en el grupo de la vacuna en receptores con antecedentes de inyección de rellenos dermatológicos. La aparición de la inflamación se notificó 1-2 días después de la segunda dosis y probablemente estaba relacionada con la vacunación.

No hubo otros patrones o disparidades notables entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos graves (incluidos eventos neurológicos, neuroinflamatorios y trombóticos) que permitieran suponer una relación causal con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

#### Participantes de 12 a 17 años

Los datos de seguridad de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en adolescentes se recogieron en un ensayo clínico de fase 2/3 en curso con múltiples partes. La primera parte del ensayo fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento para el observador, realizado en los Estados Unidos con 3726 participantes de 12 a 17 años que recibieron al menos una dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (100 mcg de ARNm; n = 2486) o placebo (n = 1240) (estudio 3, NCT04649151). En conjunto, el 51,4 % fueron hombres, el 48,6 % mujeres, el 11,6 % hispanos o latinos, el 83,9 % blancos, el 3,4 %

afroamericanos, el 5,9 % asiáticos, el 0,5 % indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 1,0 % de otras razas y el 4,5 % multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y los que recibieron placebo.

### *Reacciones adversas declaradas*

Se solicitaron las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicación antipirética en un diario electrónico durante los 7 días siguientes a cada inyección (es decir, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) entre los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (n = 2485) y los participantes que recibieron placebo (n = 1240) con al menos 1 dosis documentada. Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución.

El número y porcentaje de reacciones adversas locales y sistémicas notificadas en participantes de 12 a 17 años por dosis se presentan en la Tabla 3.

**Tabla 3. Número y porcentaje de participantes con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a cada dosis en participantes de 12 a 17 años (población de seguridad declarada, dosis 1 y dosis 2)†**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19		Placebo <sup>a</sup>	
	Dosis 1 (N = 2482) n (%)	Dosis 2 (N = 2478) n (%)	Dosis 1 (N = 1238) n (%)	Dosis 2 (N = 1220) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	2310 (93,1)	2290 (92,4)	431 (34,8)	370 (30,3)
Dolor, grado 3 <sup>b</sup>	133 (5,4)	126 (5,1)	1 (<0,1)	3 (0,2)
Sensibilidad o inflamación en la axila	578 (23,3)	519 (21,0)	101 (8,2)	61 (5,0)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>b</sup>	10 (0,4)	7 (0,3)	0 (0)	0 (0)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	403 (16,2)	509 (20,5)	12 (1,0)	12 (1,0)
Inflamación (dureza), grado 3 <sup>c</sup>	27 (1,1)	56 (2,3)	0 (0)	0 (0)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	334 (13,5)	484 (19,5)	8 (0,6)	11 (0,9)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 <sup>c</sup>	21 (0,8)	72 (2,9)	0 (0)	0 (0)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>				
Cansancio	1188	1679	453	353

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19		Placebo <sup>a</sup>	
	Dosis 1 (N = 2482) n (%)	Dosis 2 (N = 2478) n (%)	Dosis 1 (N = 1238) n (%)	Dosis 2 (N = 1220) n (%)
	(47,9)	(67,8)	(36,6)	(28,9)
Cansancio, grado 3 <sup>d</sup>	33 (1,3)	188 (7,6)	18 (1,5)	10 (0,8)
Dolor de cabeza	1106 (44,6)	1739 (70,2)	477 (38,5)	370 (30,3)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>e</sup>	56 (2,3)	112 (4,5)	17 (1,4)	14 (1,1)
Dolor de cabeza, grado 4 <sup>f</sup>	0 (0)	1 (<0,1)	0 (0)	0 (0)
Mialgia	668 (26,9)	1154 (46,6)	205 (16,6)	153 (12,5)
Mialgia, grado 3 <sup>d</sup>	24 (1,0)	129 (5,2)	10 (0,8)	3 (0,2)
Artralgia	371 (15,0)	716 (28,9)	143 (11,6)	113 (9,3)
Artralgia, grado 3 <sup>d</sup>	15 (0,6)	57 (2,3)	5 (0,4)	2 (0,2)
Escalofríos	456 (18,4)	1066 (43,0)	138 (11,1)	97 (8,0)
Escalofríos, grado 3 <sup>g</sup>	4 (0,2)	11 (0,4)	1 (<0,1)	0 (0)
Náuseas/vómitos	281 (11,3)	591 (23,9)	110 (8,9)	106 (8,7)
Náuseas/vómitos, grado 3 <sup>h</sup>	2 (<0,1)	2 (<0,1)	0 (0)	0 (0)
Náuseas/vómitos, grado 4 <sup>i</sup>	0 (0)	1 (<0,1)	0 (0)	0 (0)
Fiebre	63 (2,5)	302 (12,2)	12 (1,0)	12 (1,0)
Fiebre, grado 3 <sup>j</sup>	9 (0,4)	46 (1,9)	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Fiebre, grado 4 <sup>k</sup>	0 (0)	1 (<0,1)	0 (0)	1 (<0,1)
Uso de antipiréticos o analgésicos	748 (30,1)	1242 (50,1)	118 (9,5)	108 (8,9)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> El placebo fue una solución salina.

<sup>b</sup> Dolor e inflamación o sensibilidad axilar de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

<sup>c</sup> Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.

<sup>d</sup> Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>e</sup> Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.

<sup>f</sup> Dolor de cabeza de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización.

<sup>g</sup> Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

<sup>h</sup> Náuseas/vómitos de grado 3: impiden la actividad diaria, requiere hidratación intravenosa ambulatoria.

<sup>i</sup> Náuseas/vómitos de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización por shock hipotensor.

<sup>j</sup> Fiebre de grado 3:  $\geq 39,0$  °C a  $\leq 40,0$  °C /  $\geq 102,1$  °F a  $\leq 104,0$  °F.

<sup>k</sup> Fiebre de grado 4:  $> 40,0$  °C /  $> 104,0$  °F.

Las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas después de la administración de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 tuvieron una mediana de duración de 1 a 3 días.

Se llevó a cabo una evaluación de la reactividad entre los participantes con indicios de infección previa por SARS-CoV-2 (evidencia inmunológica o virológica de infección previa por SARS-CoV-2 [definida como prueba PCR-TR positiva y/o resultado positivo del inmunoensayo Elecsys en el día 1]) en comparación con aquellos sin indicios de infección al inicio del estudio (prueba PCR-TR negativa y resultado negativo del inmunoensayo Elecsys en el día 1). En edades comprendidas entre los 12 y los 17 años, el 5,8 % de los participantes (vacuna = 147, placebo = 69) tenían indicios de infección previa por SARS-CoV-2 al inicio del estudio. La Tabla 4 presenta el número y porcentaje de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas en los participantes en la vacuna Spikevax contra el COVID-19 que comenzaron en los 7 días siguientes a cada dosis según el estado del SARS-CoV-2.

**Tabla 4. Número y porcentaje de participantes de 12 a 17 años que recibieron la vacuna con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a cada dosis por estado de SARS-CoV-2 (población de seguridad declarada, dosis 1 y dosis 2)<sup>†</sup>**

	Resultado positivo para SARS-CoV-2 al inicio		Resultado negativo para SARS-CoV-2 al inicio	
	Dosis 1 (N = 147) n (%)	Dosis 2 (N = 146) n (%)	Dosis 1 (N = 2163) n (%)	Dosis 2 (N = 2162) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	128 (87,1)	124 (84,9)	2023 (93,5)	2006 (92,8)
Dolor, grado 3 <sup>a</sup>	9 (6,1)	7 (4,8)	113 (5,2)	114 (5,3)
Sensibilidad o inflamación en la axila	58 (39,5)	25 (17,1)	487 (22,5)	465 (21,5)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>a</sup>	1 (0,7)	0 (0)	9 (0,4)	7 (0,3)
Inflamación (dureza) $\geq 25$ mm	24 (16,3)	22 (15,1)	360 (16,6)	449 (20,8)
Inflamación (dureza), grado 3 <sup>b</sup>	4 (2,7)	2 (1,4)	21 (1,0)	50 (2,3)
Eritema (enrojecimiento) $\geq 25$ mm	19 (12,9)	18 (12,3)	308 (14,2)	432 (20,0)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 <sup>b</sup>	1 (0,7)	3 (2,1)	19 (0,9)	62 (2,9)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>				
Cansancio	103	94	1004	1470

	Resultado positivo para SARS-CoV-2 al inicio		Resultado negativo para SARS-CoV-2 al inicio	
	Dosis 1 (N = 147) n (%)	Dosis 2 (N = 146) n (%)	Dosis 1 (N = 2163) n (%)	Dosis 2 (N = 2162) n (%)
	(70,1)	(64,4)	(46,4)	(68,0)
Cansancio, grado 3 <sup>c</sup>	4 (2,7)	5 (3,4)	27 (1,2)	173 (8,0)
Dolor de cabeza	103 (70,1)	90 (61,6)	938 (43,4)	1527 (70,6)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>d</sup>	11 (7,5)	7 (4,8)	44 (2,0)	96 (4,4)
Dolor de cabeza, grado 4 <sup>e</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<0,1)
Mialgia	63 (42,9)	63 (43,2)	557 (25,8)	1017 (47,1)
Mialgia, grado 3 <sup>c</sup>	3 (2,0)	2 (1,4)	19 (0,9)	117 (5,4)
Artralgia	36 (24,5)	39 (26,7)	305 (14,1)	633 (29,3)
Artralgia, grado 3 <sup>c</sup>	2 (1,4)	0 (0)	12 (0,6)	52 (2,4)
Escalofríos	72 (49,0)	63 (43,2)	363 (16,8)	934 (43,2)
Escalofríos, grado 3 <sup>f</sup>	0 (0)	0 (0)	4 (0,2)	10 (0,5)
Náuseas/vómitos	30 (20,4)	29 (19,9)	237 (11,0)	522 (24,2)
Náuseas/vómitos, grado 3 <sup>g</sup>	0 (0)	0 (0)	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Náuseas/vómitos, grado 4 <sup>h</sup>	0 (0)	1 (0,7)	0 (0)	0 (0)
Fiebre	29 (19,7)	20 (13,7)	33 (1,5)	262 (12,1)
Fiebre, grado 3 <sup>i</sup>	4 (2,7)	2 (1,4)	4 (0,2)	40 (1,9)
Fiebre, grado 4 <sup>j</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<0,1)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> Hinchazón o sensibilidad axilar y dolor de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

<sup>b</sup> Inflamación y eritema de grado 3: como >100 mm/>10 cm.

<sup>c</sup> Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>d</sup> Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.

<sup>e</sup> Dolor de cabeza de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización.

<sup>f</sup> Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

<sup>g</sup> Náuseas/vómitos de grado 3: impiden la actividad diaria, requiere hidratación intravenosa ambulatoria.

<sup>h</sup> Náuseas/vómitos de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización por shock hipotensor.

<sup>i</sup> Fiebre de grado 3:  $\geq 39,0$  °C a  $\leq 40,0$  °C /  $\geq 102,1$  °F a  $\leq 104,0$  °F.

<sup>j</sup> Fiebre de grado 4:  $> 40,0$  °C /  $> 104,0$  °F.



### *Eventos adversos espontáneos*

Se vigiló a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados durante los 28 días siguientes a cada dosis. Los eventos adversos graves y los eventos adversos atendidos médicamente se registrarán durante toda la duración del estudio. Hasta el 8 de mayo de 2021, entre los participantes que habían recibido al menos 1 dosis de vacuna o placebo (vacuna = 2486, placebo = 1240), el 20,5 % de los participantes (n = 510) que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y el 15,9 % de los participantes (n = 197) que recibieron placebo notificaron eventos adversos no solicitados que se produjeron en los 28 días siguientes a cada vacunación. En estos análisis, el 97,3 % de los participantes en el estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2.

Un varón de 14 años experimentó una probable miocarditis con inicio de los síntomas 1 día después de la dosis 2 de la vacuna Spikevax contra el COVID-19. Los síntomas se resolvieron a los 8 días y no se observaron secuelas a los 5 meses. No hubo casos de miocarditis entre los receptores de placebo.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 5,0 % de los receptores de la vacuna y el 0,5 % de los receptores de placebo notificaron eventos relacionados con linfadenopatía que no se recogieron necesariamente en el diario electrónico de 7 días. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, linfadenopatía en el lugar de la vacunación y linfadenopatía en el lugar de la inyección que estaban plausiblemente relacionadas con la vacunación. Esta disparidad es coherente con la observada en la inflamación y sensibilidad axilar declarada en el brazo inyectado.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron eventos adversos de hipersensibilidad en el 1,8 % de los receptores de la vacuna y en el 0,6 % de los receptores de placebo. Los episodios de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción en el punto de inyección y urticaria en el punto de inyección, probablemente relacionados con la vacunación. Se notificaron reacciones tardías en el lugar de la inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación en el 0,9 % de los receptores de la vacuna y en ningún receptor de placebo. Las reacciones tardías en el lugar de la inyección incluyeron dolor, eritema e inflamación y probablemente están relacionadas con la vacunación.

No hubo otros patrones notables o disparidades numéricas entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos que permitieran suponer una relación causal con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

### *Eventos adversos graves*

Hasta el 8 de mayo de 2021, se notificaron efectos adversos graves en el 0,2 % (n = 6) de los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y en el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron placebo. En estos análisis, el 97,3 % de los participantes en el

estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2, y la mediana del tiempo de seguimiento para todos los participantes fue de 53 días después de la dosis 2.

No se observaron patrones o disparidades notables entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos graves que permitieran suponer una relación causal con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

#### *Análisis de seguridad complementarios*

Los participantes del estudio 3 empezaron a entrar en una fase abierta de observación después del 10 de mayo de 2021. Se realizó un análisis de seguridad a largo plazo en los participantes del estudio 3 que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (n = 2486) con fecha límite del 31 de enero de 2022. En estos análisis, la mediana de duración del seguimiento, incluida tanto la fase con enmascaramiento como la fase abierta, fue de 312 días después de la dosis 2 y el 95,6 % de los participantes en el estudio tuvieron al menos 6 meses de seguimiento después de la dosis 2. Hasta la fecha límite, no se produjeron eventos adversos graves relacionados causalmente con la vacuna.

#### Participantes de 6 a 11 años

Los datos de seguridad de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 de la parte con enmascaramiento del estudio 4 incluyeron datos de 4002 participantes de 6 a 11 años que recibieron al menos una dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (50 mcg de ARNm; n = 3007) o placebo (n = 995). Hasta la fecha límite para la inclusión de datos del 10 de noviembre de 2021, la mediana de duración del seguimiento con enmascaramiento para la seguridad fue de 51 días después de la dosis 2, y 1284 participantes habían sido seguidos durante al menos 2 meses después de la dosis 2 (vacuna = 1006, placebo = 218).

Las características demográficas en el estudio 4 fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y los que recibieron placebo. En conjunto, el 50,8 % fueron hombres, el 49,2 % mujeres, el 18,5 % hispanos o latinos, el 65,6 % blancos, el 10,0 % afroamericanos, el 9,9 % asiáticos, el 0,4 % indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 2,1 % de otras razas y el 10,6 % multirraciales.

#### *Reacciones adversas declaradas*

Se solicitaron las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicación antipirética en un diario electrónico durante los 7 días siguientes a cada inyección (es decir, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) a los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (n = 3006) y a los participantes que recibieron placebo (n = 994) con al menos 1 dosis documentada. Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución.

El número y porcentaje de reacciones adversas locales y sistémicas notificadas en participantes de 6 a 11 años por dosis en el estudio 4 se presentan en la Tabla 5.

**Tabla 5. Número y porcentaje de participantes con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a cada dosis en participantes de 6 a 11 años (población de seguridad declarada, dosis 1 y dosis 2)†**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19		Placebo <sup>a</sup>	
	Dosis 1 (N = 3004) n (%)	Dosis 2 (N = 2988) n (%)	Dosis 1 (N = 993) n (%)	Dosis 2 (N = 969) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	2796 (93,1)	2832 (94,8)	465 (46,8)	480 (49,5)
Dolor, grado 3 <sup>b</sup>	28 (0,9)	81 (2,7)	0 (0)	2 (0,2)
Sensibilidad o inflamación en la axila	465 (15,5)	537 (18,0)	84 (8,5)	65 (6,7)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>b</sup>	3 (<0,1)	3 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,2)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	354 (11,8)	507 (17,0)	12 (1,2)	12 (1,2)
Inflamación (dureza), grado 3: >100 mm	19 (0,6)	20 (0,7)	1 (0,1)	0 (0)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	349 (11,6)	559 (18,7)	13 (1,3)	10 (1,0)
Eritema (enrojecimiento), grado 3: >100 mm	16 (0,5)	33 (1,1)	1 (0,1)	1 (0,1)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>				
Cansancio	1298 (43,2)	1925 (64,5)	334 (33,6)	335 (34,6)
Cansancio, grado 3 <sup>c</sup>	31 (1,0)	191 (6,4)	8 (0,8)	8 (0,8)
Dolor de cabeza	938 (31,2)	1622 (54,3)	306 (30,8)	275 (28,4)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>c</sup>	18 (0,6)	119 (4,0)	4 (0,4)	8 (0,8)
Mialgia	438 (14,6)	843 (28,2)	96 (9,7)	105 (10,8)
Mialgia, grado 3 <sup>c</sup>	11 (0,4)	71 (2,4)	1 (0,1)	1 (0,1)
Artralgia	260 (8,7)	482 (16,1)	75 (7,6)	84 (8,7)
Artralgia, grado 3 <sup>c</sup>	3 (<0,1)	25 (0,8)	1 (0,1)	0 (0)
Escalofríos	309	904	67	74

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19		Placebo <sup>a</sup>	
	Dosis 1 (N = 3004) n (%)	Dosis 2 (N = 2988) n (%)	Dosis 1 (N = 993) n (%)	Dosis 2 (N = 969) n (%)
	(10,3)	(30,3)	(6,7)	(7,6)
Escalofríos, grado 3 <sup>d</sup>	3 (<0,1)	19 (0,6)	0 (0)	0 (0)
Náuseas/vómitos	325 (10,8)	716 (24,0)	107 (10,8)	97 (10,0)
Náuseas/vómitos, grado 3 <sup>b</sup>	5 (0,2)	19 (0,6)	0 (0)	0 (0)
Fiebre ≥38,0 °C/>100,4 °F	99 (3,3)	714 (23,9)	15 (1,5)	19 (2,0)
Fiebre, grado 3: 39,0 °C a 40,0 °C/102,1 °F a 104,0 °F	17 (0,6)	115 (3,8)	2 (0,2)	2 (0,2)
Uso de antipiréticos o analgésicos	730 (24,3)	1423 (47,6)	95 (9,6)	93 (9,6)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† No se notificaron reacciones adversas de grado 4.

<sup>a</sup> El placebo fue una solución salina.

<sup>b</sup> Dolor, inflamación/sensibilidad axilar, náuseas y vómitos de grado 3: impide la actividad diaria.

<sup>c</sup> Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>d</sup> Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

Las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas después de la administración de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 tuvieron una mediana de duración de 2 a 3 días.

Se llevó a cabo una evaluación de la reactogenicidad entre los participantes con indicios de infección previa por SARS-CoV-2 (evidencia inmunológica o virológica de infección previa por SARS-CoV-2 [definida como prueba PCR-TR positiva y/o resultado positivo del inmunoensayo Elecsys en el día 1]) en comparación con aquellos sin indicios de infección al inicio del estudio (prueba PCR-TR negativa y resultado negativo del inmunoensayo Elecsys en el día 1). En edades comprendidas entre los 6 y los 11 años, el 8,6 % de los participantes (vacuna = 257, placebo = 87) tenían indicios de infección previa por SARS-CoV-2 al inicio del estudio. La Tabla 6 presenta el número y porcentaje de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas en los participantes en la vacuna Spikevax contra el COVID-19 que comenzaron en los 7 días siguientes a cada dosis según el estado del SARS-CoV-2.

