PROYECTO DE PROSPECTO

Spikevax® bivalente
Original / Omicron BA.4/BA.5
elasomerán /davesomerán
Vacuna bivalente de ARNm contra COVID-19
0.1 mg/ml
Uso Intramuscular
Suspensión Inyectable

Venta Bajo Receta **Industria Española/ Estadounidense**

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA
Cada mL de suspensión inyectable contiene 50 µg de elasomerán (Original) y 50 µg de davesomerán (Omicron BA.4/BA.5).
Excipientes: SM-102, colesterol, 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-metoxipolietilenglicol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, clorhidrato de trometamol, ácido acético, acetato sódico trihidrato, sacarosa, agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Vacuna, otras vacunas virales, código ATC: J07BX03

DESCRIPCIÓN
Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 se suministra en forma de suspensión estéril, de color blanco a blanquecino, para inyección intramuscular.

Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 no contiene conservantes.

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

INDICACIONES
Spikevax® bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 está indicada para la inmunización activa con el fin de prevenir la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) en personas de 6 meses de edad o más.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción
El ARNm con nucleósidos modificados de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 está formulado en partículas lipídicas, que permiten la liberación del ARNm con nucleósidos modificados en las células huésped para permitir la expresión del antígeno S del SARS-CoV-2. La vacuna provoca una respuesta inmunitaria al antígeno S, que protege contra COVID-19.

RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DATOS DE RESPALDO

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 se basa en la eficacia de la vacunación primaria y de refuerzo con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, y en la inmunogenicidad de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1).

Eficacia de la serie primaria de dos dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 18 años o más

El estudio 1 es un ensayo clínico en curso de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 18 años de edad o más en los Estados Unidos (NCT04470427). La

aleatorización se estratificó por edad y riesgo para la salud: de 18 a <65 años de edad sin comorbilidades (sin riesgo de progresión a COVID-19 grave), de 18 a <65 años de edad con comorbilidades (en riesgo de progresión a COVID-19 grave) y de 65 años de edad o más con o sin comorbilidades. Se excluyó del estudio a los participantes inmunodeprimidos y a aquellos con antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2. Se incluyó a participantes sin antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2, pero con resultados de laboratorio positivos que indicaban infección al ingresar en el estudio. El estudio permitió la inclusión de participantes con afecciones médicas preexistentes estables, definidas como enfermedades que no requirieron un cambio significativo en la terapia u 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). En total, 30.420 participantes fueron aleatorizados equitativamente para recibir 2 dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 o un placebo de solución salina con 1 mes de diferencia. Se hará un seguimiento de los participantes para determinar la eficacia y seguridad hasta 24 meses después de la segunda dosis.

La población del análisis primario de eficacia (denominado el conjunto según el protocolo) incluyó 28.207 participantes que recibieron dos dosis (0,5 ml en el mes 0 y 1) de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 14.134) o de placebo (n = 14.073), y tenían un estado inicial negativo para SARS-CoV-2. En el conjunto según el protocolo, el 47,4 % eran mujeres, el 19,7 % eran hispanos o latinos; el 79,5 % eran blancos, el 9,7 % eran afroamericanos, el 4,6 % eran asiáticos y el 2,1 % eran de otras razas. La mediana de la edad de los participantes fue de 53 años (intervalo 18-95) y el 25,3 % de los participantes tenían 65 años de edad o más. De los participantes del estudio en el conjunto según el protocolo, el 18,5 % tenía un mayor riesgo de COVID-19 grave debido al menos a 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 COVID-19 y los que recibieron el placebo, no hubo diferencias notables en las características demográficas ni en las afecciones médicas preexistentes

Eficacia contra COVID-19

La COVID-19 se definió en función de los criterios que se detallan a continuación. El participante debe haber experimentado al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre (≥38 °C/≥100,4 °F), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, nuevos trastornos olfativos 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 hisopado nasofaríngeo, un hisopado nasal o muestra de saliva (o muestra respiratoria, si fue hospitalizado) positivo para SARS-CoV-2 mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR). Los casos de COVID-19 fueron validados por un Comité de validación clínica.