**Tabla 6. Número y porcentaje de participantes de 6 a 11 años que recibieron la vacuna con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a de cada dosis por estado de SARS-CoV-2 (población de seguridad declarada, dosis 1 y dosis 2)†**

	Resultado positivo para SARS-CoV-2 al inicio		Resultado negativo para SARS-CoV-2 al inicio	
	Dosis 1 (N = 257) n (%)	Dosis 2 (N = 255) n (%)	Dosis 1 (N = 2700) n (%)	Dosis 2 (N = 2686) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	234 (91,1)	240 (94,1)	2522 (93,4)	2547 (94,8)
Dolor, grado 3 <sup>a</sup>	3 (1,2)	8 (3,1)	23 (0,9)	72 (2,7)
Sensibilidad o inflamación en la axila	63 (24,5)	48 (18,8)	394 (14,6)	474 (17,6)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>a</sup>	1 (0,4)	0 (0)	2 (<0,1)	3 (0,1)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	29 (11,3)	29 (11,4)	317 (11,7)	468 (17,4)
Inflamación (dureza), grado 3: >100 mm	1 (0,4)	2 (0,8)	17 (0,6)	18 (0,7)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	26 (10,1)	34 (13,3)	317 (11,7)	518 (19,3)
Eritema (enrojecimiento), grado 3: >100 mm	0 (0)	1 (0,4)	15 (0,6)	32 (1,2)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>				
Cansancio	129 (50,2)	145 (56,9)	1145 (42,4)	1744 (65,0)
Cansancio, grado 3 <sup>b</sup>	11 (4,3)	14 (5,5)	20 (0,7)	169 (6,3)
Dolor de cabeza	127 (49,4)	134 (52,5)	796 (29,5)	1458 (54,3)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>b</sup>	8 (3,1)	11 (4,3)	10 (0,4)	103 (3,8)
Mialgia	63 (24,5)	75 (29,4)	367 (13,6)	747 (27,8)
Mialgia, grado 3 <sup>b</sup>	2 (0,8)	3 (1,2)	9 (0,3)	63 (2,3)
Artralgia	33 (12,8)	43 (16,9)	224 (8,3)	427 (15,9)
Artralgia, grado 3 <sup>b</sup>	0 (0)	1 (0,4)	3 (0,1)	22 (0,8)
Escalofríos	51 (19,8)	68 (26,7)	251 (9,3)	815 (30,4)

	Resultado positivo para SARS-CoV-2 al inicio		Resultado negativo para SARS-CoV-2 al inicio	
	Dosis 1 (N = 257) n (%)	Dosis 2 (N = 255) n (%)	Dosis 1 (N = 2700) n (%)	Dosis 2 (N = 2686) n (%)
Escalofríos, grado 3 <sup>c</sup>	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (<0,1)	17 (0,6)
Náuseas/vómitos	36 (14,0)	54 (21,2)	281 (10,4)	646 (24,1)
Náuseas/vómitos, grado 3 <sup>a</sup>	1 (0,4)	0 (0)	4 (0,1)	18 (0,7)
Fiebre ≥38,0 °C/>100,4 °F	42 (16,3)	61 (23,9)	55 (2,0)	635 (23,6)
Fiebre, grado 3: 39,0 °C a 40,0 °C/102,1 °F a 104,0 °F	5 (1,9)	6 (2,4)	12 (0,4)	108 (4,0)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos se recogieron en el diario electrónico.

† No se notificaron reacciones adversas de grado 4.

<sup>a</sup> Dolor, inflamación y sensibilidad axilar, náuseas y vómitos de grado 3: impide la actividad diaria.

<sup>b</sup> Fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>c</sup> Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

### *Eventos adversos espontáneos*

Se vigiló a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados durante los 28 días siguientes a cada dosis. Los eventos adversos graves y los eventos adversos atendidos médicamente se registrarán durante toda la duración del estudio. Hasta el 10 de noviembre de 2021, entre los participantes que habían recibido al menos 1 dosis de vacuna o placebo (vacuna = 3007, placebo = 995), el 29,6 % de los participantes (n = 891) que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y el 25,1 % de los participantes (n = 250) que recibieron placebo notificaron eventos adversos no solicitados que se produjeron en los 28 días siguientes a cada vacunación. En estos análisis, el 98,6 % de los participantes en el estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,8 % de los receptores de la vacuna y el 0,6 % de los receptores de placebo notificaron episodios relacionados con linfadenopatía. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, dolor en los ganglios linfáticos, linfadenopatía en el lugar de la inyección y linfadenopatía en el lugar de la vacunación que estaban plausiblemente relacionados con la vacunación. Esta disparidad es coherente con la observada en la inflamación y sensibilidad axilar declarada en el brazo inyectado.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron eventos adversos de hipersensibilidad en el 4,3 % de los receptores de la vacuna y en el 2,1 % de los receptores de placebo. Los episodios de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción en el punto de inyección y urticaria en el punto de inyección, probablemente relacionados con la vacunación. Se notificaron reacciones tardías en el lugar de la inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación en el 2,7 % de los receptores de la vacuna y en el 0,2 % de los receptores del placebo. Las reacciones tardías en el lugar de la inyección incluyeron dolor, eritema e inflamación y probablemente están relacionadas con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,1 % de los receptores de la vacuna y el 0,6 % de los receptores de placebo notificaron episodios de dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal, dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior). La información actualmente disponible es insuficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

No hubo otros patrones notables o disparidades numéricas entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos que permitieran suponer una relación causal con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

#### *Eventos adversos graves*

Hasta el 10 de noviembre de 2021, se notificaron efectos adversos graves en el 0,2 % (n = 6) de los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y en el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron placebo. Ninguno de los eventos en el grupo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 se consideró relacionado con la vacuna. En estos análisis, el 98,6 % de los participantes en el estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2, y la mediana del tiempo de seguimiento para todos los participantes fue de 51 días después de la dosis 2.

No se observaron patrones o disparidades notables entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos graves que permitieran suponer una relación causal con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

#### *Análisis de seguridad complementarios*

Los participantes de 6 a 11 años del estudio 4 empezaron a entrar en una fase abierta de observación después del 1 de noviembre de 2021. Se realizó un análisis de seguridad a largo plazo en participantes de 6 a 11 años del estudio 4 que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (n = 3007) con fecha límite del 21 de febrero de 2022. En estos análisis, la mediana de duración del seguimiento, incluidas las fases con enmascaramiento y abierta, fue de 158 días después de la dosis 2. Hasta la fecha límite, no se produjeron eventos adversos graves relacionados causalmente con la vacuna.

### Participantes de 6 meses a 5 años

Los datos de seguridad de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 de la parte con enmascaramiento del estudio 4 incluyeron datos de 6388 participantes de 6 meses a 5 años que recibieron al menos una dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (25 mcg de ARNm; n = 4792) o placebo (n = 1596). Hasta la fecha límite para la inclusión de datos del 21 de febrero de 2022, la mediana de la duración del seguimiento con enmascaramiento para la seguridad de los participantes de 6 meses a 23 meses fue de 68 días después de la dosis 2. Para los participantes de 2 a 5 años, la mediana de duración del seguimiento con enmascaramiento para la seguridad fue de 71 días después de la dosis 2.

De los participantes de 6 a 23 meses, el 51,1 % fueron hombres, el 48,9 % mujeres, el 13,2 % hispanos o latinos, el 79,0 % blancos, el 3,1 % afroamericanos, el 4,9 % asiáticos, el 0,2 % indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 1,5 % de otras razas y el 10,6 % multirraciales. De los participantes de 2 a 5 años, el 50,8 % fueron varones, el 49,2 % mujeres, el 14,2 % hispanos o latinos, el 76,5 % blancos, el 4,5 % afroamericanos, el 6 % asiáticos, el 0,4 % indios americanos o nativos de Alaska, el 0,3 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 1,5 % de otras razas y el 10,4 % multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y los que recibieron placebo.

### *Reacciones adversas declaradas*

Las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicación antipirética se solicitaron en un diario electrónico durante los 7 días siguientes a cada inyección (es decir, día de la vacunación y los 6 días siguientes) a los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y a los participantes que recibieron placebo con al menos 1 dosis documentada (para los participantes de 6 a 23 meses, vacuna = 1758, placebo = 585; para los participantes de 24 a 36 meses, vacuna = 986, placebo = 338; para los participantes de 37 meses a 5 años, vacuna = 2030, placebo = 659). Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución.

El número y el porcentaje notificados de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas por dosis en los participantes del estudio 4 de 6 meses a 23 meses se presentan en la Tabla 7, los participantes de 24 meses a 36 meses se presentan en la Tabla 8, y los participantes de 37 meses a 5 años se presentan en la Tabla 9.

**Tabla 7. Número y porcentaje de participantes con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a cada dosis en participantes de 6 a 23 meses (población de seguridad declarada, dosis 1 y dosis 2)†**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19		Placebo <sup>a</sup>	
	Dosis 1 (N = 1746)	Dosis 2 (N = 1596)	Dosis 1 (N = 582)	Dosis 2 (N = 526)



	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	652 (37,4)	738 (46,2)	175 (30,1)	135 (25,7)
Sensibilidad o inflamación en la axila (o ingle)	102 (5,9)	148 (9,3)	26 (4,5)	28 (5,3)
Eritema (enrojecimiento) ≥5 mm	150 (8,6)	216 (13,5)	24 (4,1)	20 (3,8)
Eritema (enrojecimiento), grado 3: >50 mm	5 (0,3)	14 (0,9)	2 (0,3)	0 (0)
Inflamación (dureza) ≥5 mm	146 (8,4)	244 (15,3)	15 (2,6)	11 (2,1)
Inflamación (dureza), grado 3: >50 mm	5 (0,3)	14 (0,9)	0 (0)	0 (0)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>				
Irritabilidad/llanto	1175 (67,6)	1021 (64,3)	361 (62,1)	307 (58,5)
Irritabilidad/llanto, grado 3 <sup>b</sup>	24 (1,4)	25 (1,6)	6 (1,0)	5 (1,0)
Somnolencia	645 (37,1)	558 (35,1)	217 (37,3)	175 (33,3)
Somnolencia, grado 3 <sup>c</sup>	4 (0,2)	1 (<0,1)	1 (0,2)	1 (0,2)
Falta de apetito	524 (30,2)	510 (32,1)	152 (26,2)	132 (25,1)
Falta de apetito, grado 3 <sup>d</sup>	10 (0,6)	16 (1,0)	1 (0,2)	2 (0,4)
Fiebre >38,0 °C/>100,4 °F	191 (11,0)	232 (14,6)	49 (8,4)	44 (8,4)
Fiebre, grado 3: 39,6 °C a 40,0 °C/103,2 °F a 104,0 °F	11 (0,6)	7 (0,4)	3 (0,5)	6 (1,1)
Fiebre, grado 4: >40,0 °C/>104,0 °F	1 (<0,1)	3 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)
Uso de antipiréticos o analgésicos	482 (27,6)	543 (34,0)	141 (24,2)	111 (21,1)

N = se incluyeron 16 personas de 2 a 4 años aleatorizadas en el estrato de 6 a 23 meses (13 en el grupo tratado con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y 3 en el grupo tratado con placebo).

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 3 o 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> El placebo fue una solución salina.

<sup>b</sup> Irritabilidad/llanto de grado 3: duración >3 horas o inconsolable.

<sup>c</sup> Somnolencia de grado 3: duerme la mayor parte del tiempo, difícil de despertar.

<sup>d</sup> Pérdida de apetito de grado 3: ausencia total de más de 2 comidas o el rechazo de la mayoría de las comidas.

**Tabla 8. Número y porcentaje de participantes con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a cada dosis en participantes de 24 a 36 meses (población de seguridad declarada, dosis 1 y dosis 2)<sup>†</sup>**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19		Placebo <sup>a</sup>	
	Dosis 1 (N = 944) n (%)	Dosis 2 (N = 963) n (%)	Dosis 1 (N = 320) n (%)	Dosis 2 (N = 330) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	500 (53,1)	654 (67,9)	119 (37,2)	146 (44,2)
Dolor, grado 3 <sup>b</sup>	3 (0,3)	5 (0,5)	0 (0)	0 (0)
Sensibilidad o inflamación en la axila (o ingle)	49 (5,2)	84 (8,7)	18 (5,6)	15 (4,5)
Sensibilidad/inflamación axilar (o inguinal), grado 3 <sup>b</sup>	0 (0)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)
Eritema (enrojecimiento) ≥5 mm	94 (10,0)	117 (12,1)	13 (4,1)	10 (3,0)
Eritema (enrojecimiento), grado 3: >50 mm	6 (0,6)	9 (0,9)	2 (0,6)	0 (0)
Inflamación (dureza) ≥5 mm	77 (8,2)	111 (11,5)	11 (3,4)	7 (2,1)
Inflamación (dureza), grado 3: >50 mm	5 (0,5)	8 (0,8)	2 (0,6)	0 (0)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>				
Irritabilidad/lanto	513 (54,5)	523 (54,3)	163 (51,1)	148 (44,8)
Irritabilidad/lanto, grado 3 <sup>c</sup>	12 (1,3)	10 (1,0)	6 (1,9)	2 (0,6)
Somnolencia	285 (30,3)	347 (36,0)	92 (28,8)	89 (27,0)
Somnolencia, grado 3 <sup>d</sup>	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0)	0 (0)
Falta de apetito	225 (23,9)	294 (30,5)	71 (22,3)	69 (20,9)
Falta de apetito, grado 3 <sup>e</sup>	7 (0,7)	8 (0,8)	1 (0,3)	0 (0)
Fiebre ≥38,0 °C/>100,4 °F	106 (11,3)	182 (18,9)	25 (7,8)	35 (10,6)
Fiebre, grado 3: 39,6 °C a 40,0 °C/103,2 °F a 104,0 °F	3 (0,3)	12 (1,2)	3 (0,9)	0 (0)
Fiebre, grado 4: >40,0 °C/>104,0 °F	3 (0,3)	3 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)

Uso de antipiréticos o analgésicos	193 (20,4)	292 (30,3)	59 (18,4)	62 (18,8)
------------------------------------	---------------	---------------	--------------	--------------

N = se incluyeron 36 personas menores de 2 años aleatorizadas en el estrato de 2 a 5 años (24 en el grupo tratado con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y 12 en el grupo tratado con placebo). Para todas estas 36 personas se utilizó el diario electrónico para grupo etario de 6 meses a ≤36 meses.

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 3 o 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> El placebo fue una solución salina.

<sup>b</sup> Dolor, inflamación/sensibilidad axilar de grado 3: impide la actividad diaria.

<sup>c</sup> Irritabilidad/llanto de grado 3: duración >3 horas o inconsolable.

<sup>d</sup> Somnolencia de grado 3: duerme la mayor parte del tiempo, difícil de despertar.

<sup>e</sup> Pérdida de apetito de grado 3: ausencia total de más de 2 comidas o el rechazo de la mayoría de las comidas.

**Tabla 9. Número y porcentaje de participantes con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a cada dosis en participantes de 37 meses a 5 años (población de seguridad declarada, dosis 1 y dosis 2)†**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19		Placebo <sup>a</sup>	
	Dosis 1 (N = 2013) n (%)	Dosis 2 (N = 1975) n (%)	Dosis 1 (N = 650) n (%)	Dosis 2 (N = 629) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>				
Dolor	1313 (65,2)	1445 (73,2)	263 (40,5)	249 (39,6)
Dolor, grado 3 <sup>b</sup>	1 (<0,1)	6 (0,3)	0 (0)	0 (0)
Sensibilidad o inflamación en la axila (o ingle)	156 (7,7)	183 (9,3)	38 (5,8)	16 (2,5)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	70 (3,5)	143 (7,2)	1 (0,2)	5 (0,8)
Eritema (enrojecimiento), grado 3: >100 mm	6 (0,3)	3 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	57 (2,8)	129 (6,5)	6 (0,9)	4 (0,6)
Inflamación (dureza), grado 3: >100 mm	5 (0,2)	5 (0,3)	0 (0)	0 (0)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>				
Cansancio	807 (40,1)	956 (48,4)	236 (36,3)	185 (29,4)
Cansancio, grado 3 <sup>c</sup>	21 (1,0)	45 (2,3)	11 (1,7)	8 (1,3)
Dolor de cabeza	232 (11,5)	310 (15,7)	78 (12,0)	51 (8,1)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>c</sup>	5 (0,2)	8 (0,4)	2 (0,3)	1 (0,2)

Fiebre ≥38,0 °C/≥100,4 °F	155 (7,7)	316 (16,0)	33 (5,1)	28 (4,5)
Fiebre, grado 3: 39,0 °C a 40,0 °C/102,1 °F a 104,0 °F	23 (1,1)	58 (2,9)	4 (0,6)	2 (0,3)
Fiebre, grado 4: >40,0 °C/≥104,0 °F	0 (0)	2 (0,1)	1 (0,2)	0 (0)
Mialgia	200 (9,9)	310 (15,7)	60 (9,2)	47 (7,5)
Mialgia, grado 3 <sup>c</sup>	5 (0,2)	9 (0,5)	2 (0,3)	3 (0,5)
Escalofríos	129 (6,4)	245 (12,4)	40 (6,2)	31 (4,9)
Escalofríos, grado 3 <sup>c</sup>	1 (<0,1)	4 (0,2)	0 (0)	2 (0,3)
Náuseas/vómitos	137 (6,8)	194 (9,8)	50 (7,7)	30 (4,8)
Náuseas/vómitos, grado 3 <sup>c</sup>	7 (0,3)	6 (0,3)	2 (0,3)	0 (0)
Artralgia	124 (6,2)	168 (8,5)	32 (4,9)	28 (4,5)
Artralgia, grado 3 <sup>c</sup>	2 (<0,1)	3 (0,2)	1 (0,2)	0 (0)
Uso de antipiréticos o analgésicos	305 (15,2)	508 (25,7)	62 (9,5)	43 (6,8)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 3 o 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> El placebo fue una solución salina.

<sup>b</sup> Dolor de grado 3: impide la actividad diaria.

<sup>c</sup> Fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, escalofríos, náuseas/vómitos de grado 3: impide la actividad diaria.

Las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas después de la administración de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 tuvieron una mediana de duración de 2 a 3 días para los participantes de 6 meses a 23 meses y de 2 días para los participantes de 2 años a 5 años.

Se llevó a cabo una evaluación de la reactogenicidad entre los participantes con indicios de infección previa por SARS-CoV-2 (evidencia inmunológica o virológica de infección previa por SARS-CoV-2 [definida como prueba PCR-TR positiva y/o resultado positivo del inmunoensayo Elecsys en el día 1]) en comparación con aquellos sin indicios de infección al inicio del estudio (prueba PCR-TR negativa y resultado negativo del inmunoensayo Elecsys en el día 1). En la cohorte de 6 a 23 meses, el 6,1 % de los participantes (vacuna = 106, placebo = 38) tenían indicios de infección previa por SARS-CoV-2 al inicio del estudio. En la cohorte de 2 a 5 años, el 8,6 % de los participantes (vacuna = 266, placebo = 82) tenían indicios de infección previa por SARS-CoV-2 al inicio del estudio. En cada cohorte de edad, se notificó fiebre (temperatura >38 °C) en una mayor proporción de participantes de referencia positivos a la vacuna contra el SARS-CoV-2 en comparación con los participantes de referencia negativos a la vacuna contra el SARS-CoV-2. No hubo diferencias notables en otros eventos de reactogenicidad.

### *Eventos adversos espontáneos*

Se vigiló a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados durante un máximo de 28 días después de cada dosis y el seguimiento está en curso. Los eventos adversos graves y los eventos adversos atendidos médicamente se registrarán durante toda la duración del estudio.

Hasta el 21 de febrero de 2022, entre los participantes de 6 a 23 meses que habían recibido al menos 1 dosis de vacuna o placebo (vacuna = 1761, placebo = 589), el 49,3 % de los participantes (n = 869) que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y el 48,2 % de los participantes (n = 284) que recibieron placebo notificaron eventos adversos no solicitados que se produjeron en los 28 días siguientes a cada vacunación. En estos análisis, el 83,1 % de los participantes en el estudio de 6 a 23 meses tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2. Entre los participantes de 2 a 5 años que habían recibido al menos 1 dosis de vacuna o placebo (vacuna = 3031, placebo = 1007), el 40,0 % de los participantes (n = 1212) que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y el 37,5 % de los participantes (n = 378) que recibieron placebo notificaron eventos adversos no solicitados que se produjeron en los 28 días siguientes a cada vacunación. En estos análisis, el 89,3 % de los participantes en el estudio de 2 a 5 años tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,5 % de los receptores de la vacuna y el 0,2 % de los receptores de placebo de 6 a 23 meses y el 0,9 % de los receptores de la vacuna y <0,1 % de los receptores de placebo de 2 a 5 años notificaron eventos relacionados con linfadenopatía. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, linfadenopatía en el lugar de la inyección y linfadenopatía en el lugar de la vacunación que estaban plausiblemente relacionadas con la vacunación. Esta disparidad es coherente con la observada en la inflamación o sensibilidad axilar (o inguinal) declarada en la extremidad inyectada.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron eventos adversos de hipersensibilidad en el 3,9 % de los receptores de la vacuna y el 5,3 % de los receptores del placebo de 6 a 23 meses y el 3,5 % de los receptores de la vacuna y el 2,5 % de los receptores del placebo de 2 a 5 años. Los episodios de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción en el punto de inyección y urticaria en el punto de inyección, probablemente relacionados con la vacunación. Se notificaron reacciones retardadas en el lugar de inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación en el 1,2 % de los receptores de la vacuna y ningún receptor de placebo de 6 a 23 meses y en el 1,4 % de los receptores de la vacuna y <0,1 % de los receptores de placebo de 2 a 5 años. Las reacciones tardías en el lugar de la inyección incluyeron dolor, eritema e inflamación y probablemente están relacionadas con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 0,7 % de los receptores de la vacuna y el 0,4 % de los receptores de placebo que tenían entre 2 y 5 años notificaron episodios de dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal, dolor abdominal superior y malestar abdominal). La información actualmente disponible es insuficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

No hubo otros patrones notables o disparidades numéricas entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos que permitieran suponer una relación causal con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

#### *Eventos adversos graves*

Hasta el 21 de febrero de 2022, se notificaron efectos adversos graves en el 0,9 % (n = 15) de los participantes que recibieron la vacuna y en el 0,2 % (n = 1) de los participantes que recibieron placebo de entre 6 y 23 meses y en el 0,3 % (n = 9) de los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y en el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron placebo de entre 2 y 5 años. En estos análisis, el 83,1 % de los participantes del estudio de 6 a 23 meses tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2, y la mediana del tiempo de seguimiento para todos los participantes fue de 68 días después de la dosis 2. En estos análisis, el 89,3 % de los participantes del estudio de 2 a 5 años tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2, y la mediana del tiempo de seguimiento para todos los participantes fue de 71 días después de la dosis 2.

En los participantes de 6 a 23 meses que recibieron la vacuna, una niña de 1 año experimentó efectos adversos graves de fiebre de grado 3 6 horas después de la dosis 1 y una convulsión febril 1 día después de la dosis 1. Estos eventos se consideraron relacionados con la vacunación. En los participantes de 2 a 5 años que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19, ninguno de los eventos se consideró relacionado con la vacuna.

### **Vacuna Spikevax contra el COVID-19 para administración como primera dosis de refuerzo después de una pauta inicial de vacuna Spikevax contra el COVID-19**

#### Participantes de 18 años y mayores

El estudio 2 es un estudio de fase 2, aleatorizado, con enmascaramiento para los observadores, controlado con placebo y de confirmación de dosis para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 18 años o mayores (NCT04405076). En este estudio, 198 participantes recibieron dos dosis (0,5 ml con 1 mes de diferencia) de la pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19. En una fase abierta, 171 de esos participantes recibieron una dosis única de refuerzo (50 mcg de ARNm; 0,25 ml) al menos 6 meses (intervalo de 5,8 a 8,5 meses) después de recibir la segunda dosis de la pauta inicial.

Entre los 171 receptores de dosis de refuerzo, la edad media fue de 55 años (rango: 18 a 87); el 39,2 % fueron varones, el 60,8 % mujeres, el 5,8 % hispanos o latinos, el 95,9 % blancos, el 2,9 % negros o afroamericanos, el 0,6 % asiáticos y el 0,6 % indios americanos o nativos de Alaska. Después de la dosis de refuerzo, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 5,7 meses (rango: 3,1 a 6,4 meses).

### *Reacciones adversas declaradas*

La Tabla 10 presenta la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas notificadas entre los receptores de la dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 del estudio 2 de 18 a <65 años y ≥65 años en los 7 días posteriores a una vacuna de refuerzo.

**Tabla 10. Número y porcentaje de participantes de 18 años o mayores con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a la dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (población de seguridad declarada)†**

	<b>Participantes de 18 a 64 años</b> (N = 129) n (%)	<b>Participantes ≥65 años</b> (N = 38) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>		
Dolor	111 (86,0)	29 (76,3)
Dolor, grado 3 <sup>a</sup>	4 (3,1)	2 (5,3)
Sensibilidad o inflamación en la axila	32 (24,8)	2 (5,3)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>a</sup>	1 (0,8)	0 (0)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	8 (6,2)	1 (2,6)
Inflamación (dureza), grado 3 <sup>b</sup>	0 (0)	1 (2,6)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	7 (5,4)	1 (2,6)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 <sup>b</sup>	1 (0,8)	0 (0,0)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>		
Cansancio	80 (62,0)	18 (47,4)
Cansancio, grado 3 <sup>c</sup>	4 (3,1)	3 (7,9)
Dolor de cabeza	76 (58,9)	16 (42,1)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>d</sup>	1 (0,8)	1 (2,6)
Mialgia	64 (49,6)	18 (47,4)
Mialgia, grado 3 <sup>c</sup>	4 (3,1)	1 (2,6)
Artralgia	54 (41,9)	15 (39,5)
Artralgia, grado 3 <sup>c</sup>	4 (3,1)	1 (2,6)
Escalofríos	52 (40,3)	7 (18,4)
Náuseas/vómitos	16 (12,4)	3 (7,9)
Fiebre	9 (7,0)	2 (5,4)
Fiebre, grado 3 <sup>e</sup>	2 (1,6)	0 (0,0)
Exantema	3 (2,3)	0 (0)

Uso de antipiréticos o analgésicos	64 (49,6)	11 (28,9)
------------------------------------	-----------	-----------

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 3 o 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> Hinchazón o sensibilidad axilar y dolor de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

<sup>b</sup> Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.

<sup>c</sup> Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>d</sup> Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.

<sup>e</sup> Fiebre de grado 3:  $\geq 39,0$  °C a  $\leq 40,0$  °C/ $\geq 102,1$  °F a  $\leq 104,0$  °F.

En los participantes que recibieron una dosis de refuerzo, la mediana de duración de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas fue de 2 a 3 días.

### *Eventos adversos espontáneos*

En general, los 171 participantes que recibieron una dosis de refuerzo tuvieron una mediana de tiempo de seguimiento de 5,7 meses después de la dosis de refuerzo hasta la fecha límite (16 de agosto de 2021). Hasta la fecha límite, no se produjeron efectos adversos no solicitados que no se hubieran ya recogido como reacciones locales y sistémicas declaradas que se consideraran relacionadas causalmente con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

### *Eventos adversos graves*

Entre los 171 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19, no se notificaron eventos adversos graves desde la dosis de refuerzo hasta 28 días después de la dosis de refuerzo. Hasta la fecha límite del 16 de agosto de 2021, no se produjeron efectos adversos graves después de la dosis de refuerzo que se consideraran relacionados causalmente con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

### Participantes de 12 a 17 años

Los datos de seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en adolescentes se recogieron en un ensayo clínico de fase 2/3 en curso con múltiples partes. La parte abierta de refuerzo del estudio incluyó a 1.364 participantes de 12 a 17 años que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (50 mcg de ARNm; 0,25 ml) al menos 5 meses después de la segunda dosis de la pauta inicial (estudio 3, NCT04649151). En conjunto, el 51,2 % fueron hombres, el 48,8 % mujeres, el 13,1 % hispanos o latinos, el 84,9 % blancos, el 3,2 % afroamericanos, el 4,8 % asiáticos, el 0,5 % indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 0,7 % de otras razas y el 5,2 % multirraciales. Hasta la fecha límite para la inclusión de datos, el 16 de mayo de 2022, la mediana de la duración del seguimiento para la seguridad fue de 116 días después de la dosis de refuerzo.



### Reacciones adversas declaradas

Se solicitaron las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicación antipirética en un diario electrónico durante los 7 días siguientes a la inyección (es decir, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) a los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 como dosis de refuerzo. Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución.

La Tabla 11 presenta la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas notificadas entre los receptores de dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 del estudio 3 de 12 a 17 años en los 7 días siguientes a una vacuna de refuerzo.

**Tabla 11. Número y porcentaje de adolescentes de 12 a 17 años con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a la dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (población de seguridad declarada)†**

	Dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (N = 1312) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>	1.196 (91,2)
Dolor	1.196 (91,2)
Dolor, grado 3 <sup>a</sup>	39 (3,0)
Sensibilidad o inflamación en la axila	367 (28,0)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>a</sup>	4 (0,3)
Inflamación (dureza) $\geq 25$ mm	176 (13,4)
Inflamación (dureza), grado 3 <sup>b</sup>	9 (0,7)
Eritema (enrojecimiento) $\geq 25$ mm	120 (9,2)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 <sup>b</sup>	9 (0,7)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>	
Cansancio	769 (58,7)
Cansancio, grado 3 <sup>c</sup>	53 (4,0)
Dolor de cabeza	748 (57,1)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>d</sup>	28 (2,1)
Mialgia	529 (40,4)
Mialgia, grado 3 <sup>c</sup>	47 (3,6)
Artralgia	316 (24,1)
Artralgia, grado 3 <sup>c</sup>	17 (1,3)
Escalofríos	399 (30,4)
Escalofríos, grado 3 <sup>c</sup>	7 (0,5)
Náuseas/vómitos	234 (17,8)
Náuseas/vómitos, grado 3 <sup>f</sup>	2 (0,2)
Fiebre	79 (6,1)
Fiebre, grado 3 <sup>g</sup>	8 (0,6)

	<b>Dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19</b> (N = 1312) n (%)
Uso de antipiréticos o analgésicos	515 (39,3)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> Hinchazón o sensibilidad axilar y dolor de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

<sup>b</sup> Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.

<sup>c</sup> Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>d</sup> Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.

<sup>e</sup> Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

<sup>f</sup> Náuseas/vómitos de grado 3: impiden la actividad diaria; requiere hidratación intravenosa ambulatoria.

<sup>g</sup> Fiebre de grado 3:  $\geq 39,0$  °C a  $\leq 40,0$  °C/ $\geq 102,1$  °F a  $\leq 104,0$  °F.

En los participantes que recibieron una dosis de refuerzo, la mediana de duración de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas fue de 3 días.

### *Eventos adversos espontáneos*

Se vigiló a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados durante los 28 días siguientes a la dosis de refuerzo. Los eventos adversos graves y los eventos adversos atendidos médicamente se registrarán durante toda la duración del estudio. Hasta el 16 de mayo de 2022, entre los 1364 participantes que habían recibido una dosis de refuerzo, el 14,2 % de los participantes (n = 194) notificaron efectos adversos no solicitados que se produjeron en los 28 días siguientes a la vacunación. En estos análisis, el 97,4 % de los participantes en el estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis de refuerzo. No se detectaron nuevos problemas de seguridad.

### *Eventos adversos graves*

Hasta la fecha límite del 16 de mayo de 2022, con una mediana de duración del seguimiento de 116 días después de la dosis de refuerzo, no se notificaron eventos adversos graves después de la dosis de refuerzo.

### Participantes de 6 a 11 años

Los datos de seguridad para una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en personas de 6 a 11 años se recogieron en un ensayo clínico de fase 2/3 en curso con múltiples partes. La parte abierta de refuerzo del estudio incluyó a 1.294 participantes de 6 a 11 años que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (25 mcg de ARNm) al menos 6 meses después de la segunda dosis de la pauta inicial (estudio 4, NCT04796896). En total, el 51,9 % fueron hombres, el 48,1 % mujeres, el 15,6 % hispanos o latinos, el 65,7 % blancos, el 11,0 % afroamericanos, el 7,8 % asiáticos, el 0,5 % indios

americanos o nativos de Alaska, <0,1 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 1,9 % de otras razas y el 11,8 % multirraciales. Hasta la fecha límite para la inclusión de datos del 23 de mayo de 2022, la mediana de la duración del seguimiento para la seguridad fue de 29 días después de la dosis de refuerzo.

### *Reacciones adversas declaradas*

Se solicitaron las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicación antipirética en un diario electrónico durante los 7 días siguientes a la inyección (es decir, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) a los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19. Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución.

La Tabla 12 presenta la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas notificadas entre los receptores de dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 del estudio 4 de 6 a 11 años en los 7 días siguientes a una vacuna de refuerzo.

**Tabla 12. Número y porcentaje de participantes de 6 a 11 años con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a la dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (población de seguridad declarada)†**

	<b>Dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19</b> (N = 1280) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>	
Dolor	1.152 (90,1)
Dolor, grado 3 <sup>a</sup>	24 (1,9)
Sensibilidad o inflamación en la axila	355 (27,8)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>a</sup>	4 (0,3)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	139 (10,9)
Inflamación (dureza), grado 3: >100 mm	4 (0,3)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	137 (10,7)
Eritema (enrojecimiento), grado 3: >100 mm	4 (0,3)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>	
Cansancio	625 (48,9)
Cansancio, grado 3 <sup>b</sup>	47 (3,7)
Dolor de cabeza	489 (38,2)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>b</sup>	22 (1,7)
Mialgia	269 (21,0)
Mialgia, grado 3 <sup>b</sup>	19 (1,5)
Artralgia	160 (12,5)
Artralgia, grado 3 <sup>b</sup>	12 (0,9)
Escalofríos	179 (14,0)
Escalofríos, grado 3 <sup>c</sup>	4 (0,3)
Náuseas/vómitos	168 (13,1)
Náuseas/vómitos, grado 3 <sup>a</sup>	6 (0,5)

	<b>Dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19</b> (N = 1280) n (%)
Fiebre $\geq 38,0$ °C/ $>100,4$ °F	108 (8,5)
Fiebre, grado 3: 39,0 °C a 40,0 °C/102,1 °F a 104,0 °F	16 (1,3)
Fiebre, grado 4: $>40$ °C/ $>104,0$ °F	1 (<0,1)
Uso de antipiréticos o analgésicos	462 (36,1)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> Dolor, inflamación y sensibilidad axilar, náuseas y vómitos de grado 3: impide la actividad diaria.

<sup>b</sup> Fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>c</sup> Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

En los participantes que recibieron una dosis de refuerzo, la mediana de duración de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas fue de 3 días.

#### *Eventos adversos espontáneos*

Se vigiló a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados durante los 28 días siguientes a la dosis de refuerzo. Los eventos adversos graves y los eventos adversos atendidos médicamente se registrarán durante toda la duración del estudio. Hasta el 23 de mayo de 2022, entre los 1294 participantes que habían recibido una dosis de refuerzo, el 13,1 % de los participantes (n = 169) notificaron efectos adversos no solicitados que se produjeron en los 28 días siguientes a la vacunación. En estos análisis, el 55,4 % de los participantes en el estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis de refuerzo. Se notificó una reacción similar a la enfermedad del suero con aparición 10 días después de la administración de una dosis de refuerzo en un participante de 8 años. Este evento se consideró relacionado con la vacunación. Después del inicio del tratamiento con antihistamínicos y esteroides, los síntomas se resolvieron en 15 días, con la excepción de la urticaria intermitente que continuaba 31 días después del inicio de la reacción.

#### *Eventos adversos graves*

Hasta el 23 de mayo de 2022, con una mediana de duración de seguimiento de 29 días después de la dosis de refuerzo, se produjo un evento adverso grave de dolor abdominal notificado 16 días después de la dosis de refuerzo por un participante de 7 años. La información actualmente disponible es insuficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

#### Participantes de 17 meses a 5 años

Los datos de seguridad en apoyo de una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en personas de 6 meses a 5 años se recogieron en participantes de 17 meses a 5 años

en el momento de la dosis de refuerzo en un ensayo clínico de fase 2/3 en curso con múltiples partes. La parte abierta de refuerzo del estudio incluyó a 145 participantes de 17 meses a 5 años que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (10 mcg de ARNm) al menos 6 meses (intervalo de 8 a 13 meses; mediana de 10 meses) después de completar la pauta inicial de dos dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (estudio 4, NCT04796896). En total, el 55,2 % fueron hombres, el 44,8 % mujeres, el 10,3 % hispanos o latinos, el 80,0 % blancos, el 2,8 % afroamericanos, el 6,2 % asiáticos, el 0,7 % indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 2,8 % de otras razas y el 7,6 % multirraciales. Hasta la fecha límite para la inclusión de datos del 18 de agosto de 2022, la mediana de duración del seguimiento de la seguridad después de la dosis de refuerzo fue de 99 días.

### *Reacciones adversas declaradas*

Las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicación antipirética se solicitaron en un diario electrónico durante los 7 días siguientes a la inyección (es decir, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) entre los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (10 mcg de ARNm). Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución.

La frecuencia y gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas en los 7 días siguientes a la vacuna de refuerzo entre los participantes de 17 a 36 meses se presentan en la Tabla 13, y entre los participantes de 37 meses a 5 años se presentan en la Tabla 14.

**Tabla 13. Número y porcentaje de participantes de 17 a 36 meses con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a la dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (población de seguridad declarada)†**

	<b>Dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19</b> (N = 120 <sup>a</sup> ) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>	
Dolor	50 (41,7)
Eritema (enrojecimiento) $\geq 5$ mm	13 (10,8)
Eritema (enrojecimiento), grado 3: $>50$ mm	1 (0,8)
Inflamación (dureza) $\geq 5$ mm	13 (10,8)
Sensibilidad o inflamación en la axila (o ingle)	5 (4,2)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>	
Irritabilidad/llanto	63 (52,5)
Somnolencia	32 (26,7)
Falta de apetito	28 (23,3)
Fiebre $>38,0$ °C/ $>100,4$ °F	12 (10,1)
Fiebre, grado 3: $39,6$ °C a $40,0$ °C/ $103,2$ °F a $104,0$ °F	2 (1,7)
Fiebre, grado 4: $>40,0$ °C/ $>104,0$ °F	1 (0,8)

	<b>Dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19</b> (N = 120 <sup>a</sup> ) n (%)
Uso de antipiréticos o analgésicos	24 (20,0)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 3 o 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> Cuatro participantes tenían más de 36 meses en el momento de la dosis de refuerzo; sin embargo, se recogieron y calificaron las reacciones adversas declaradas utilizando la tarjeta de diario y la escala de calificación para los participantes de 6 a 36 meses.