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

Tabla 1: Análisis primario de eficacia: COVID-19* en participantes de 18 años de edad o más a partir de 14 días después de la dosis 2 según las evaluaciones del Comité de validación (conjunto según el protocolo)

Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19			Placebo			% de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)†
Participantes (N)	Casos de COVID-19 (n)	Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 años-persona	Participantes (N)	Casos de COVID-19 (n)	Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 años-persona	
14.134	11	3,328	14.073	185	56,510	94,1 (89,3; 96,8)

∗ COVID-19: COVID-19 sintomática que requiere un resultado positivo en la prueba de RT-PCR y al menos dos síntomas sistémicos o un síntoma respiratorio. Casos que comienzan 14 días después de la dosis 2.
† Eficacia de la vacuna (EV) e IC del 95 % del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Los análisis de subgrupos de la eficacia de la vacuna se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Análisis de subgrupos de la eficacia de la vacuna: casos de COVID-19* que comenzaron 14 días después de la dosis 2 según las evaluaciones del Comité de validación (conjunto según el protocolo)

Subgrupo de edad (años)	Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19			Placebo			% de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)†
	Participantes (N)	Casos de COVID-19 (n)	Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 años-persona	Participantes (N)	Casos de COVID-19 (n)	Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 años-persona	
18 a <65	10.551	7	2,875	10.521	156	64,625	95,6 (90,6; 97,9)
≥65	3583	4	4,595	3552	29	33,728	86,4 (61,4; 95,2)

∗ COVID-19: COVID-19 sintomática que requiere un resultado positivo en la prueba de RT-PCR y al menos dos síntomas sistémicos o un síntoma respiratorio. Casos que comienzan 14 días después de la dosis 2.
† Eficacia de la vacuna (EV) e IC del 95 % del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Se definió la COVID-19 grave en función de la COVID-19 confirmada según la definición de caso del criterio de valoración primario de eficacia, más cualquiera de los siguientes: signos clínicos indicativos de enfermedad sistémica grave, frecuencia respiratoria ≥30 por minuto, frecuencia cardíaca ≥125 latidos por minuto, saturación periférica de oxígeno (SpO2) ≤93 % con aire ambiental a nivel del mar o cociente de presión parcial arterial de oxígeno (PaO2)/fracción inspiratoria de oxígeno (FIO2) <300 mmHg; o insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (definido como necesidad de oxígeno de flujo alto, ventilación mecánica o no invasiva, u oxigenación por membrana extracorpórea [OMEC]), evidencia de choque (presión arterial [PA] sistólica <90 mmHg, PA diastólica <60 mmHg o que

requiere 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 del conjunto según el protocolo, que incluyeron casos de COVID-19 confirmados por un comité de validación, no se informaron casos de COVID-19 grave en el grupo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en comparación con 30 casos informados en el grupo de placebo (tasa de incidencia: 9,138 cada 1000 años-persona). Al momento del análisis, se esperaba la validación de un caso con prueba de PCR positiva de COVID-19 grave en un receptor de la vacuna.

Efectividad de la serie primaria de dos dosis en adolescentes de 12 a 17 años edad

El estudio 3 es un ensayo clínico de fase 2/3 aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y efectividad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en adolescentes de 12 a 17 años en los Estados Unidos (NCT04649151). Se excluyó del estudio a participantes con antecedentes conocidos de infección por el SARS-CoV-2. Se aleatorizó a un total de 3732 participantes en una proporción 2:1 para recibir 2 dosis de la vacuna contra COVID-19 o placebo (solución salina) con 1 mes de diferencia. Se seguirá a los participantes por efectividad y seguridad hasta 1 año después de la última dosis.

La efectividad en adolescentes de 12 a 17 años de edad se basó en una comparación de respuestas inmunitarias en este grupo de edad con adultos de 18 a 25 años de edad.

En el estudio 3, se llevó a cabo un análisis de títulos neutralizantes y tasas de serorrespuesta del 50 % 28 días después de la dosis 2 en un subconjunto de adolescentes de 12 a 17 años de edad en el estudio 3 y participantes de 18 a 25 años de edad en el estudio 1 que no tenían evidencia inmunológica o virológica previa de SARS-CoV-2 al inicio. Se demostraron respuestas inmunológicas no inferiores por media geométrica de títulos neutralizantes y tasas de serorrespuesta del 50 % en una comparación de adolescentes de 12 a 17 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad (Tabla 3).