**Tabla 14: Número y porcentaje de participantes de 37 meses a 5 años con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a la dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (población de seguridad declarada)†**

	<b>Dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19</b> (N = 25) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>	
Dolor	14 (56,0)
Inflamación (dureza) $\geq 25$ mm	3 (12,0)
Sensibilidad o inflamación en la axila (o ingle)	1 (4,0)
Eritema (enrojecimiento) $\geq 25$ mm	1 (4,0)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>	
Cansancio	8 (32,0)
Dolor de cabeza	5 (20,0)
Mialgia	3 (12,0)
Artralgia	2 (8,0)
Escalofríos	2 (8,0)
Fiebre $>38,0$ °C/ $>100,4$ °F	1 (4,0)
Fiebre, grado 3: $39,0$ °C a $40,0$ °C/ $102,1$ °F a $104,0$ °F	1 (4,0)
Náuseas/vómitos	1 (4,0)
Uso de antipiréticos o analgésicos	6 (24,0)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 3 o 4 indica que no se notificaron eventos.

En los participantes que recibieron una dosis de refuerzo, la mediana de duración de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas fue de 3 días.

### *Eventos adversos espontáneos*

Se vigiló a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados durante los 28 días siguientes a la dosis de refuerzo. Los eventos adversos graves y los eventos adversos atendidos médicamente se registrarán durante toda la duración del estudio. Hasta el 18 de agosto de 2022, entre los 145 participantes que habían recibido una dosis de refuerzo, el 24,1 % de los participantes (n = 35) notificaron efectos adversos no solicitados que se produjeron en los 28 días siguientes a la vacunación. En estos análisis, el 99,3 % de los participantes en el estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento. Hasta la fecha límite, no se produjeron efectos adversos no solicitados que no se hubieran recogido ya como reacciones locales y sistémicas declaradas que se consideraran relacionadas causalmente con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

### *Eventos adversos graves*

Hasta el 18 de agosto de 2022, con una mediana de duración del seguimiento después de la dosis de refuerzo de 99 días, no se notificaron eventos adversos graves después de la dosis de refuerzo.

### **Vacuna Spikevax contra el COVID-19 para administración como primera dosis de refuerzo después de la pauta inicial de vacunación con otra vacuna autorizada o aprobada contra el COVID-19**

La seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en personas que completaron la pauta inicial de vacunación con otra vacuna autorizada o aprobada contra el COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere de la seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 administrada después de finalizar la pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (dosis de refuerzo homóloga) y a partir de los datos de un ensayo clínico abierto independiente de fase 1/2 (NCT0488209) realizado en Estados Unidos que evaluó una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19. La dosis de refuerzo que recibieron los participantes en el estudio contenía el doble de ARNm que la dosis de refuerzo autorizada de la vacuna Spikevax contra el COVID-19. En este estudio, los adultos que habían completado la pauta inicial de vacunación con una serie de 2 dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (N = 151), una dosis única de la vacuna de Janssen contra el COVID-19 (N = 156) o una serie de 2 dosis de la vacuna de Pfizer-BioNTech contra el COVID-19 (N = 151) al menos 12 semanas (intervalo de 12 a 20 semanas) antes de la inscripción y que no informaron de antecedentes de infección por SARS-CoV-2 se aleatorizaron 1:1:1 para recibir una dosis de refuerzo de una de las tres vacunas: vacuna Spikevax contra el COVID-19, Vacuna de Janssen contra el COVID-19 o Vacuna de Pfizer-BioNTech contra el COVID-19. Los efectos adversos se evaluaron hasta 28 días después de la dosis de refuerzo. Una revisión general de las reacciones adversas notificadas después de la dosis de refuerzo heteróloga de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 no identificó nuevos problemas de seguridad, en comparación con las reacciones adversas notificadas después de las dosis de la pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 o la dosis de refuerzo homóloga.

## **Vacuna Spikevax contra el COVID-19 para administración como segunda dosis de refuerzo después de la pauta inicial de vacunación y refuerzo con otra vacuna autorizada o aprobada contra el COVID-19**

En un estudio realizado de forma independiente (*Gili Regev-Yochay, Tal Gonen, Mayan Gilboa, et al. 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2202542*), la vacuna Spikevax contra el COVID-19 se administró como segunda dosis de refuerzo a 120 participantes mayores de 18 años que habían recibido una pauta inicial de 2 dosis y una primera dosis de refuerzo de la vacuna de Pfizer-BioNTech contra el COVID-19 al menos 4 meses antes. No se notificaron nuevos problemas de seguridad durante las tres semanas de seguimiento posteriores a la segunda dosis de refuerzo.

## **Vacuna bivalente (original y Omicron BA.1) para administración como segunda dosis de refuerzo en participantes de 18 años o mayores**

El estudio 5 (NCT04927065), un estudio abierto de fase 2/3 realizado en los Estados Unidos, evaluó la inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) en comparación con una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (50 mcg ARNm; previamente pero ya no autorizada para la vacuna de refuerzo en personas de 18 años y mayores) cuando se administró como segunda dosis de refuerzo a participantes de 18 años y mayores que habían recibido previamente una pauta inicial y una primera dosis de refuerzo con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 al menos 3 meses antes. La vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) contenía 25 mcg de ARNm que codificaba la glicoproteína S estabilizada antes de la fusión de la cepa SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (Original) y 25 mcg de ARNm que codificaba la glicoproteína S de la variante SARS-CoV-2 Omicron linaje BA.1, para un total de 50 mcg de ARNm por dosis. La población de análisis de la seguridad incluyó a 437 participantes en el grupo de dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) y a 377 participantes en el grupo de dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

La mediana de edad de la población fue de 60 años (rango: 20 a 96); 490 (60,2 %) participantes tenían entre 18 y 64 años y 324 (39,8 %) tenían 65 años o más. En total, el 44,8 % fueron hombres, el 55,2 % mujeres, el 10,2 % hispanos o latinos, el 86,4 % blancos, el 7,4 % afroamericanos, el 3,7 % asiáticos, el 0,1 % indios americanos o nativos de Alaska, el 0,1 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 0,6 % de otras razas y el 1,1 % multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) y los que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19. Después de la dosis de refuerzo y hasta la fecha límite del 27 de abril de 2022, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 43 días entre los receptores de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) y de 57 días entre los receptores de la vacuna Spikevax contra el COVID-19.



### Reacciones adversas declaradas

Se solicitaron las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicación antipirética en un diario electrónico durante los 7 días siguientes a cada inyección (es decir, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) a los participantes que recibieron la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) y a los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19. Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución.

La Tabla 15 y la Tabla 16 presentan la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas notificadas en los 7 días siguientes a una segunda dosis de refuerzo con vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) de refuerzo en comparación con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 18 a <65 años y ≥65 años.

**Tabla 15. Número y porcentaje de participantes de 18 a 64 años con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a una segunda dosis de refuerzo con vacuna bivalente (original y BA.1) en comparación con una segunda dosis de refuerzo con vacuna Spikevax contra el COVID-19 (población de seguridad declarada)†**

	<b>Vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) Dosis de refuerzo</b> (N = 263) n (%)	<b>Vacuna Spikevax contra el COVID-19 Dosis de refuerzo</b> (N = 211) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>		
Dolor	231 (87,8)	175 (82,9)
Dolor, grado 3 <sup>a</sup>	2 (0,8)	4 (1,9)
Sensibilidad o inflamación en la axila	56 (21,3)	39 (18,5)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>a</sup>	0 (0)	4 (1,9)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	22 (8,4)	15 (7,1)
Inflamación (dureza), grado 3 <sup>b</sup>	4 (1,5)	2 (0,9)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	20 (7,6)	10 (4,7)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 <sup>b</sup>	7 (2,7)	1 (0,5)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>		
Cansancio	154 (58,6)	115 (54,5)
Cansancio, grado 3 <sup>c</sup>	10 (3,8)	7 (3,3)
Dolor de cabeza	129 (49,0)	100 (47,4)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>d</sup>	4 (1,5)	1 (0,5)
Mialgia	113 (43,0)	90 (42,7)
Mialgia, grado 3 <sup>c</sup>	9 (3,4)	8 (3,8)
Artralgia	87 (33,1)	69 (32,7)
Artralgia, grado 3 <sup>c</sup>	3 (1,1)	2 (0,9)
Escalofríos	64 (24,3)	54 (25,6)
Escalofríos, grado 3 <sup>e</sup>	1 (0,4)	0 (0)
Náuseas/vómitos	35 (13,3)	27 (12,8)
Fiebre	10 (3,8)	10 (4,7)

Fiebre, grado 3 <sup>f</sup>	1 (0,4)	0 (0)
Uso de antipiréticos o analgésicos	104 (39,5)	67 (31,8)

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico. La población de análisis de la seguridad consistió en participantes que recibieron una dosis de refuerzo y aportaron datos solicitados sobre reacciones adversas.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 3 o 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> Hinchazón o sensibilidad axilar y dolor de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

<sup>b</sup> Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.

<sup>c</sup> Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>d</sup> Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.

<sup>e</sup> Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

<sup>f</sup> Fiebre de grado 3:  $\geq 39,0$  °C a  $\leq 40,0$  °C /  $\geq 102,1$  °F a  $\leq 104,0$  °F.

**Tabla 16. Número y porcentaje de participantes  $\geq 65$  años con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas que comenzaron en los 7 días\* posteriores a una segunda dosis de refuerzo con vacuna bivalente (original y Omicron BA.1) en comparación con una segunda dosis de refuerzo con vacuna Spikevax contra el COVID-19 (población de seguridad declarada)†**

	<b>Vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1)</b> <b>Dosis de refuerzo</b> (N = 174) n (%)	<b>Vacuna Spikevax</b> <b>contra el COVID-19</b> <b>Dosis de refuerzo</b> (N = 140) n (%)
<b>Reacciones adversas locales</b>		
Dolor	107 (61,5)	94 (67,1)
Dolor, grado 3 <sup>a</sup>	2 (1,1)	0 (0)
Sensibilidad o inflamación en la axila	20 (11,5)	15 (10,7)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3 <sup>a</sup>	1 (0,6)	0 (0)
Inflamación (dureza) $\geq 25$ mm	8 (4,6)	8 (5,7)
Inflamación (dureza), grado 3 <sup>b</sup>	1 (0,6)	3 (2,1)
Eritema (enrojecimiento) $\geq 25$ mm	10 (5,7)	3 (2,1)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 <sup>b</sup>	2 (1,1)	1 (0,7)
<b>Reacciones adversas sistémicas</b>		
Cansancio	86 (49,4)	65 (46,8)
Cansancio, grado 3 <sup>c</sup>	5 (2,9)	4 (2,9)
Mialgia	60 (34,5)	45 (32,4)
Mialgia, grado 3 <sup>c</sup>	1 (0,6)	5 (3,6)
Dolor de cabeza	63 (36,2)	44 (31,7)
Dolor de cabeza, grado 3 <sup>d</sup>	1 (0,6)	1 (0,7)
Artralgia	49 (28,2)	42 (30,2)
Artralgia, grado 3 <sup>c</sup>	1 (0,6)	1 (0,7)
Escalofríos	40 (23,0)	20 (14,4)
Escalofríos, grado 3 <sup>e</sup>	0 (0)	1 (0,7)
Náuseas/vómitos	10 (5,7)	8 (5,8)
Náuseas/vómitos, grado 3 <sup>f</sup>	1 (0,6)	0 (0)
Fiebre	9 (5,2)	2 (1,4)

Uso de antipiréticos o analgésicos	46 (26,4)	40 (28,6)
------------------------------------	-----------	-----------

\* 7 días incluidos el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de antipiréticos o analgésicos se recogieron en el diario electrónico. La población de análisis de la seguridad declarada consistió en participantes que recibieron una dosis de refuerzo y aportaron datos solicitados sobre reacciones adversas.

† La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 3 o 4 indica que no se notificaron eventos.

<sup>a</sup> Hinchazón o sensibilidad axilar y dolor de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

<sup>b</sup> Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.

<sup>c</sup> Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

<sup>d</sup> Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.

<sup>e</sup> Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

<sup>f</sup> Náuseas/vómitos de grado 3: impiden la actividad diaria; requiere hidratación intravenosa ambulatoria.

La mediana de duración de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas fue de 2 días en los participantes que recibieron cualquiera de las dos dosis de refuerzo de la vacuna.

### *Eventos adversos espontáneos*

Se vigiló a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados durante los 28 días siguientes a la dosis de refuerzo. Los eventos adversos graves y los eventos adversos atendidos médicamente se registrarán durante toda la duración del estudio. Hasta el 27 de abril de 2022, entre los participantes que habían recibido una dosis de refuerzo (vacuna bivalente [Original y Omicron BA.1] = 437, vacuna Spikevax contra el COVID-19 = 377), el 18,5 % de los participantes (n = 81) que recibieron la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) y el 20,7 % de los participantes (n = 78) que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 notificaron efectos adversos no solicitados que se produjeron en los 28 días siguientes a la vacunación. En estos análisis, el 99,9 % de los participantes en el estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis de refuerzo. La incidencia de eventos adversos no solicitados fue similar entre los grupos de vacunas y no se identificaron nuevos problemas de seguridad.

### *Eventos adversos graves*

Hasta el 27 de abril de 2022, la mediana de la duración del seguimiento fue de 43 días entre los receptores de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) y de 57 días entre los receptores de la vacuna Spikevax contra el COVID-19. Se notificaron eventos adversos graves en el 0,7 % (n = 3) de los participantes que recibieron la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) y en el 0,3 % (n = 1) de los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19. Ninguno de los eventos del grupo de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) o del grupo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 se consideró relacionado con la vacuna.

## **6.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posteriores a la autorización de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y la vacuna Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos cardíacos: miocarditis, pericarditis  
Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, urticaria  
Trastornos del sistema nervioso: síncope

### **6.3 Notificación de eventos adversos**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación y también a través del correo electrónico: [farmacovigilancia.py@fapasa.com.py](mailto:farmacovigilancia.py@fapasa.com.py), e incluir el número de lote si se dispone de él.

**EN CASO DE SOBREDOSIS RECURRIR AL CENTRO NACIONAL DE TOXICOLOGIA EN EL HOSPITAL DE TRAUMA PROF. DR. MANUEL GIAGNI - General Santos y Teodoro Mongelós. Tel: 204-800.**

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

No hay datos para evaluar la administración concomitante de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 con otras vacunas.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de los riesgos

Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos congénitos, aborto espontáneo u otros desenlaces adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo de los defectos congénitos principales y abortos espontáneos en embarazos con confirmación clínica oscila del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. Los datos disponibles sobre la vacuna Spikevax contra el COVID-19 administrada a mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre los riesgos asociados a la vacuna durante el embarazo. No se dispone de datos sobre Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 administrada a mujeres embarazadas.

En un estudio de toxicidad del desarrollo, se administró a ratas hembra por vía intramuscular en cuatro ocasiones 0,2 ml de una formulación vacunal que contenía la misma cantidad de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) modificado con nucleósidos (100 mcg) y otros ingredientes incluidos en una dosis única de pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 para personas de 12 años y mayores: 28 y 14 días antes del apareamiento, y en los días de gestación 1 y 13. En el estudio no se notificaron efectos adversos relacionados con la vacuna relacionados con la fertilidad femenina, el desarrollo fetal o el desarrollo postnatal.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de los riesgos

No se dispone de datos para evaluar los efectos de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sobre el lactante o sobre la producción/excreción de leche.

## 8.4 Uso pediátrico

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 está autorizada para su uso en personas de 6 meses a 17 años. Esta autorización se basa en datos de seguridad y eficacia con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en personas a partir de 6 meses, y en datos de seguridad e inmunogenicidad con la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) en adultos.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 no está autorizada para su uso en personas menores de 6 meses.

## 8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) incluyeron participantes de 65 años o mayores, y sus datos contribuyen a la evaluación global de la seguridad y eficacia de la vacuna Spikevax bivalente [véase *Experiencia en ensayos clínicos (6.1)* y *Estudios clínicos (14)*]. Se notificaron algunas reacciones adversas locales y sistémicas en una proporción menor de participantes de 65 años o mayores en comparación con los participantes de 18 a 64 años [véase *Experiencia en ensayos clínicos (6.1)*].

En un estudio clínico de fase3 en curso (estudio 1) de dosificación en pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19, el 24,8 % (n = 7520) de los participantes tenían 65 años o más y el 4,6 % (n = 1399) de los participantes tenían 75 años o más.

En un estudio clínico de fase 2/3 en curso (estudio 5) de una dosis única de refuerzo de la vacuna bivalente (Original y BA.1), el 39,8 % (n = 174) tenía 65 años o más.

En un estudio clínico de fase2 (estudio 2) de una dosis única de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19, el 22,2 % (n = 38) de los participantes tenían 65 años o más.

## 8.6 Uso en personas inmunodeprimidas

La seguridad y eficacia de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en personas de 6 meses a 17 años con inmunodepresión se extrapolaron a partir de datos de adultos. En un estudio independiente (*Hall VG, Ferreira VH, Ku T et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. N Engl J Med 2021 DOI: 10.1056/NEJMc2111462; NCT04885907*), se evaluó la seguridad y la eficacia de una tercera dosis de la pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes que

recibieron trasplantes de órganos sólidos. En este estudio, en 60 participantes adultos que habían sido sometidos a diversos procedimientos de trasplante de órganos sólidos (corazón, riñón, riñón y páncreas, hígado, pulmón, páncreas) una mediana de 3,57 años antes (rango: 1,99 a 6,75 años) y que recibieron una tercera dosis de la vacuna, el perfil de eventos adversos fue similar al de después de la segunda dosis y no se notificaron eventos de grado 3 o grado 4. La administración de una tercera dosis de la vacuna de la pauta inicial parece ser solo moderadamente eficaz para aumentar los títulos de anticuerpos. Se debe aconsejar a los pacientes que mantengan precauciones físicas para ayudar a prevenir el COVID-19. Además, quienes que mantengan contacto íntimo con las personas inmunodeprimidas deben vacunarse según su estado de salud.

## **11 DESCRIPCIÓN**

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se presenta en forma de suspensión estéril de color blanco a blanquecino para inyección intramuscular.

Cada dosis de 0,5 ml de vacuna Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 , suministrada en un vial multidosis con un tapa azul oscuro y una etiqueta con un borde gris, contiene 25 mcg de ARNm mensajero (ARNm) modificado con nucleósidos que codifica la glicoproteína de espícula (S) estabilizada antes de la fusión de la cepa SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (Original) y 25 mcg de ARNm que codifica la proteína S estabilizada antes de la fusión de los linajes variantes BA.4 y BA.5 (Omicron BA.4/BA.5). Las proteínas S de los linajes de las variantes BA.4 y BA.5 de SARS-CoV-2 Omicron son idénticas. Cada dosis contiene además los siguientes ingredientes: un contenido total de lípidos de 1,01 mg (SM-102, polietilenglicol [PEG] 2000 dimiristoilglicerol [DMG], colesterol y 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina [DSPC]), 0,25 mg de trometamina, 1,2 mg de hidrocloreuro de trometamina, 0,021 mg de ácido acético y 43,5 mg de sacarosa. 09 mg de trometamina, 0,51 mg de clorhidrato de trometamina, 0,0042 mg de ácido acético, 0,10 mg de trihidrato de acetato de sodio y 17,4 mg de sacarosa. Cada dosis de 0,25 ml de vacuna Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 contiene la mitad de estos ingredientes.

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 no contiene conservantes.

Los tapones de los viales no están fabricados con látex de caucho natural.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

El ARNm modificado con nucleósidos de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 está formulado en partículas lipídicas, lo que permite la administración del ARNm modificado con nucleósidos en las células huésped para permitir la expresión del antígeno S del SARS-CoV-2 S. La vacuna provoca una respuesta inmunitaria al antígeno S, que protege contra el COVID-19.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 se basa en la eficacia de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1).

### 14.1 Eficacia de la pauta inicial de dos dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 18 años y mayores

El estudio 1 es un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y enmascarado para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes mayores de 18 años en Estados Unidos (NCT04470427).