Tabla 3: Resumen del cociente medio geométrico de títulos y tasa de serorrespuesta: comparación de adolescentes de 12 a 17 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad - subconjunto de inmunogenicidad por protocolo

		Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19			
		12 a 17 años n=340	**18 a 25 años n=296**	**12 a 17 años/ 18 a 25 años**	
Ensayo	**Punto temporal**	**MGT (IC del 95 %)***	**MGT (IC del 95 %)***	**MGT, cociente (IC del 95 %)[a]**	**Objetivo de no inferioridad cumplido (Sí/No)[b]**
Ensayo neutralizante SARS-CoV-2 - ID50 (título)[c]	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 %)[d]	**% de serorrespuesta (IC del 95 %)[d]**	**Diferencia en tasa% de serorrespuesta (IC del 95 %)[e]**	
		98,8 (97,0, 99,7)	98,6 (96,6, 99,6)	0,2 (-1,8, 2,4)	

MGT: medias geométricas de los títulos

n: cantidad de sujetos sin datos faltantes en el punto temporal correspondiente.

* Los valores de anticuerpos informados como por debajo del límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan con 0,5 x LIC. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan con el LSC si no se dispone de los valores reales.

[a] Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable grupo (adolescentes en el estudio 3 y adultos jóvenes en el estudio 1) como efecto fijo. Los LS medios, la diferencia de los LS medios y el IC del 95 % resultantes se vuelven a transformar a la escala de presentación original.

[b] Se declara la no inferioridad si la unión inferior del IC bilateral del 95 % para las GMT es mayor que 0,67, con una estimación puntual de >0,8 y la unión inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es mayor que -10 %, con una estimación puntual de >-5 %.

[c] Se determinaron los títulos neutralizantes de la dosis inhibitoria del 50 % (ID50) contra el SARS-CoV-2 con un ensayo de neutralización de virus pseudotipificado espicular para SARS-CoV-2. La cuantificación de los anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 utiliza partículas de lentivirus que expresan la proteína espicular del SARS-CoV-2 en su superficie y contiene un gen marcador de la luciferasa de la luciérnaga (Luc) para mediciones cuantitativas de infección por unidades de luminiscencia relativa (relative luminescence units, RLU). La neutralización se mide como la dilución sérica a la cual se reducen las RLU en un 50 % (ID50) en relación con la RLU media en pocillos de control del virus, pero después de la sustracción de la RLU en pocillos de control celular.

[d] En el protocolo, la serorrespuesta debido a la vacunación específica para el título ID50 de anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus a nivel de sujeto se define como un cambio de por debajo del LIC a igual que, o por encima de, el LIC, o al menos un aumento de 3,3 veces si el inicio es igual a, o superior que, el LIC. Un análisis realizado con una definición de serorrespuesta de un aumento de al menos 4 veces desde el inicio, donde los títulos iniciales <LIC se establecen en el LIC para el análisis, mostró los mismos resultados. El IC del 95 % se calcula con el método de Clopper-Pearson.

[e] La diferencia en el IC del 95 % de la tasa de serorrespuesta se calcula con los límites de confianza (puntaje) de Miettinen-Nurminen.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de eficacia que evaluó los casos confirmados de COVID-19 acumulados hasta la fecha de corte de los datos del 8 de mayo de 2021 en 3181 participantes que recibieron dos dosis (al mes 0 y 1) de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 2139) o placebo (n = 1042) y tenían un estado negativo inicial del SARS-CoV-2 según el conjunto de eficacia por protocolo). En el conjunto de eficacia por protocolo, el 51,5% eran varones, 48,5% eran mujeres, 11,0% eran hispanos o latinos, 84,1% eran blancos, 2,7% afroamericanos, 6,3% asiáticos, 0,5 % indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, 0,9% eran de otras razas y 4,8% eran multirraciales. Entre los participantes que recibieron la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y los que recibieron el placebo, no había diferencias notables en las características demográficas.

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

En la Tabla 4 se presenta la información de adolescentes de 12 a 17 años de edad.

Tabla 4: Análisis de eficacia: COVID-19 en adolescentes de 12 a 17 años de edad a partir de 14 días después de la dosis – conjunto de eficacia por protocolo

	Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 N = 2139		**Placebo** N = 1042		**% de eficacia de la vacuna (IC del 95%)***
	COVID-19 Casos (n)	**Tasa de incidencia de la COVID-19 por 1000 años-persona**	**COVID-19 Casos (n)**	**Tasa de incidencia de la COVID-19 por 1000 años-persona**	
COVID-19 Definición de caso 1[a]	0	0	4	16,525	100,0 (28,9 NE)
COVID-19 Definición de caso 2[b]	1	1,939	7	28,981	93,3 (47,9, 99,9)

NE: no estimable

*****Eficacia de la vacuna definida como 1 - cociente de la tasa de incidencia (vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 frente al placebo). La IC del 95 % del cociente se calcula con el método condicional exacto, dependiendo de la cantidad total de casos, ajustada para años-persona.