La aleatorización se estratificó por edad y riesgo sanitario: 18 a <65 años sin comorbilidades (sin riesgo de progresión a COVID-19 grave), 18 a <65 años con comorbilidades (con riesgo de progresión a COVID-19 grave), y 65 años o mayores con o sin comorbilidades.

Los participantes con inmunodepresión y antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2 se excluyeron del estudio. Se incluyeron los participantes sin antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2, pero con resultados de laboratorio positivos indicativos de infección al inicio del estudio. El estudio permitió la inclusión de participantes con enfermedades preexistentes estables —definidas como enfermedades que no requirieron cambios significativos en la terapia ni hospitalización por empeoramiento de la enfermedad durante los 3 meses anteriores a la inscripción— así como participantes con infección estable por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Un total de 30.420 participantes se aleatorizaron de forma equitativa para recibir 2 dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (100 mcg de ARNm por dosis) o placebo salino con 1 mes de intervalo. Se hará un seguimiento de la eficacia y de la seguridad de los participantes hasta 24 meses después de la segunda dosis.

La población del análisis de eficacia primario (denominado población por protocolo) incluyó a 28.207 participantes que recibieron dos dosis (0,5 ml a los 0 y 1 mes) de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (100 mcg de ARNm; n = 14.134) o placebo (n = 14.073) y tenían un estado inicial negativo del SARS-CoV-2. En la población por protocolo, el 47,4 % fueron mujeres, el 19,7 % eran hispanos o latinos; el 79,5 % fueron blancos, el 9,7 % afroamericanos, el 4,6 % asiáticos y el 2,1 % de otras razas. La mediana de edad de los participantes fue de 53 años (rango: 18 a 95) y el 25,3 % de los participantes tenía 65 años o más. De los participantes del estudio en la población por protocolo, el 18,5 % presentaba un mayor riesgo de COVID-19 grave debido a al menos una afección médica preexistente (enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca significativa, obesidad grave, diabetes, enfermedad hepática o infección por VIH), independientemente de la edad. Entre los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y los que recibieron placebo, no hubo diferencias notables en cuanto a datos demográficos o afecciones médicas preexistentes.

## Eficacia contra el COVID-19

El COVID-19 se definió sobre la base de los siguientes criterios: el participante debe haber experimentado al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$  /  $\geq 100.4^{\circ}\text{F}$ ), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, nuevo(s) trastorno(s) olfativo(s) y del gusto; o el participante debe haber experimentado al menos uno de los siguientes signos/síntomas respiratorios: tos, falta de aire o dificultad para respirar, o evidencia clínica o radiográfica de neumonía; y el participante debe tener al menos un hisopo NP, hisopo nasal o muestra de saliva (o muestra respiratoria, si está hospitalizado) positivo para SARS-CoV-2 por PCR-TR. Un comité clínico de adjudicación determinó los casos de COVID-19.

La mediana de duración del seguimiento de la eficacia de los participantes en el estudio fue de 9 semanas después de la dosis 2. Hubo 11 casos de COVID-19 en el grupo tratado con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y 185 casos en el grupo tratado con placebo, con una eficacia de la vacuna del 94,1 % (intervalo de confianza del 95 % de 89,3 % a 96,8 %).

**Tabla 17. Análisis de eficacia primario: COVID-19\* en participantes de 18 años y mayores que se manifestó 14 días después de la dosis 2 por evaluaciones del Comité de adjudicación; población por protocolo**

Vacuna Spikevax contra el COVID-19			Placebo			% de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)†
Participantes (N)	Casos de COVID-19 (n)	Tasa de incidencia de el COVID-19 cada 1000 pacientes-año	Participantes (N)	Casos de COVID-19 (n)	Tasa de incidencia de el COVID-19 cada 1000 pacientes-año	
14 134	11	3,328	14 073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)

\* COVID-19: COVID-19 sintomática que requería un resultado positivo en la PCR-TR y, al menos, 2 síntomas sistémicos o 1 síntoma respiratorio. Casos que se detectan 14 días después de la dosis 2

† Eficacia de la vacuna e intervalo de confianza (IC) del 95 % según el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

Los análisis de subgrupos de la eficacia de la vacuna se presentan en la Tabla 18.

**Tabla 18. Análisis de subgrupos sobre la eficacia de la vacuna: COVID-19\* que se manifestó 14 días después de la dosis 2 por evaluaciones del Comité de adjudicación; población por protocolo**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19	Placebo	



Subgrupo etario (años)	Participantes (N)	Casos de COVID-19 (n)	Tasa de incidencia de el COVID-19 cada 1000 pacientes-año	Participantes (N)	Casos de COVID-19 (n)	Tasa de incidencia de el COVID-19 cada 1000 pacientes-año	% de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)†
18 a <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3.583	4	4,595	3.552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)

\* COVID-19: COVID-19 sintomática que requería un resultado positivo en la PCR-TR y, al menos, 2 síntomas sistémicos o 1 síntoma respiratorio. Casos que se detectan 14 días después de la dosis 2

\* Eficacia de la vacuna e intervalo de confianza (IC) del 95 % según el modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado.

El COVID-19 grave se definió sobre la base de el COVID-19 confirmada según la definición de caso del criterio de valoración de la eficacia principal, más cualquiera de los siguientes eventos: signos clínicos indicativos de enfermedad sistémica grave, frecuencia respiratoria  $\geq 30$  por minuto, frecuencia cardíaca  $\geq 125$  latidos por minuto, SpO2  $\leq 93$  % en aire ambiente a nivel del mar o PaO2/FIO2  $< 300$  mm Hg; o insuficiencia respiratoria o SDRA (la necesidad de oxígeno de alto flujo, ventilación no invasiva o mecánica, o ECMO), indicios de shock (presión arterial sistólica  $< 90$  mmHg, PA diastólica  $< 60$  mmHg o que requiera vasopresores); o disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa; o ingreso en una unidad de cuidados intensivos o muerte.

Entre todos los participantes en el análisis de la población por protocolo, que incluyó los casos de COVID-19 confirmados por un comité de adjudicación, no se notificaron casos de COVID-19 grave en el grupo tratado con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en comparación con los 30 casos notificados en el grupo tratado con placebo (tasa de incidencia de 9,138 cada 1000 pacientes-año). Para un caso positivo a la PCR de COVID-19 grave en un receptor de la vacuna se estaba a la espera de resolución en el momento del análisis.

## 14.2 Eficacia de la pauta inicial de dos dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 12 a 17 años

El estudio 3 es un ensayo clínico en curso de fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo y enmascarado para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la eficacia de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en adolescentes de 12 a 17 años en Estados Unidos (NCT04649151). Los participantes con antecedentes conocidos de infección por el SARS-CoV-2 se excluyeron del estudio. Un total de 3732 participantes se aleatorizaron 2:1 para recibir 2 dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (100 mcg de ARNm por dosis) o placebo salino con 1 mes de intervalo. Se hará un seguimiento de la eficacia y la seguridad de los participantes hasta un año después de la última dosis.

La eficacia en personas de 12 a 17 años se basa en una comparación de las respuestas inmunitarias en este grupo etario con adultos de 18 a 25 años.

En el estudio 3, se realizó un análisis de los títulos neutralizantes del 50 % del SARS-CoV-2 y las tasas de serorrespuesta 28 días después de la dosis 2 en una subpoblación de adolescentes de 12 a 17 años en el estudio 3 y participantes de 18 a 25 años en el estudio 1 que no tenían evidencia inmunológica o virológica de SARS-CoV-2 previo al inicio del estudio. En una comparación de adolescentes de 12 a 17 años con participantes de 18 a 25 años, se demostraron respuestas inmunitarias no inferiores, evaluadas por títulos neutralizantes medios geométricos del 50 % y tasas de serorrespuesta (Tabla 19).

**Tabla 19. Resumen del cociente del título medio geométrico y la tasa de serorrespuesta: comparación de adolescentes de 12 a 17 años con participantes de 18 a 25 años: subgrupo de inmunogenicidad por protocolo**

		Vacuna Spikevax contra el COVID-19			
		12 años a 17 años n = 340	18 años a 25 años n = 296	12 años a 17 años/18 años a 25 años	
Valoración	Punto temporal	TMG (IC del 95 %)*	TMG (IC del 95 %)*	Cociente de TMG (IC del 95 %) <sup>a</sup>	Cumple el objetivo de no inferioridad (SÍ/NO) <sup>b</sup>
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 – ID50 (título) <sup>c</sup>	28 días después de la dosis 2	1401,7 (1276,3; 1539,4)	1301,3 (1177,0; 1438,8)	1,1 (0,9; 1,2)	S
		% de serorrespuesta (IC del 95 %) <sup>d</sup>	% de serorrespuesta (IC del 95 %) <sup>d</sup>	Diferencia en la tasa de serorrespuesta a % (IC del 95 %) <sup>e</sup>	
		98,8 (97,0; 99,7)	98,6 (96,6; 99,6)	0,2 (-1,8; 2,4)	

TMG = título medio geométrico

n = número de sujetos con datos no ausentes en el punto temporal correspondiente

\* Los valores de anticuerpos notificados por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyen por 0,5 x LLOQ. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si no se dispone de los valores reales.

<sup>a</sup> Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable de grupo (adolescentes en el estudio 3 y adultos jóvenes en el estudio 1) como efecto fijo. Las medias LS resultantes, la diferencia de medias LS y el IC del 95 % se vuelven a transformar a la escala original para su presentación.

<sup>b</sup> Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % de 2 caras para el CMG es superior a 0,67, con una estimación puntual de >0,8 y el límite inferior del IC del 95 % de 2 caras para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es superior a -10 %, con una estimación puntual de >-5 %.

<sup>c</sup> Los títulos de neutralización de la dosis inhibitoria de 50 % (ID50) del SARS-CoV-2 se determinaron utilizando un ensayo de neutralización con virus pseudotipados que expresan la proteína de la espícula del SARS-CoV-2. La cuantificación de los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 utiliza partículas de lentivirus que expresan la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 en su superficie y contienen un gen indicador de luciferasa de luciérnaga (Luc) para realizar mediciones cuantitativas de la infección mediante unidades de luminiscencia relativa (ULR). La neutralización se mide como la dilución de suero en la que la ULR se reduce en un 50 % (ID50) en relación con la ULR media en los pocillos de control de virus, pero después de restar la ULR media en los pocillos de control

de células.

<sup>d</sup> La serorrespuesta debida a la vacunación específica al título ID50 de anticuerpos neutralizantes frente a pseudovirus a nivel de un sujeto se define en el protocolo como un cambio de por debajo del LLOQ a igual o por encima del LLOQ, o un aumento de al menos 3,3 veces si el valor inicial es igual o superior al LLOQ. Un análisis realizado utilizando la definición de serorrespuesta de un aumento de al menos 4 veces con respecto al valor inicial, en el que los títulos basales <LLOQ se fijan en LLOQ para el análisis, mostró los mismos resultados. El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> La diferencia en la tasa de serorrespuesta, IC del 95 %, se calcula utilizando los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntuación).

Se realizó un análisis descriptivo de eficacia que evaluó los casos confirmados de COVID-19 acumulados hasta la fecha límite de los datos del 8 de mayo de 2021, en 3181 participantes que recibieron dos dosis (a los 0 y 1 mes) de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (n = 2139) o placebo (n = 1042) y tenían un estado inicial negativo de SARS-CoV-2 (denominado población por protocolo para eficacia). En la población por protocolo para la eficacia, el 51,5 % fueron hombres, el 48,5 % mujeres, el 11,0 % hispanos o latinos; el 84,1 % fueron blancos, el 2,7 % afroamericanos, el 6,3 % asiáticos, el 0,5 % indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 0,9 % de otras razas y el 4,8 % multirraciales. No hubo diferencias notables en los datos demográficos entre los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y los que recibieron placebo.

La mediana de duración del seguimiento de la eficacia de los participantes en el estudio fue de 53 días después de la dosis 2.

La información sobre eficacia en adolescentes de 12 a 17 años se presenta en la Tabla 20.

**Tabla 20. Análisis de la eficacia: COVID-19 en participantes de 12 a 17 años 14 días después de la dosis 2: población por protocolo para eficacia**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19 N = 2139		Placebo N = 1042		% de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)*
	COVID-19 Casos (n)	Tasa de incidencia de el COVID-19 cada 1000 pacientes-año	Casos de COVID-19 (n)	Tasa de incidencia de el COVID-19 cada 1000 pacientes-año	
Caso de COVID-19: definición 1 <sup>a</sup>	0	0	4	16,525	100,0 (28,9; NE)
Caso de COVID-19: definición 2 <sup>b</sup>	1	1,939	7	28,981	93,3 (47,9; 99,9)

NE = no estimable

\* Eficacia de la vacuna definida como 1 — cociente de tasa de incidencia (vacuna Spikevax contra el COVID-19 frente a placebo). El IC del 95 % del cociente se calcula utilizando el método exacto condicionado al número total de casos, que se adapta por pacientes-año.

<sup>a</sup> Caso de COVID-19: definición 1: el participante debe haber experimentado al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre ( $\geq 38$  °C /  $\geq 100,4$  °F), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, nuevo(s) trastorno(s) olfativo(s) y del gusto; o el participante debe haber experimentado al menos uno de los siguientes signos/síntomas respiratorios: tos, falta de aliento o dificultad para respirar, o evidencia clínica o radiográfica de neumonía; y el participante debe tener al menos un hisopo NP, hisopo nasal o muestra de saliva (o muestra respiratoria, si está hospitalizado) positivo para SARS-CoV-2 por PCR-TR.

<sup>b</sup> Caso de COVID-19: definición 2: presencia de al menos un síntoma de una lista de síntomas COVID-19 y una muestra de saliva o hisopo NP positiva para SARS-CoV-2 mediante PCR-TR. Los síntomas enumerados fueron fiebre (temperatura  $>38$  °C /  $\geq 100,4$  °F), o escalofríos, tos, falta de aliento o dificultad para respirar, fatiga, dolores musculares, o dolores corporales, dolor de cabeza, nueva pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, congestión o secreción nasal, náuseas, o vómitos o diarrea.

### 14.3 Eficacia de la pauta inicial de dos dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 6 a 11 años

El estudio 4 incluye un componente de ensayo clínico en curso de fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador para evaluar la seguridad, reactogenicidad y eficacia de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en personas de 6 a 11 años en Estados Unidos y Canadá (NCT04796896). Los participantes con antecedentes conocidos de infección por el SARS-CoV-2 en las 2 semanas anteriores a la vacunación del estudio se excluyeron del estudio. Un total de 4016 participantes se aleatorizaron 3:1 para recibir 2 dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (50 mcg de ARNm por dosis) o placebo salino con 1 mes de intervalo. Se hará un seguimiento de los participantes para comprobar la presencia de el COVID-19 y la seguridad hasta 1 año después de la última dosis.

La eficacia en personas de 6 a 11 años se basa en una comparación de las respuestas inmunitarias en este grupo etario con adultos de 18 a 25 años.

En el estudio 4, se realizó un análisis de los títulos neutralizantes del 50 % del SARS-CoV-2 y las tasas de serorrespuesta 28 días después de la dosis 2 en una subpoblación de adolescentes de 12 a 11 años en el estudio 4 y participantes de 18 a 25 años en el estudio 1 que no tenían evidencia inmunológica o virológica de SARS-CoV-2 previo al inicio del estudio. En una comparación de personas de 6 a 11 años con participantes de 18 a 25 años se demostraron respuestas inmunitarias no inferiores, evaluadas por títulos neutralizantes medios geométricos del 50 % y tasas de serorrespuesta (Tabla 21).

**Tabla 21. Resumen del cociente del título medio geométrico y la tasa de serorrespuesta: comparación de personas de 6 a 11 años con participantes de 18 a 25 años: población de inmunogenicidad por protocolo**

		Vacuna Spikevax contra el COVID-19			
		6 años a 11 años n = 320	16 años a 25 años 17 n = 295	6 años a 11 años/18 años a 25 años	
Valoración	Punto temporal	TMG (IC del 95 %)*	TMG (IC del 95 %)*	Cociente de TMG (IC del 95 %) <sup>a</sup>	Cumple el objetivo de no inferioridad (SÍ/NO) <sup>b</sup>

Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 – ID50 (título) <sup>c</sup>	28 días después de la dosis 2	1610,2 (1456,6; 1780,0)	1299,9 (1171,2; 1442,7)	1,2 (1,1; 1,4)	S
		<b>% de serorrespuesta</b> <b>(IC del 95 %)<sup>d</sup></b>	<b>% de serorrespuesta</b> <b>(IC del 95 %)<sup>d</sup></b>	<b>Diferencia en la tasa de serorrespuesta %</b> <b>(IC del 95 %)<sup>e</sup></b>	
		99,1 (97,3; 99,8)	99,0 (97,1; 99,8)	0,1 (-1,9; 2,1)	

TMG = título medio geométrico

\* Los valores de anticuerpos notificados por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyen por 0,5 x LLOQ. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si no se dispone de los valores reales.

<sup>a</sup> Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable de grupo (personas en el estudio 4 y adultos jóvenes en el estudio 1) como efecto fijo. Las medias LS resultantes, la diferencia de medias LS y el IC del 95 % se vuelven a transformar a la escala original para su presentación.

<sup>b</sup> Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % de 2 caras para el cociente de TMG es superior a 0,67, con una estimación puntual de >0,8 y el límite inferior del IC del 95 % de 2 caras para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es superior a -10 %, con una estimación puntual de >-5 %.

<sup>c</sup> Los títulos de neutralización del 50 % de la dosis inhibitoria (ID50) del SARS-CoV-2 se determinaron utilizando un ensayo de neutralización con virus pseudotipados que expresan la proteína de la espícula del SARS-CoV-2. La cuantificación de los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 utiliza partículas de lentivirus que expresan la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 en su superficie y contienen un gen indicador de luciferasa de luciérnaga (Luc) para realizar mediciones cuantitativas de la infección mediante unidades de luminiscencia relativa (ULR). La neutralización se mide como la dilución de suero en la que la ULR se reduce en un 50 % (ID50) en relación con la ULR media en los pocillos de control de virus, pero después de restar la ULR media en los pocillos de control de células.

<sup>d</sup> La serorrespuesta debida a la vacunación específica al título ID50 de anticuerpos neutralizantes frente a pseudovirus a nivel de un sujeto se define en el protocolo como un cambio de por debajo de LLOQ a igual o superior a 4 x LLOQ, o un aumento de al menos 4 veces si el valor inicial es igual o superior a LLOQ. El IC del 95 % de la serorrespuesta se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> La diferencia en la tasa de serorrespuesta (IC del 95 %) se calcula utilizando el método Miettinen-Nurminen.

En un análisis descriptivo, la eficacia de la vacuna no pudo determinarse de forma fiable. Se acumuló un número insuficiente de casos de COVID-19 en la población definida por el protocolo a partir de 14 días después de la dosis 2 debido al desenmascaramiento del tratamiento y a la vacunación cruzada después de la disponibilidad de una vacuna contra el COVID-19 autorizada en este grupo etario.

#### 14.4 Eficacia de la pauta inicial de dos dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 6 meses a 5 años

El estudio 4 incluye un componente de ensayo clínico en curso de fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador para evaluar la seguridad, reactogenicidad y eficacia de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en personas de 6 meses a 5 años en Estados Unidos y Canadá (NCT04796896). Los participantes con antecedentes conocidos de infección por el SARS-CoV-2 en las 2 semanas anteriores a la vacunación del

estudio se excluyeron del estudio. Un total de 6403 participantes se aleatorizaron 3:1 para recibir 2 dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (25 mcg de ARNm por dosis) o placebo salino con 1 mes de intervalo. Se hará un seguimiento de los participantes para comprobar la presencia de el COVID-19 y la seguridad hasta 1 año después de la última dosis.

La eficacia en personas de 6 meses a 5 años se basa en una comparación de las respuestas inmunitarias en este grupo etario con adultos de 18 a 25 años.

En el estudio 4, se realizó un análisis de las concentraciones de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 y de las tasas de serorrespuesta 28 días después de la dosis 2 en una subpoblación de personas de 6 meses a 5 años en el estudio 4 y de participantes de 18 a 25 años en el estudio 1 que no tenían evidencia inmunológica o virológica de SARS-CoV-2 previa al inicio del estudio. En una comparación de personas de 6 a 23 meses con participantes de 18 a 25 años (Tabla 22) y de 2 a 5 años con participantes de 18 a 25 años (Tabla 23), se demostraron respuestas inmunitarias no inferiores, evaluadas mediante concentraciones de anticuerpos neutralizantes en unidades arbitrarias (UA)/ml y tasas de serorrespuesta.

**Tabla 22. Resumen del cociente de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta: comparación de personas de 6 a 23 meses con participantes de 18 a 25 años: población de inmunogenicidad por protocolo**

		Vacuna Spikevax contra el COVID-19			
		6 meses a 23 meses n = 230	18 años a 25 años n = 291	6 meses a 23 meses/18 años a 25 años	
Valoración	Punto temporal	CMG (IC del 95 %)*	CMG (IC del 95 %)*	Cociente de CMG (IC del 95 %) <sup>a</sup>	Cumple el objetivo de no inferioridad (SÍ/NO) <sup>b</sup>
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	28 días después de la dosis 2	1780,7 (1606,4; 1973,8)	1390,8 (1269,1; 1524,2)	1,3 (1,1; 1,5)	S
		% de serorrespuesta (IC del 95 %) <sup>d</sup>	% de serorrespuesta (IC del 95 %) <sup>d</sup>	Diferencia en la tasa de serorrespuesta % (IC del 95 %) <sup>e</sup>	
		100 (98,4; 100)	99,3 (97,5; 99,9)	0,7 (-1,0; 2,5)	

CMG = concentración media geométrica

n = número de participantes con datos no ausentes al inicio y en el día 57

\* Los valores de anticuerpos notificados por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyen por 0,5 x LLOQ. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si no se dispone de los valores reales.

\*<sup>a</sup> Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable de grupo (personas en el estudio 4 y adultos jóvenes en el estudio 1) como efecto fijo. Las medias LS resultantes, la diferencia de medias LS y el IC del 95 % se vuelven a transformar a la escala original para su presentación.

- <sup>b</sup> Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % de 2 caras para el cociente de TMG es superior a 0,67, con una estimación puntual de >0,8 y el límite inferior del IC del 95 % de 2 caras para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es superior a -10 %, con una estimación puntual de >-5 %.
- <sup>c</sup> Las concentraciones geométricas medias (CMG) finales de anticuerpos en AU/ml se determinaron utilizando el ensayo de microneutralización del SARS-CoV-2. El MN SARS-CoV-2 es un ensayo celular diseñado para determinar la capacidad de los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 para inhibir la infección de células 293T-ACE2 por partículas virales indicadoras (*Reporter Virus Particles, RVP*) del SARS-CoV-2 que expresan la proteína verde fluorescente (*Green Fluorescent Protein, GFP*). Una determinada muestra de suero se incubó previamente con una cantidad conocida de SARS-CoV-2-GFP durante 60 (±5) minutos antes de la infección de las células 293T-ACE2. La infección por COVID-19 se monitoriza 48 (±4) horas después de la infección contando el número de células verdes fluorescentes mediante el lector de imágenes celulares Cytation 5.
- <sup>d</sup> La serorrespuesta debida a la vacunación específica a la concentración de anticuerpos neutralizantes contra las RVP del SARS-CoV-2 a nivel del sujeto se define en el protocolo como un cambio de por debajo del LLOQ a igual o superior a 4 x LLOQ, o un aumento de al menos 4 veces si el valor inicial es igual o superior al LLOQ. El IC del 95 % de la serorrespuesta se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.
- <sup>e</sup> La diferencia en la tasa de serorrespuesta, IC del 95 %, se calcula utilizando los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntuación).

**Tabla 23. Resumen del cociente de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta: comparación de personas de 2 a 5 años con participantes de 18 a 25 años: población de inmunogenicidad por protocolo**

		Vacuna Spikevax contra el COVID-19			
		2 años a 5 años n = 264	18 años a 25 años n = 291	2 años a 5 años/18 años a 25 años	
Valoración	Punto temporal	CMG (IC del 95 %)*	CMG (IC del 95 %)*	Cociente de CMG (IC del 95 %) <sup>a</sup>	Cumple el objetivo de no inferioridad (SÍ/NO) <sup>b</sup>
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 <sup>c</sup>	28 días después de la dosis 2	1410,0 (1273,8; 1560,8)	1390,8 (1262,5; 1532,1)	1,0 (0,9; 1,2)	S
		% de serorrespuesta (IC del 95 %) <sup>d</sup>	% de serorrespuesta (IC del 95 %) <sup>d</sup>	Diferencia en la tasa de serorrespuesta % (IC del 95 %) <sup>e</sup>	
		98,9 (96,7; 99,8)	99,3 (97,5; 99,9)	-0,4 (-2,7; 1,5)	

CMG = concentración media geométrica

n = número de participantes con datos no ausentes al inicio y en el día 57

\* Los valores de anticuerpos notificados por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyen por 0,5 x LLOQ. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si no se dispone de los valores reales.

<sup>a</sup> Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable de grupo (personas en el estudio 4 y adultos jóvenes en el estudio 1) como efecto fijo. Las medias LS resultantes, la diferencia de medias LS y el IC del 95 % se vuelven a transformar a la escala original para su presentación.

- <sup>b</sup> Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC del 95 % de 2 caras para el cociente de TMG es superior a 0,67, con una estimación puntual de >0,8 y el límite inferior del IC del 95 % de 2 caras para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es superior a -10 %, con una estimación puntual de >-5 %.
- <sup>c</sup> Las concentraciones geométricas medias (CMG) finales de anticuerpos en AU/ml se determinaron utilizando el ensayo de microneutralización del SARS-CoV-2. El MN SARS-CoV-2 es un ensayo celular diseñado para determinar la capacidad de los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 para inhibir la infección de células 293T-ACE2 por partículas virales indicadoras (RVP) del SARS-CoV-2 que expresan la proteína verde fluorescente (GFP). Una determinada muestra de suero se incubó previamente con una cantidad conocida de SARS-CoV-2-GFP durante 60 (±5) minutos antes de la infección de las células 293T-ACE2. La infección por COVID-19 se monitoriza 48 (±4) horas después de la infección contando el número de células verdes fluorescentes mediante el lector de imágenes celulares Cytation 5.
- <sup>d</sup> La serorrespuesta debida a la vacunación específica a la concentración de anticuerpos neutralizantes contra las RVP del SARS-CoV-2 a nivel del sujeto se define en el protocolo como un cambio de por debajo del LLOQ a igual o superior a 4 x LLOQ, o un aumento de al menos 4 veces si el valor inicial es igual o superior al LLOQ. El IC del 95 % de la serorrespuesta se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.
- <sup>e</sup> La diferencia en la tasa de serorrespuesta, IC del 95 %, se calcula utilizando los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntuación).

Se realizó un análisis descriptivo de eficacia que evaluó los casos confirmados de COVID-19 acumulados hasta la fecha límite para la inclusión de datos, el 21 de febrero de 2022, en 5476 participantes de 6 meses a 5 años que recibieron dos dosis (a los 0 y 1 mes) de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 o placebo y tenían un estado inicial negativo de SARS-CoV-2 (denominado población por protocolo para eficacia) (para participantes de 6 meses a 23 meses, vacuna = 1511, placebo = 513; para participantes de 2 años a 5 años, vacuna = 2594, placebo = 858). Para los participantes de 6 a 23 meses en la población por protocolo para la eficacia, el 51,2 % fueron varones, el 48,8 % fueron mujeres, el 12,7 % fueron hispanos o latinos; el 78,9 % fueron blancos, el 3,1 % fueron afroamericanos, el 4,6 % fueron asiáticos, el 0,2 % fueron indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % fueron nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 1,8 % fueron de otras razas y el 10,7 % fueron multirraciales. De los participantes de 2 a 5 años, el 50,7 % fueron varones, el 49,3 % mujeres, el 14,0 % hispanos o latinos, el 76,8 % blancos, el 4,1 % afroamericanos, el 6,1 % asiáticos, el 0,4 % indios americanos o nativos de Alaska, el 0,3 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 1,6 % de otras razas y el 10,3 % multirraciales. No hubo diferencias notables en los datos demográficos entre los participantes que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y los que recibieron placebo.

La mediana de la duración del seguimiento de la eficacia después de la dosis 2 fue de 68 días para los participantes de 6 a 23 meses y de 71 días para los participantes de 2 a 5 años.

La eficacia de la vacuna entre personas de 6 meses a 5 años en el estudio 4 se evaluó durante el período en el que la variante B.1.1.529 (Omicron) fue la variante predominante en circulación.

La información sobre la eficacia en personas de 6 a 23 meses y de 2 a 5 años se presenta en la Tabla 24 y la Tabla 25, respectivamente.



**Tabla 24. Análisis de la eficacia: COVID-19 en participantes de 6 a 23 meses a partir de 14 días después de la dosis 2, según protocolo establecido para eficacia**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19 N = 1511		Placebo N = 513		% de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)*
	Casos (n)	Tasa de incidencia de el COVID-19 cada 1000 pacientes-año	Casos (n)	Tasa de incidencia de el COVID-19 cada 1000 pacientes-año	
<b>Casos de COVID-19: definición 1<sup>a</sup></b>	37	99,981	18	146,042	31,5 (-27,7; 62,0)
<b>Casos de COVID-19: definición 2<sup>b</sup></b>	51	138,239	34	279,822	50,6 (21,4; 68,6)

N = se incluyeron 15 personas de 2 a 4 años aleatorizadas en el estrato del grupo de 6 a 23 meses (12 en el grupo tratado con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y 3 en el grupo tratado con placebo), y ninguno de ellos tuvo un caso de COVID-19 a partir de 14 días después de la dosis 2.

\* Eficacia de la vacuna definida como 1 – cociente de tasa de incidencia (vacuna Spikevax contra el COVID-19 frente a placebo). El IC del 95 % del cociente se calcula utilizando el método exacto condicionado al número total de casos, que se adapta por pacientes-año.

<sup>a</sup> El participante debe haber experimentado al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre ( $\geq 38$  °C/  $\geq 100,4$  °F), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, nuevo(s) trastorno(s) olfativo(s) y del gusto; o el participante debe haber experimentado al menos uno de los siguientes signos/síntomas respiratorios: tos, falta de aliento o dificultad para respirar, o evidencia clínica o radiográfica de neumonía; y el participante debe tener al menos un hisopo NP, hisopo nasal o muestra de saliva (o muestra respiratoria, si está hospitalizado) positivo para SARS-CoV-2 por PCR-TR.

<sup>b</sup> Presencia de al menos un síntoma de una lista de síntomas COVID-19 y una muestra de saliva o hisopo NP positiva para SARS-CoV-2 mediante PCR-TR. Los síntomas enumerados fueron fiebre (temperatura  $>38$  °C/ $\geq 100,4$  °F), o escalofríos, tos, falta de aliento o dificultad para respirar, fatiga, dolores musculares, o dolores corporales, dolor de cabeza, nueva pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, congestión o secreción nasal, náuseas, dolor abdominal, falta de apetito/de alimentación, o vómitos o diarrea.

**Tabla 25. Análisis de la eficacia: COVID-19 en participantes de 2 a 5 años 14 días después de la dosis 2: población por protocolo para eficacia**

	Vacuna Spikevax contra el COVID-19 N = 2594		Placebo N = 858		% de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)*
	Casos (n)	Tasa de incidencia de el COVID-19 cada 1000 pacientes-año	Casos (n)	Tasa de incidencia de el COVID-19 cada 1000 pacientes-año	
<b>Casos de COVID-19: definición 1<sup>a</sup></b>	71	103,761	43	193,528	46,4 (19,8; 63,8)
	119	175,023	61	276,980	36,8

<b>Casos de COVID-19: definición 2<sup>b</sup></b>				(12,5; 54,0)
--	--	--	--	--------------

N = se incluyeron 25 personas menores de 2 años aleatorizadas en el estrato del grupo de 2 a 5 años (18 en el grupo tratado con la vacuna Spikevax contra el COVID-19 y 7 en el grupo tratado con placebo), y uno en cada grupo de tratamiento tuvo un caso de COVID-19 a partir de 14 días después de la dosis 2.

\* Eficacia de la vacuna definida como 1 - cociente de tasa de incidencia (vacuna Spikevax contra el COVID-19 frente a placebo). El IC del 95 % del cociente se calcula utilizando el método exacto condicionado al número total de casos, que se adapta por pacientes-año.

<sup>a</sup> El participante debe haber experimentado, al menos, dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}/\geq 100,4\text{ }^{\circ}\text{F}$ ), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, nuevo(s) trastorno(s) olfativo(s) y del gusto; o el participante debe haber experimentado al menos uno de los siguientes signos/síntomas respiratorios: tos, falta de aliento o dificultad para respirar, o evidencia clínica o radiográfica de neumonía; y el participante debe tener al menos un hisopo NP, hisopo nasal o muestra de saliva (o muestra respiratoria, si está hospitalizado) positivo para SARS-CoV-2 por PCR-TR.

<sup>b</sup> Presencia de al menos un síntoma de una lista de síntomas COVID-19 y una muestra de saliva o hisopo NP positiva para SARS-CoV-2 mediante PCR-TR. Los síntomas enumerados fueron fiebre (temperatura  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}/\geq 100,4\text{ }^{\circ}\text{F}$ ), o escalofríos, tos, falta de aliento o dificultad para respirar, fatiga, dolores musculares, o dolores corporales, dolor de cabeza, nueva pérdida del gusto o del olfato, dolor de garganta, congestión o secreción nasal, náuseas, dolor abdominal, falta de apetito/de alimentación, o vómitos o diarrea.

### **14.5 Inmunogenicidad de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 administrada como primera dosis de refuerzo después de una pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 18 años o mayores.**

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 se basó en la evaluación de los títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) contra un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de un aislado USA\_WA1/2020 portador de la mutación D614G. Los análisis de inmunogenicidad compararon la ID50 después de la dosis de refuerzo con la ID50 después de la pauta inicial.

En una fase abierta del estudio 2, los participantes mayores de 18 años recibieron una dosis única de refuerzo (50 mcg de ARNm; 0,25 ml) al menos 6 meses después de completar la pauta inicial. La población del análisis primario de inmunogenicidad incluyó 149 participantes con dosis de refuerzo en el estudio 2 (incluido una persona que solo había recibido una única dosis de la pauta inicial) y una subpoblación aleatoria de 1055 participantes del estudio 1 que habían completado la pauta inicial de vacunación con la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

Los participantes de los estudios 1 y 2 incluidos en la población de análisis no tenían pruebas serológicas o virológicas de infección por SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la pauta inicial y antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes evaluados por inmunogenicidad, el 60,4 % fueron mujeres, el 6,7 % fueron hispanos o latinos; el 95,3 % fueron blancos, el 3,4 % negros o afroamericanos, el 0,7 % asiáticos y el 0,7 % indios americanos o nativos de Alaska; el 9,4 % fueron obesos (índice de masa corporal  $\geq 30\text{ kg/m}^2$ ). La mediana de edad de los participantes en el estudio 2 fue de 56 años (rango: 18 a 82) y el 24,8 % de los participantes tenía 65 años o más. Los participantes del estudio 2 incluidos en la población del análisis primario de inmunogenicidad no presentaban afecciones médicas preexistentes que los pusieran en riesgo de COVID-19 grave. Los participantes del estudio 1

incluidos en la población del análisis de inmunogenicidad primario fueron una muestra aleatoria estratificada que reflejaba la población general del análisis de eficacia primario en cuanto a demografía y afecciones médicas preexistentes, con un mayor porcentaje de  $\geq 65$  años (33,6 %), con factores de riesgo de COVID-19 grave (39,4 %) y comunidades de color (53,5 %).

Los análisis de inmunogenicidad incluyeron una evaluación del cociente del título medio geométrico (TMG) ID50 y la diferencia en las tasas de serorrespuesta. El análisis del cociente de TMG ID50 después de la dosis de refuerzo en comparación con la pauta inicial cumplió los criterios de inmunobridación para una respuesta de refuerzo. La serorrespuesta de un participante se definió como la consecución de un aumento  $\geq 4$  veces en ID50 con respecto al valor inicial (antes de la dosis de refuerzo en el estudio 2 y antes de la primera dosis de la pauta inicial en el estudio 1). El límite inferior del IC del 95 % de 2 caras para la diferencia en las tasas de serorrespuesta entre el estudio 1 y el estudio 2 fue de  $-16,7$  %, lo que no cumplió el criterio de inmunobridación para una respuesta de refuerzo (límite inferior del IC del 95 % de 2 caras para la diferencia porcentual de  $\geq -10$  %). Estos análisis se resumen en la Tabla 26 y la Tabla 27.

**Tabla 26. Títulos medios geométricos (ID50) de anticuerpos neutralizantes frente a un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (aislado USA\_WA1/2020 portador de la mutación D614G) a los 28 días de una dosis de refuerzo en el estudio 2 frente a las de 28 días después de la finalización de la pauta inicial en el estudio 1, participantes  $\geq 18$  años, población de inmunogenicidad por protocolo\*.**

Dosis de refuerzo del estudio 2 N <sup>a</sup> = 149 TMG <sup>b</sup> (IC del 95 %)	Pautas iniciales del estudio 1 N <sup>a</sup> = 1053 TMG <sup>b</sup> (IC del 95 %)	Cociente de TMG (estudio 2/ estudio 1)	Cumple los criterios de éxito <sup>c</sup>
1802 (1548, 2099)	1027 (968, 1089)	1,8 (1,5; 2,1)	Límite inferior del IC del 95 % $\geq 0,67$ Criterio: Sí Estimación puntual $\geq 1,0$ Criterio: Sí

\* La población de inmunogenicidad según protocolo incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad iniciales (o del día 1 del estudio 2 para el estudio 2) y posteriores a la vacuna, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio (o del día 1 del estudio 2 para el estudio 2), que no tenían una desviación importante del protocolo que afectara a la respuesta inmunitaria y que tenían una evaluación de inmunogenicidad posterior a la inyección en el momento de interés principal (día 29 para el estudio 2 y día 57 para el estudio 1).

<sup>a</sup> Número de sujetos con datos no ausentes en el punto temporal correspondiente.

<sup>b</sup> Dada la falta de aleatorización en el estudio 2, el plan de análisis estadístico preespecificó un modelo de análisis de covarianza para estimar el título medio geométrico que se adapta a las diferencias en los grupos etarios ( $< 65$  años,  $\geq 65$  años).

<sup>c</sup> Se declara la inmunobridación si el límite inferior del IC del 95 % de 2 lados para el CMG es  $> 0,67$  y la estimación puntual del cociente de GLSM es  $\geq 1,0$ .

Nota: Los valores de anticuerpos  $<$  el límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyen por  $0,5 \times$  LLOQ. Los valores  $>$  el límite superior de cuantificación (ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si no se dispone de los valores reales.