[a] Definición de caso de COVID-19 1: el participante debe haber experimentado al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre (≥38 °C / ≥100,4 °F), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, trastorno(s) nuevo(s) del olfato y el 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 haber tenido al menos un hisopado nasofaríngeo, hisopado nasal o muestra de saliva (o respiratoria, si está hospitalizado) con resultado positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR.

[b] Definición de caso de COVID-19 2: presencia de al menos un síntoma de una lista de síntomas de la COVID-19 y un hisopado nasofaríngeo o muestra de saliva con resultado positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR. Los síntomas enumerados fueron fiebre (temperatura >38 °C / ≥100,4 °F), o escalofríos, tos, falta de aire o dificultad para respirar, fatiga, dolor muscular o corporal, dolor de cabeza, pérdida nueva de los sentidos del gusto o del olfato, dolor de garganta, congestión o secreción nasal, náuseas o vómitos o diarrea.

Efectividad de la serie primaria de dos dosis en niños de 6 a 11 años edad

El estudio 4 es un ensayo clínico de fase 2/3 en curso, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y efectividad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en niños de 6 a 11 años en los Estados Unidos y Canadá (NCT04796896). Se excluyó del estudio a participantes con antecedentes conocidos de infección por el SARS-CoV-2 dentro de las 2 semanas de la vacunación del estudio. Se aleatorizó un total de 4016 participantes en una proporción 3:1 para recibir 2 dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 o placebo (solución salina) con 1 mes de diferencia.
Se seguirá a los participantes por ocurrencia de la COVID-19 y seguridad hasta 1 año después de la última dosis.

La efectividad en niños de 6 a 11 años de edad se basa en la comparación de respuestas inmunitarias en
este grupo etario con las de adultos de 18 a 25 años de edad.

En el estudio 4, se llevó a cabo un análisis de títulos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 y tasas de serorrespuesta del 50 % 28 días después de la dosis 2 en un subconjunto de niños de 6 a 11 años de edad en el estudio 4 y participantes de 18 a 25 años de edad en el estudio 1 que no tenían evidencia inmunológica o virológica previa de SAR-CoV-2 al inicio. Se demostraron respuestas inmunológicas no inferiores por media geométrica de títulos neutralizantes y tasas de serorrespuesta del 50 % en una comparación de niños de 6 a 11 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad (Tabla 5).

Tabla 5: Resumen del cociente medio geométrico de títulos y tasa de serorrespuesta: comparación de niños de 6 a 11 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad - subconjunto de inmunogenicidad por protocolo

		Vacuna SPIKEVAX contra COVID-19			
		6 a 11 años n=320	**18 a 25 años n=295**	**6 a 11 años/ 18 a 25 años**	
Ensayo	**Punto temporal**	**MGT (IC del 95 %)***	**MGT (IC del 95 %)***	**MGT, cociente (IC del 95 %)[a]**	**Objetivo de no inferioridad cumplido (Sí/No)[b]**
		1610,2 (1456,6, 1780,0)	1299,9 (1171,2, 1442,7)	1,2 (1,1, 1,4)	

Ensayo neutralizante SARS-CoV-2 - ID50 (título)[c]	28 días después de la dosis 2	**% de serorrespuesta (IC del 95 %)[d]**	**% de serorrespuesta (IC del 95 %)[d]**	**Diferencia en tasa % de serorrespuesta (IC del 95 %)[e]**	S
		99,1 (97,3, 99,8)	99,0 (97,1, 99,8)	0,1 (-1,9, 2,1)	

MGT: medias geométricas de los títulos

* Los valores de anticuerpos informados como por debajo del límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan con 0,5 x LIC. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan con el LSC si no se dispone de los valores reales.

[a] Los niveles de anticuerpos transformados logarítmicamente se analizan con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable grupo (personas en el estudio 4 y adultos jóvenes en el estudio 1) como efecto fijo. Los LS medios, la diferencia de los LS medios y el IC del 95 % resultantes se vuelven a transformar a la escala de presentación original.

[b] Se declara la no inferioridad si la unión inferior del IC bilateral del 95 % para las MGT es mayor que 0,67, con una estimación puntual de >0,8 y la unión inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es mayor que -10 %, con una estimación puntual de >-5 %.

[c] Se determinaron los títulos neutralizantes de la dosis inhibitoria del 50 % (ID50) contra el SARS-CoV-2 con un ensayo de neutralización de virus pseudotipificado espicular para SARS-CoV-2. La cuantificación de los anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 utiliza partículas de lentivirus que expresan la proteína espicular del SARS-CoV-2 en su superficie y contiene un gen marcador de la luciferasa de la luciérnaga (Luc) para mediciones cuantitativas de infección por unidades de luminiscencia relativa (relative luminescence units, RLU). La neutralización se mide como la dilución sérica a la cual se reducen las RLU en un 50 % (ID50) en relación con la RLU media en pocillos de control del virus, pero después de la sustracción de la RLU en pocillos de control celular.

[d] En el protocolo, la serorrespuesta debido a la vacunación específica para el título ID50 de anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus a nivel de sujeto se define como un cambio de por debajo del LIC a igual que, o por encima de, 4 veces el LIC, o al menos un aumento de al menos 4 veces si el valor inicial es igual a, o superior que, el LIC. El IC del 95 % de serorrespuesta se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

[e] La diferencia en el IC del 95 % de la tasa de serorrespuesta se calcula con el método de Miettinen-Nurminen.

En un análisis descriptivo no se pudo determinar la eficacia de la vacuna de manera confiable. Se acumuló una cantidad insuficiente de casos de la COVID-19 en la población según el protocolo a partir de 14 días después de la dosis 2 debido a la apertura del ciego del tratamiento y la vacunación cruzada después de la disponibilidad de una vacuna contra COVID-19 autorizada para este grupo etario.

Eficacia de la pauta inicial de dos dosis de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 la 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 6) y de 2 a 5 años con participantes de 18 a 25 años (Tabla 7), se demostraron respuestas inmunitarias no inferiores, evaluadas mediante concentraciones de anticuerpos neutralizantes en unidades arbitrarias (UA)/ml y tasas de serorrespuesta.

Tabla 6. 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 de Moderna contra la 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 %)[a]**	**Cumple el objetivo de no inferioridad (SÍ/NO)[b]**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 [c]	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 %)[d]**	**% de serorrespuesta** **(IC del 95 %)[d]**	**Diferencia en la tasa de serorrespuesta % (IC del 95 %)[e]**	
		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.

* [a] 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.

[b] 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 %.

[c] 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 incuba 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.

[d] 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.

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

Tabla 7. 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 de Moderna contra la 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 %)[a]**	**Cumple el objetivo de no inferioridad (SÍ/NO)[b]**
Ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 [c]	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 %)[d]	**% de serorrespuesta (IC del 95 %)[d]**	**Diferencia en la tasa de serorrespuesta % (IC del 95 %)[e]**	
		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.

[a] 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.

[b] 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 %.

[c] 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 incuba 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.

[d] 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.

[e] 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 8 y la Tabla 9, respectivamente.

Tabla 8. 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 de Moderna contra la COVID-19 N = 1511		**Placebo** N = 513		**% de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)***
	Casos (n)	**Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 pacientes-año**	**Casos (n)**	**Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 pacientes-año**	
Casos de COVID-19: definición 1[a]	37	99,981	18	146,042	31,5 (-27,7; 62,0)
Casos de COVID-19: definición 2[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 SPIKEVAX contra la 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 de Moderna contra la 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.

[a] El participante debe haber experimentado al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre (≥38 °C/ ≥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.

[b] 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/≥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 9. 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 de Moderna contra la COVID-19 N = 2594		**Placebo** N = 858		**% de eficacia de la vacuna (IC del 95 %)***
	Casos (n)	**Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 pacientes-año**	**Casos (n)**	**Tasa de incidencia de la COVID-19 cada 1000 pacientes-año**	
Casos de COVID-19: definición 1[a]	71	103,761	43	193,528	46,4 (19,8; 63,8)
Casos de COVID-19: definición 2[b]	119	175,023	61	276,980	36,8 (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 SPIKEVAX contra la 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 de Moderna contra la 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.

[a] El participante debe haber experimentado, al menos, dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre (≥38 °C/≥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.

[b] 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/≥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.

Inmunogenicidad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada como primera dosis de refuerzo después de una serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 18 años o más

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra 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 una cepa aislada USA_WA1/2020 que portaba la mutación D614G. Los análisis de inmunogenicidad compararon la ID50 después de la dosis de refuerzo con la ID50 después de la serie primaria.