GLSM = media geométrica de mínimos cuadrados; CMG = cociente de medias geométricas

**Tabla 27. Tasas de serorrespuesta frente a un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (aislado USA\_WA1/2020 portador de la mutación D614G) a los 28 días de la dosis de refuerzo en el estudio 2 frente a las de 28 días de la finalización de la pauta inicial en el estudio 1, participantes  $\geq 18$  años, población de inmunogenicidad por protocolo\*.**

Serorrespuesta al refuerzo del estudio 2 <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 149 n (%) (IC del 95 %) <sup>c</sup>	Serorrespuesta de la pauta inicial del estudio 1 <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 1050 n (%) (IC del 95 %) <sup>c</sup>	Diferencia en la tasa de serorrespuesta (estudio 2- estudio 1) % (IC del 95 %) <sup>d</sup>	Cumple los criterios de éxito <sup>e</sup>
131 (87,9) (81,6; 92,7)	1033 (98,4) (97,4; 99,1)	-10,5 (-16,7; -6,1)	Límite inferior del IC del 95 % $\geq -10$ % Criterio: No

\* La población de inmunogenicidad según protocolo incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad iniciales (o del día 1 del estudio 2 para el estudio 2) y posteriores a la vacuna, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio (o del día 1 del estudio 2 para el estudio 2), que no tenían una desviación importante del protocolo que afectara a la respuesta inmunitaria y que tenían una evaluación de inmunogenicidad posterior a la inyección en el momento de interés principal (día 29 para el estudio 2 y día 57 para el estudio 1).

<sup>a</sup> La serorrespuesta es el aumento  $\geq 4$  veces de los títulos de anticuerpos neutralizantes frente al pseudovirus (ID50) con respecto al valor inicial (antes de la dosis de refuerzo en el estudio 2 y antes de la dosis 1 en el estudio 1), donde los títulos basales < LLOQ se fijan en LLOQ para el análisis.

<sup>b</sup> Número de sujetos con datos no ausentes tanto en la línea de base como en el punto temporal de interés posterior a la línea de base.

<sup>c</sup> El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

<sup>d</sup> El IC del 95 % se calcula utilizando los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntuación).

<sup>e</sup> Se declara la inmunotransferencia si el límite inferior del IC del 95 % de 2 lados para la diferencia porcentual es  $> -10$  %.

Los participantes del estudio 2 que alcanzaron un aumento  $\geq 4$  veces en los títulos después de la dosis de refuerzo (87,9 %) tenían un TMG inicial más bajo de 109 (rango de títulos individuales 9, 4393), mientras que los participantes del estudio 2 que no alcanzaron un aumento  $\geq 4$  veces en los títulos después de la dosis de refuerzo tenían un TMG inicial más alto de 492 (rango de títulos individuales 162, 2239).

Un análisis descriptivo adicional evaluó las tasas de serorrespuesta utilizando los títulos basales de anticuerpos neutralizantes antes de la dosis 1 de la pauta inicial. Como se muestra en la Tabla 28, la tasa de serorrespuesta a la dosis de refuerzo, definida como un aumento de al menos 4 veces en relación con el título previo a la dosis 1, fue del 100 %. La diferencia en las tasas de serorrespuesta en este análisis *post hoc* fue del 1,6 % (IC del 95 %: -0,9; 2,6).

**Tabla 28. Análisis de las tasas de serorrespuesta frente a un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS- CoV-2 (aislado USA\_WA1/2020 portador de la mutación D614G) a los 28 días de la dosis de refuerzo en el estudio 2 frente a las de 28 días de la finalización de la pauta inicial en el estudio 1, participantes  $\geq 18$  años, población de inmunogenicidad por protocolo\*.**

Estudio 2 Serorrespuesta de refuerzo <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 148 n (%) (IC del 95 %) <sup>d</sup>	Estudio 1 Serorrespuesta de la pauta inicial <sup>a</sup> N <sup>c</sup> = 1050 n (%) (IC del 95 %) <sup>d</sup>	Diferencia en la tasa de serorrespuesta (después del refuerzo y después de la pauta inicial) % (IC del 95 %) <sup>e</sup>
148 (100) (97,5; 100)	1033 (98,4) (97,4; 99,1)	1,6 (-0,9; 2,6)

\* El población de inmunogenicidad según el protocolo incluyó a todos los sujetos que tenían datos no ausentes al inicio (antes de la dosis 1) y 28 días después del refuerzo en el estudio 2 o 28 días después de la dosis 2 en la pauta inicial del estudio 1, respectivamente, que no tenían infección por SARS-CoV-2 antes del refuerzo en el estudio 2 o al inicio en el estudio 1, que no tenían una desviación importante del protocolo que afectara a la respuesta inmunitaria y que tenían una evaluación de inmunogenicidad posterior a la inyección en el momento de interés principal.

<sup>a</sup> La serorrespuesta es un aumento  $\geq 4$  veces los títulos de anticuerpos neutralizantes frente al pseudovirus (ID50) con respecto a la dosis previa 1, donde los títulos de referencia  $< \text{LLOQ}$  se fijan en LLOQ para el análisis.

<sup>b</sup> Número de sujetos con datos no ausentes al inicio (antes de la dosis 1) y 28 días después del refuerzo en el estudio 2.

<sup>c</sup> Número de sujetos con datos no ausentes al inicio (antes de la dosis 1) y 28 días después de la dosis 2 en la pauta inicial del estudio 1.

<sup>d</sup> El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> El IC del 95 % se calcula utilizando los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntuación).

#### **14.6 Inmunogenicidad de la dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 después de la pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 12 a 17 años**

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 12 a 17 años se basó en una comparación de las respuestas inmunitarias, evaluadas por la concentración de anticuerpos neutralizantes frente a un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de un aislado USA\_WA1/2020 portador de la mutación D614G, después de la dosis de refuerzo en este grupo etario con la que siguió a la pauta inicial en adultos de 18 a 25 años.

En una fase abierta del estudio 3, los participantes de 12 a 17 años recibieron una dosis única de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (50 mcg de ARNm) al menos 5 meses después de completar la pauta inicial (dos dosis con 1 mes de diferencia). La población del análisis primario de inmunogenicidad incluyó 257 participantes de dosis de refuerzo del estudio 3 y una subpoblación aleatoria de 295 participantes de 18 a 25 años del estudio 1 que recibieron dos dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 con un mes de diferencia. Los participantes de los estudios 1 y 3 incluidos en la población de análisis no tenían pruebas

serológicas o virológicas de infección por SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la pauta inicial y antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes de 12 a 17 años evaluados por inmunogenicidad, el 51,0 % fueron varones, el 49,0 % mujeres, el 12,5 % hispanos o latinos; el 87,5 % fueron blancos, el 1,6 % negros o afroamericanos, el 3,5 % asiáticos, el 0,0 % indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 1,2 % de otras razas y el 5,8 % multirraciales.

Los análisis primarios de inmunogenicidad del cociente de CMG y la diferencia en las tasas de serorrespuesta después de la dosis de refuerzo en el estudio 3 en comparación con después de la pauta inicial en el estudio 1 cumplieron los criterios predefinidos de éxito del inmunobridamiento. La serorrespuesta de un participante se definió como el logro de un aumento  $\geq 4$  veces la concentración de anticuerpos neutralizantes con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis de la pauta inicial en el estudio 1 y el estudio 3). Estos análisis se resumen en la Tabla 29.

**Tabla 29. Comparación de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta frente a un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (aislado USA\_WA1/2020 portador de la mutación D614G) a los 28 días de una dosis de refuerzo en el estudio 3 (participantes de 12 a 17 años) frente a las de los 28 días de la finalización de la pauta inicial en el estudio 1 (participantes de 18 a 25 años): subpoblación de inmunogenicidad por protocolo**

<b>Estudio 3*</b> <b>Dosis de refuerzo</b> <b>N<sup>a</sup> = 257</b> <b>CMG</b> <b>(IC del 95 %)</b>	<b>Estudio 1<sup>†</sup></b> <b>Pauta inicial</b> <b>N<sup>a</sup> = 294</b> <b>CMG</b> <b>(IC del 95 %)</b>	<b>Cociente de</b> <b>CMG</b> <b>(estudio 3/estudio 1)</b>	<b>Cumple los criterios de</b> <b>éxito</b>
7172 (6610; 7781)	1400 (1273; 1541)	5,1 (4,5; 5,8)	Sí <sup>b</sup>
<b>Estudio 3</b> <b>Serorrespuesta a la</b> <b>dosis de refuerzo<sup>c</sup></b> <b>N = 257</b> <b>n/N1 (%)</b> <b>(IC del 95 %)<sup>d</sup></b>	<b>Estudio 1</b> <b>Serorrespuesta a la</b> <b>pauta inicial<sup>c</sup></b> <b>N = 294</b> <b>n/N1 (%)</b> <b>(IC del 95 %)<sup>d</sup></b>	<b>Diferencia en la</b> <b>tasa de</b> <b>serorrespuesta</b> <b>(estudio 3-</b> <b>estudio 1)</b> <b>% (IC del 95 %)<sup>e</sup></b>	<b>Cumple el criterio de</b> <b>éxito</b>
257/257 (100) (98,6; 100)	292/294 (99,3) (97,6; 99,9)	0,7 (-0,8; 2,4)	Sí <sup>f</sup>

\* Subgrupo de inmunogenicidad según protocolo: resultado negativo del SARS-CoV-2 antes de la dosis de refuerzo para el estudio 3 incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad antes y después de la dosis de refuerzo, que no tenían infección por SARS-CoV-2 antes de la dosis de refuerzo, que no tenían una desviación importante del protocolo que afectara a la respuesta inmunitaria y que tenían una evaluación de inmunogenicidad después de la dosis de refuerzo en el momento de interés principal (28 días después de la dosis de refuerzo).

† La subpoblación de inmunogenicidad por protocolo para el estudio 1 incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad tanto iniciales (antes de la vacuna) como posteriores a la vacuna, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio del estudio, que no tenían una desviación importante del protocolo que afectara a la respuesta inmunitaria y que tenían una evaluación de inmunogenicidad posterior a la inyección en el momento de interés principal (28 días después de la dosis 2).

<sup>a</sup> Número de sujetos con datos no ausentes en el punto temporal correspondiente.

<sup>b</sup> Se declara el éxito del inmunobridamiento si el límite inferior del IC del 95 % de 2 lados para el cociente de CMG es  $\geq 0,667$  y la estimación puntual del cociente de CMG es  $\geq 0,8$ .

<sup>c</sup> La serorrespuesta es el aumento  $\geq 4$  veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes del pseudovirus con respecto al valor inicial (antes de la dosis 1 de la pauta inicial en el estudio 3 y el estudio 1), donde la concentración inicial  $< \text{LLOQ}$  se establece como LLOQ para el análisis. N1 = número de participantes con datos no ausentes en la línea de base antes de la vacunación y 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 3 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

N = número de participantes que alcanzaron la serorrespuesta a los 28 días de la dosis de refuerzo en el estudio 3 o a los 28 días de la dosis 2 en el estudio 1.

<sup>d</sup> El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> El IC del 95 % se calcula utilizando los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntuación).

<sup>f</sup> Se declara el éxito del inmunobridamiento si el límite inferior del IC del 95 % de 2 lados para la diferencia porcentual es  $\geq -10$  %.

Nota: los valores de anticuerpos  $<$  el límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyen por  $0,5 \times \text{LLOQ}$ . Los valores  $>$  el límite superior de cuantificación (ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si no se dispone de los valores reales.

Un análisis descriptivo evaluó las tasas de serorrespuesta utilizando la concentración de anticuerpos neutralizantes previos al refuerzo. La tasa de serorrespuesta a la dosis de refuerzo, definida como un aumento de al menos 4 veces con respecto a la concentración previa a la dosis de refuerzo, fue del 96,5 %. La diferencia en las tasas de serorrespuesta en este análisis *post hoc* fue del -2,8 % (IC del 95 %: -5,9; -0,6).

## **14.7 Inmunogenicidad de la dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 después de la pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 6 a 11 años**

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 6 a 11 años se basó en una comparación de las respuestas inmunitarias, evaluadas por la concentración de anticuerpos neutralizantes frente a un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de un aislado USA\_WA1/2020 portador de la mutación D614G, después de la dosis de refuerzo en este grupo etario con la que siguió a la pauta inicial en adultos de 18 a 25 años.

En una fase abierta del estudio 4, los participantes de 6 a 11 años recibieron una dosis única de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (25 mcg de ARNm) al menos 6 meses después de completar la pauta inicial (dos dosis con 1 mes de diferencia). La población del análisis primario de inmunogenicidad incluyó 95 participantes de dosis de refuerzo del estudio 4 y una subpoblación aleatoria de 295 participantes de 18 a 25 años del estudio 1 que recibieron dos dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 con un mes de diferencia.

Los participantes de los estudios 1 y 4 incluidos en la población de análisis no tenían pruebas serológicas o virológicas de infección por SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la pauta

inicial y antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes de 6 a 11 años evaluados para determinar su inmunogenicidad, el 48,4 % fueron varones, el 51,6 % fueron mujeres, el 15,8 % fueron hispanos o latinos; el 76,8 % fueron blancos, el 5,3 % fueron negros o afroamericanos, el 5,3 % fueron asiáticos, el 1,1 % fueron indios americanos o nativos de Alaska, el 1,1 % fueron nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 0,0 % fueron de otras razas y el 7,4 % fueron multirraciales.

Los análisis primarios de inmunogenicidad del cociente de CMG y la diferencia en las tasas de serorrespuesta después de la dosis de refuerzo en el estudio 4 en comparación con después de la pauta inicial en el estudio 1 cumplieron los criterios predefinidos de éxito del inmunobridamiento. La serorrespuesta de un participante se definió como el logro de un aumento  $\geq 4$  veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis de la pauta inicial en el estudio 4 y el estudio 1). Estos análisis se resumen en la Tabla 30.

**Tabla 30. Comparación de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta frente a un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (aislado USA\_WA1/2020 portador de la mutación D614G) a los 28 días de una dosis de refuerzo en el estudio 4 (participantes de 6 a 11 años) frente a las de los 28 días de la finalización de la pauta inicial en el estudio 1 (participantes de 18 a 25 años): subpoblación de inmunogenicidad por protocolo**

<b>Estudio 4*</b> <b>Dosis de refuerzo</b> <b>N<sup>a</sup> = 95</b> <b>CMG</b> <b>(IC del 95 %)</b>	<b>Estudio 1<sup>†</sup></b> <b>Pauta inicial</b> <b>N<sup>a</sup> = 294</b> <b>CMG</b> <b>(IC del 95 %)</b>	<b>Cociente de</b> <b>CMG</b> <b>(estudio 4/estudio 1)</b>	<b>Cumple el criterio de</b> <b>éxito</b>
5848 (5000; 6839)	1400 (1281; 1531)	4,2 (3,5; 5,0)	Sí <sup>b</sup>
<b>Estudio 4</b> <b>Serorrespuesta a la</b> <b>dosis de refuerzo<sup>c</sup></b> <b>N = 95</b> <b>n/N1 (%)</b> <b>(IC del 95 %)<sup>d</sup></b>	<b>Estudio 1</b> <b>Serorrespuesta a la</b> <b>pauta inicial<sup>c</sup></b> <b>N = 294</b> <b>n/N1 (%)</b> <b>(IC del 95 %)<sup>d</sup></b>	<b>Diferencia en la</b> <b>tasa de</b> <b>serorrespuesta</b> <b>(estudio4-</b> <b>estudio 1)</b> <b>%</b> <b>(IC del 95 %)<sup>e</sup></b>	<b>Cumple el criterio de</b> <b>éxito</b>
88/88 (100) (95,9; 100)	292/294 (99,3) (97,6; 99,9)	0,7 (-3,5; 2,4)	Sí <sup>f</sup>

\* Subpoblación de inmunogenicidad por protocolo: resultado negativo del SARS-CoV-2 antes de la dosis de refuerzo para el estudio 4 incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad antes y después de la dosis de refuerzo, que no tenían infección por SARS-CoV-2 antes de la dosis de refuerzo, que no tenían una desviación importante del protocolo que afectara a la respuesta inmunitaria y que tenían una evaluación de inmunogenicidad después de la dosis de refuerzo en el momento de interés principal (28 días después de la dosis de refuerzo).



† La subpoblación de inmunogenicidad por protocolo para el estudio 1 incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad tanto iniciales (antes de la vacuna) como posteriores a la vacuna, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio del estudio, que no tenían una desviación importante del protocolo que afectara a la respuesta inmunitaria y que tenían una evaluación de inmunogenicidad posterior a la inyección en el momento de interés principal (28 días después de la dosis 2).

<sup>a</sup> Número de sujetos con datos no ausentes en el punto temporal correspondiente.

<sup>b</sup> Se declara el éxito del inmunobridamiento si el límite inferior del IC del 95 % de 2 lados para el cociente de CMG es  $\geq 0,667$ .

<sup>c</sup> La serorrespuesta es el aumento  $\geq 4$  veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes del pseudovirus con respecto al valor inicial (antes de la dosis 1 de la pauta inicial en el estudio 4 y el estudio 1), donde la concentración inicial  $<$  LLOQ se establece como LLOQ para el análisis. N1 = número de participantes con datos no ausentes en la línea de base antes de la vacunación y 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 4 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

N = número de participantes que alcanzaron la serorrespuesta a los 28 días de la dosis de refuerzo en el estudio 4 o a los 28 días de la dosis 2 en el estudio 1.

<sup>d</sup> El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> El IC del 95 % se calcula utilizando los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntuación).

<sup>f</sup> Se declara el éxito del inmunobridamiento si el límite inferior del IC del 95 % de 2 lados para la diferencia porcentual es  $\geq -10$  %.

Nota: los valores de anticuerpos  $<$  el límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyen por  $0,5 \times$  LLOQ. Los valores  $>$  el límite superior de cuantificación (ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si no se dispone de los valores reales.

Un análisis descriptivo evaluó las tasas de serorrespuesta utilizando la concentración de anticuerpos neutralizantes previos al refuerzo. La tasa de serorrespuesta a la dosis de refuerzo, definida como un aumento de al menos 4 veces con respecto a la concentración previa a la dosis de refuerzo, fue del 92,6 %. La diferencia en las tasas de serorrespuesta en este análisis *post hoc* fue del -6,7 % (IC del 95 %: -13,8; -2,7).

#### **14.8 Inmunogenicidad de la dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 después de la pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 17 meses a 5 años**

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en personas de 6 meses a 5 años se basa en una comparación de las respuestas inmunitarias, evaluadas por la concentración de anticuerpos neutralizantes frente a un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de un aislado USA\_WA1/2020 portador de la mutación D614G, después de la dosis de refuerzo en participantes del estudio de 17 meses a 5 años, con la que siguió a la pauta inicial en adultos de 18 a 25 años.

En una fase abierta del estudio 4, los participantes de 17 meses a 5 años recibieron una dosis única de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (10 mcg de ARNm) al menos 6 meses después de completar una pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (dos dosis con 1 mes de diferencia). La población del análisis primario de inmunogenicidad incluyó 56 participantes de dosis de refuerzo del estudio 4 y una subpoblación aleatoria de 295 participantes de 18 a 25 años del estudio 1 que habían completado la pauta inicial de vacunación con dos dosis de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 (100 mcg de ARNm por dosis) con un mes de diferencia. Los participantes de los estudios 1 y 4 incluidos en la población

de análisis no tenían pruebas serológicas o virológicas de infección por SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la pauta inicial y antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes de 17 meses a 5 años evaluados por inmunogenicidad, el 50,0 % fueron varones, el 50,0 % fueron mujeres, el 7,1 % fueron hispanos o latinos; el 78,6 % fueron blancos, el 1,8 % fueron negros o afroamericanos, el 7,1 % fueron asiáticos, el 0,0 % fueron indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % fueron nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 3,6 % fueron de otras razas y el 8,9 % fueron multirraciales. Entre los 56 participantes de la población del análisis primario de inmunogenicidad, la edad media de recepción de la dosis de refuerzo fue de 2,3 años (rango: 1,4 a 5,6 años).

Los análisis primarios de inmunogenicidad del cociente de CMG y la diferencia en las tasas de serorrespuesta después de la dosis de refuerzo en el estudio 4 en comparación con después de la pauta inicial en el estudio 1 cumplieron los criterios predefinidos de éxito del inmunobridamiento. La serorrespuesta de un participante se definió como el logro de un aumento  $\geq 4$  veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes con respecto al valor inicial (antes de la primera dosis de la pauta inicial en el estudio 4 y el estudio 1). Estos análisis se resumen en la Tabla 31.

**Tabla 31. Comparación de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta frente a un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa USA\_WA1/2020 portadora de la mutación D614G) a las de los 28 días de una dosis de refuerzo en el estudio 4 (participantes de 17 meses a 5 años) frente a 28 días después de finalizar la pauta inicial en el estudio 1 (participantes de 18 a 25 años): subpoblación de inmunogenicidad por protocolo**

<b>Estudio 4*</b> <b>Dosis de refuerzo</b> <b>N<sup>a</sup> = 56</b> <b>CMG</b> <b>(IC del 95 %)</b>	<b>Estudio 1<sup>†</sup></b> <b>Pauta inicial</b> <b>N<sup>a</sup> = 294</b> <b>CMG</b> <b>(IC del 95 %)</b>	<b>Cociente de</b> <b>CMG</b> <b>(estudio 4/estudio 1)</b>	<b>Cumple el criterio de</b> <b>éxito</b>
5713 (4604; 7089)	1400 (1275; 1539)	4,1 (3,2; 5,2)	Sí <sup>b</sup>
<b>Estudio 4</b> <b>Serorrespuesta a la</b> <b>dosis de refuerzo<sup>c</sup></b> <b>N = 56</b> <b>n/N1 (%)</b> <b>(IC del 95 %)<sup>d</sup></b>	<b>Estudio 1</b> <b>Serorrespuesta a la</b> <b>pauta inicial<sup>c</sup></b> <b>N = 294</b> <b>n/N1 (%)</b> <b>(IC del 95 %)<sup>d</sup></b>	<b>Diferencia en la</b> <b>tasa de</b> <b>serorrespuesta</b> <b>(estudio 4-</b> <b>estudio 1)</b> <b>% (IC del</b> <b>95 %)<sup>e</sup></b>	<b>Cumple el criterio de</b> <b>éxito</b>
53/53 (100) (93,3; 100,0)	292/294 (99,3) (97,6; 99,9)	0,7 (-6,1; 2,4)	Sí <sup>f</sup>

\* Subpoblación de inmunogenicidad por protocolo: resultado negativo de SARS-CoV-2 antes de la dosis de refuerzo para el estudio 4 incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad antes y después de la dosis de refuerzo, que no tenían infección por SARS-CoV-2 antes de la dosis de refuerzo, que no tenían una desviación importante del protocolo que afectara a la respuesta inmunitaria y que tenían una evaluación de

inmunogenicidad después de la dosis de refuerzo en el momento de interés principal (28 días después de la dosis de refuerzo).

† La subpoblación de inmunogenicidad por protocolo para el estudio 1 incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad tanto iniciales (antes de la vacuna) como posteriores a la vacuna, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio del estudio, que no tenían una desviación importante del protocolo que afectara a la respuesta inmunitaria y que tenían una evaluación de inmunogenicidad posterior a la inyección en el momento de interés principal (28 días después de la dosis 2).

<sup>a</sup> Número de sujetos con datos no ausentes en el punto temporal correspondiente.

<sup>b</sup> Se declara el éxito del inmunobridamiento si el límite inferior del IC del 95 % de 2 lados para el cociente de CMG es  $\geq 0,667$ .

<sup>c</sup> La serorrespuesta es el aumento  $\geq 4$  veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes del pseudovirus con respecto al valor inicial (antes de la dosis 1 de la pauta inicial en el estudio 4 y el estudio 1), donde la concentración inicial  $< \text{LLOQ}$  se establece como LLOQ para el análisis. N1 = número de participantes con datos no ausentes en la línea de base antes de la vacunación y 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 4 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

N = número de participantes que alcanzaron la serorrespuesta a los 28 días de la dosis de refuerzo en el estudio 4 o a los 28 días de la dosis 2 en el estudio 1.

<sup>d</sup> El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

<sup>e</sup> El IC del 95 % se calcula utilizando los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntuación).

<sup>f</sup> Se declara el éxito del inmunobridamiento si el límite inferior del IC del 95 % de 2 lados para la diferencia porcentual es  $\geq -10$  %.

Nota: los valores de anticuerpos  $<$  el límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyen por  $0,5 \times \text{LLOQ}$ . Los valores  $>$  el límite superior de cuantificación (ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si no se dispone de los valores reales.

En un análisis descriptivo, la tasa de serorrespuesta a la dosis de refuerzo entre los participantes de 17 meses a 5 años, definida como un aumento de al menos 4 veces en relación con la concentración previa al refuerzo, fue del 94,6 %. La diferencia en las tasas de serorrespuesta (participantes del estudio 4 menos participantes del estudio 1) en este análisis *post hoc* fue de -4,7 % (IC del 95 %: -14,0, -0,9).

#### **14.9 Inmunogenicidad de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) para administración como segunda dosis de refuerzo en participantes de 18 años o mayores**

El estudio 5 es un estudio abierto de fase 2/3 en el que los participantes de 18 años o mayores, que habían recibido previamente una pauta inicial de dos dosis y una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19, recibieron una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) al menos 3 meses después de la primera dosis de refuerzo. La vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) contenía un total de 50 mcg de ARNm por dosis. La población del análisis primario de inmunogenicidad incluyó 334 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) y 260 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19. Los participantes incluidos en la población de análisis no tenían pruebas serológicas o virológicas de infección por CoV-2 antes de la segunda dosis de refuerzo.

Entre los participantes evaluados por inmunogenicidad, la edad media de la población fue de 62 años (rango: 20 a 96). En el grupo de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1), 195 (58,4 %) participantes tenían entre 18 y 64 años y 139 (41,6 %) tenían 65 años o más;

el 43,4 % fueron hombres, el 56,6 % mujeres, el 7,2 % hispanos o latinos, el 87,1 % blancos, el 7,2 % afroamericanos, el 3,3 % asiáticos, el 0,0 % indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 0,6 % de otras razas y el 1,8 % multirraciales. En el grupo de la vacuna Spikevax contra el COVID-19, 140 (53,8 %) de los participantes tenían entre 18 y 64 años y 120 (46,2 %) tenían 65 años o más; el 48,5 % de los participantes fueron hombres, el 51,5 % mujeres, el 8,5 % fueron hispanos o latinos. El 48,5 % de los participantes fueron hombres, el 51,5 % mujeres, el 8,5 % hispanos o latinos, el 90,0 % blancos, el 4,2 % afroamericanos, el 4,2 % asiáticos, el 0,0 % indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % nativos de Hawái o de las islas del Pacífico, el 0,4 % de otras razas y el 0,0 % multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) y los que recibieron la vacuna Spikevax contra el COVID-19.

En el estudio 5, se evaluaron los títulos de anticuerpos neutralizantes (dosis inhibitoria del 50 % [ID50]) contra un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula original del SARS-CoV-2 (D614G) y un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula Omicron BA.1. Los análisis de inmunogenicidad primaria compararon los TMG ID50 y las tasas de serorrespuesta (la proporción que logra un aumento  $\geq 4$  veces en la ID50 desde la dosis previa 1 de la pauta inicial) 28 días después de una segunda dosis de refuerzo con vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) con las que siguen a una segunda dosis de refuerzo con la vacuna Spikevax contra el COVID-19. Los análisis de las GMT cumplieron los criterios de éxito predefinidos de superioridad frente a Omicron BA.1 y de no inferioridad frente a la cepa Original. El análisis de la serorrespuesta frente a Omicron BA.1 cumplió el criterio de no inferioridad: Límite inferior del IC de 2 caras del 97,5 % para la diferencia porcentual en la tasa de serorrespuesta (vacuna bivalente [Original y Omicron BA.1] menos vacuna Spikevax contra el COVID-19)  $> -10$  %. La tabla 32 presenta los análisis de las ID50 GMT; no se muestra el análisis primario de la serorrespuesta.

Los análisis *post hoc* evaluaron las diferencias en las tasas de serorrespuesta (la proporción que logra un aumento  $\geq 4$  veces en la ID50 desde antes del segundo refuerzo) tanto frente a la cepa Original como frente a Omicron BA.1 (Tabla 33).

**Tabla 32. Títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) a los 28 días después de una segunda dosis de refuerzo con vacuna bivalente (original y Omicron BA.1) o vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 18 años o mayores: población de inmunogenicidad por protocolo con resultado negativo de SARS-CoV-2\***

Valoración	Vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) N = 334 TMG <sup>a</sup> (IC del 95 %)	Vacuna Spikevax contra el COVID-19 N = 260 TMG <sup>a</sup> (IC del 95 %)	Cociente de TMG <sup>a</sup> (Vacuna bivalente [Original and Omicron Ba.1]/vacuna Spikevax contra el COVID-19) (IC del 97,5 %)	Cumple los criterios de éxito

<b>Omicron BA.1</b>	2479,9 (2264,5; 2715,8)	1421,2 (1283,0; 1574,4)	1,7 (1,5; 2,0)	Criterio de límite inferior del IC del 97,5 % >1: sí <sup>b</sup>
<b>SARS-CoV-2 original (D614G)</b>	6422,3 (5990,1; 6885,7)	5286,6 (4887,1; 5718,9)	1,2 (1,1; 1,4)	Criterio de límite inferior del IC del 97,5 % ≥0,67: sí <sup>c</sup>

\* En la población de inmunogenicidad por protocolo con resultado negativo de SARS-CoV-2 se incluyó a todos los sujetos que recibieron la dosis prevista de la vacuna del estudio según el calendario, tenían datos de anticuerpos neutralizantes contra Omicron BA.1 antes del refuerzo y el día 29, no tenían desviaciones importantes del protocolo que afectaran a datos clave o críticos, no tenían antecedentes de infección por VIH y no tenían pruebas serológicas o virológicas de infección por SARS-CoV-2 antes de la segunda dosis de refuerzo.

<sup>a</sup> Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable de tratamiento como efecto fijo, que se adapta por grupo etario (<65, ≥65 años) y nivel de anticuerpos previo al refuerzo (en escala logarítmica 10). La variable de tratamiento corresponde a cada dosis individual del brazo de estudio. Las medias resultantes de los mínimos cuadrados, la diferencia de medias de los mínimos cuadrados y los intervalos de confianza se vuelven a transformar a la escala original para su presentación.

<sup>b</sup> Se declara la superioridad si el límite inferior del IC de 2 lados del 97,5 % para el cociente TMG es >1.

<sup>c</sup> Se declara la no inferioridad si el límite inferior del IC de 2 lados del 97,5 % para el cociente TMG es ≥0,67.

Nota: los valores de anticuerpos < el límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyen por  $0,5 \times \text{LLOQ}$ . Los valores > el límite superior de cuantificación (ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si no se dispone de los valores reales.

**Tabla 33. Análisis *post hoc* de las tasas de serorrespuesta a los 28 días después de una segunda dosis de refuerzo con vacuna bivalente (original y Omicron BA.1) o vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes de 18 años o mayores: población de inmunogenicidad por protocolo con resultado negativo de SARS-CoV-2\***

Valoración	Serorrespuesta de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) <sup>a</sup> N = 334 n/N1 (%) (IC del 95 %) <sup>b</sup>	Serorrespuesta de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 <sup>a</sup> N = 260 n/N1 (%) (IC del 95 %) <sup>b</sup>	Diferencia en la tasa de serorrespuesta (vacuna bivalente [Original y Omicron BA.1]-vacuna Spikevax contra el COVID-19) % (IC del 97,5 %) <sup>c</sup>
<b>Omicron BA.1</b>	250/334 (74,9) (69,8; 79,4)	138/260 (53,1) (46,8; 59,3)	21,6 (12,9; 30,3)
<b>SARS-CoV-2 original (D614G)</b>	180/334 (53,9) (48,4; 59,3)	111/260 (42,7) (36,6; 49,0)	11,2 (2,1; 20,3)

\* En la población de inmunogenicidad por protocolo con resultado negativo de SARS-CoV-2 se incluyó a todos los sujetos que recibieron la dosis prevista de la vacuna del estudio según el calendario, tenían datos de anticuerpos neutralizantes contra Omicron BA.1 antes del refuerzo y el día 29, no tenían desviaciones importantes del protocolo que afectaran a datos clave o críticos, no tenían antecedentes de infección por VIH y no tenían pruebas serológicas o virológicas de infección por SARS-CoV-2 antes de la segunda dosis de refuerzo.

N1 = número de participantes con datos no ausentes en la línea de base antes del refuerzo y 28 días después de la segunda dosis de refuerzo. N = número de participantes que lograron serorrespuesta 28 días después de la dosis de refuerzo.

<sup>a</sup> Para la evaluación *post hoc* de las tasas de serorrespuesta, la línea de base fue antes de la segunda dosis de refuerzo; la serorrespuesta se definió como un cambio de por debajo del LLOQ a igual o por encima de 4 x LLOQ si la línea de base de los participantes antes de la segunda dosis de refuerzo estaba por debajo del LLOQ, o al menos un aumento de 4 veces si la línea de base es igual o superior al LLOQ.

<sup>b</sup> El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

<sup>c</sup> La diferencia de riesgo frecuente y el IC del 97,5 % se calculan utilizando el método estratificado de Miettinen-Nurminen para adaptar por grupo etario (<65, ≥65 años).

#### 14.10 Inmunogenicidad de una dosis única de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes mayores de 6 años con indicios de infección previa por SARS-CoV-2

En la Tabla 34 se muestra una comparación de los títulos de anticuerpos neutralizantes contra un pseudovirus que expresa la proteína original de la espícula del SARS-CoV-2 (D614G) al inicio (antes de la dosis 1), a los 28 días después de la dosis 1 para los participantes con indicios de infección previa por SARS-CoV-2 y a los 28 días después de la dosis 2 para los participantes sin indicios de infección previa por SARS-CoV-2 de estudios clínicos que evalúan una pauta inicial de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 para los siguientes grupos de edad: de 6 a 11 años y de 18 años en adelante. En ambos grupos de edad, los títulos de anticuerpos neutralizantes a los 28 días después de la dosis 1 en los participantes con indicios de infección previa no fueron estadísticamente diferentes de los de los participantes sin indicios de infección previa a los 28 días después de la dosis 2.

**Tabla 34. Títulos medios geométricos de anticuerpos contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (aislado USA\_WA1/2020 con la mutación D614G) 28 días después de la dosis 1 de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes con indicios de infección previa por SARS-CoV-2 y lo de 28 días después de la dosis 2 de la vacuna Spikevax contra el COVID-19 en participantes sin indicios de infección previa por SARS-CoV-2**

	Estudio 4 6 años a 11 años (50 mcg de ARNm)		Estudio 1 ≥18 años (100 mcg de ARNm)	
	Positivo <sup>a</sup>	Negativo <sup>b</sup>	Positivo <sup>a</sup>	Negativo <sup>b</sup>
<b>Estado inicial del SARS-CoV-2</b>				
<b>TMG inicial</b>	(n = 15) 59,4	(n = 318) 9,3	(n = 130) 68,1	(n = 1050) 9,6
<b>Punto temporal</b>	28 días después de la dosis 1	28 días después de la dosis 2	28 días después de la dosis 1	28 días después de la dosis 2
<b>TMG posterior a la vacuna (IC del 95 %)</b>	(n <sup>1</sup> = 15) 2110,0 (845,1; 5268,4)	(n <sup>1</sup> = 321) 1616,5 (1463,1; 1786,1)	(n <sup>1</sup> = 130) 1478,9 (1069,6; 2044,9)	(n <sup>1</sup> = 1053) 1081,1 (1019,8; 1146,1)

Las poblaciones utilizadas para los análisis fueron la subpoblación de inmunogenicidad para el estudio 4 y la subcohorte aleatoria por protocolo para inmunogenicidad (*Per Protocol Random Subcohort for Immunogenicity, PPRSI*) para el estudio 1. La subpoblación de inmunogenicidad para el estudio 4 consistió en participantes aleatorizados que habían recibido al menos una dosis de la intervención del estudio y se incluyeron en la subpoblación seleccionada para el muestreo y las pruebas de inmunogenicidad. La *PPRSI* para el estudio 1 consistió en todos los participantes que se incluyeron en la subcohorte aleatorizada y que habían recibido las dos dosis previstas de la intervención del estudio según lo programado y no tenían desviaciones importantes del protocolo.

N = número de participantes con datos no ausentes tanto en el punto de referencia como en el punto temporal específico posterior a la vacuna.

N<sup>1</sup> = número de participantes con datos no ausentes en el punto temporal correspondiente posterior a la vacuna.

<sup>a</sup> Estado inicial del SARS-CoV-2 positivo: prueba PCR-TR positiva para el SARS-CoV-2 O una prueba serológica positiva basada en el inmunoensayo Elecsys específico para la nucleocápside del SARS-CoV-2 al inicio del estudio.

<sup>b</sup> Estado inicial del SARS-CoV-2 negativo: prueba PCR-TR negativa para el SARS-CoV-2 Y una prueba serológica negativa basada en el inmunoensayo Elecsys específico para la nucleocápside del SARS-CoV-2 al inicio del estudio.

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

### Presentación

Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 contra el COVID-19: viales multidosis con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris.

Caja de 10 viales multidosis

Vial multidosis de 2,5 ml

Tanto las dosis de 0,5 ml como las de 0,25 ml pueden extraerse del mismo vial multidosis. Si solo se extraen dosis de 0,5 ml, cada vial de dosis múltiples contiene 5 dosis. Si solo se extraen dosis de 0,25 ml, cada vial de dosis múltiples contiene 10 dosis.

### Conservación y manejo

Reduzca al mínimo la exposición a la luz ambiental y evite la exposición a la luz solar directa y a la luz ultravioleta.

#### *Almacenamiento en congelador*

- Conservar congelado entre -50 °C y -15 °C.

#### *Conservación después de la descongelación*

- Conservación entre 2 °C y 8 °C :
  - Los viales pueden conservarse refrigerados entre 2 °C y 8 °C hasta 30 días antes del primer uso, siempre que no se supere la fecha de caducidad.
  - Desechar 12 horas después de la primera punción.
- Conservación entre 8 °C y 25 °C:

- Los viales pueden almacenarse entre 8 °C y 25 °C durante un total de 24 horas.
- Desechar 12 horas después de la primera punción.
- El almacenamiento total entre 8 °C y 25 °C no debe superar las 24 horas.

**Una vez descongelado, no volver a congelar.**

Los viales descongelados pueden manipularse en condiciones de luz ambiente.

*Transporte de viales descongelados a 2 °C a 8 °C*

Si el transporte de a -50 °C a -15 °C no es factible, los datos disponibles apoyan el transporte de uno o más viales descongelados durante un máximo de 12 horas a 2 °C a 8 °C cuando se envían utilizando contenedores de transporte que se calificaron para mantener de 2 °C a 8 °C y bajo condiciones rutinarias de transporte por carretera y aire con mínimas sacudidas y vibraciones. Una vez descongelados y transportados de a 2 °C a 8 °C, los viales no deben volver a congelarse y deben conservarse de a 2 °C a 8 °C hasta su uso.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**Fabricado y Acondicionado por:**

- Rovi Pharma Industrial Services S.A., Madrid, España ó
- Catalent Indiana, LLC, IN, Estados Unidos

Para: Moderna Biotech Spain SL.

En Paraguay para: Moderna Switzerland GMBH



**Importado por:**

FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.,  
Aviadores del Chaco N° 3100.  
Teléfono: 614-450

Asunción del Paraguay, Paraguay

D.T. Q.F. Daisy Benítez. Reg. N° 4432.

[www.fapasa.com.py](http://www.fapasa.com.py)