En una fase abierta del estudio 2, participantes de 18 años de edad o más recibieron una sola dosis de refuerzo (0,25 ml) al menos 6 meses después de completar la serie primaria (dos dosis de 0,5 ml con 1 mes de diferencia). La población del análisis primario de inmunogenicidad incluyó a 149 participantes con dosis de refuerzo en el estudio 2 (incluida una persona que solo había recibido una dosis única de la serie primaria) y un subgrupo aleatorio de 1055 participantes del estudio 1 que recibieron dos dosis (0,5 ml con 1 mes de diferencia) de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. Los participantes del estudio 1 y 2 incluidos en la población del análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección por SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la serie primaria ni antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes evaluados para determinar la inmunogenicidad, el 60,4 % eran

mujeres, el 6,7 % eran hispanos o latinos; el 95,3 % eran blancos, el 3,4 % eran negros o afroamericanos, el 0,7 % eran asiáticos y el 0,7 % eran indios americanos o nativos de Alaska; el 9,4 % eran obesos (índice de masa corporal ≥30 kg/m^2). La mediana de la edad de los participantes del estudio 2 fue de 56 años (intervalo 18-82) y el 24,8 % de los participantes tenían 65 años de edad o más. Los participantes del estudio 2 incluidos en la población del análisis primario de inmunogenicidad no tenían afecciones médicas preexistentes que los pondrían en riesgo de padecer COVID-19 grave. Los participantes del estudio 1 incluidos en la población del análisis primario de inmunogenicidad eran una muestra aleatoria estratificada que reflejaba la población general del análisis primario de eficacia con respecto a las características demográficas y las afecciones médicas preexistentes con un mayor porcentaje de personas de ≥65 años de edad (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 de medias geométricas de los títulos (MGT) de la ID50 y de la diferencia en las tasas de respuesta serológica. El análisis del cociente de MGT de la ID50 después de la dosis de refuerzo, en comparación con la serie primaria, cumplió con los criterios de extrapolación inmunológica para una respuesta de refuerzo. La respuesta serológica de un participante se definió como lograr un aumento ≥4 veces en la ID50 desde el inicio (antes de la dosis de refuerzo en el estudio 2 y antes de la primera dosis de la serie primaria en el estudio 1).

El límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia en las tasas de respuesta serológica entre el estudio 1 y el estudio 2 fue del -16,7 %, lo cual no cumplió con el criterio de extrapolación inmunológica para una respuesta de refuerzo (límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia porcentual de ≥-10 %). Estos análisis se resumen en la Tabla 10 y la Tabla 11.

Tabla 10: Medias geométricas de los títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa aislada USA_WA1/2020 que porta la mutación D614G) 28 días después de una dosis de refuerzo en el estudio 2 frente a 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1; participantes ≥18 años de edad, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

Estudio 2 Dosis de refuerzo NError! Reference source not found. = 149 MGTError! Reference source not found. (IC del 95 %)	Estudio 1 Serie primaria NError! Reference source not found. = 1053 MGTError! Reference source not found. (IC del 95 %)	Cociente de MGT (estudio 2/estudio 1)	Cumplió con los criterios de éxitoError! Reference source not found.
1802 (1548, 2099)	1027 (968, 1089)	1,8 (1,5; 2,1)	Límite inferior del IC del 95 % Criterio ≥0,67: Sí Estimación puntual Criterio ≥1,0: Sí

∗ El conjunto de inmunogenicidad según el protocolo incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad tanto al inicio (o el día 1 del estudio 2 para el estudio 2) como después de la vacunación, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio (o el día 1 del estudio 2 para el estudio 2), que no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria, y que tuvieron una evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (día 29 para el estudio 2 y día 57 para el estudio 1).

[a] Cantidad de sujetos sin datos faltantes en el punto temporal correspondiente.

[b] Dada la falta de aleatorización en el estudio 2, el plan de análisis estadístico especificó previamente un modelo de análisis de covarianza para calcular la media geométrica de los títulos que se ajustara a las diferencias en los grupos etarios (<65 años, ≥65 años).

[c] Se declara la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para el CMG es >0,67 y la estimación puntual del cociente de la MGMC es ≥1,0.

Nota: Los valores de anticuerpos < que el límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan por 0,5 × LIC. Los valores > que el límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan por el LSC si los valores reales no están disponibles.
MGMC = media geométrica de mínimos cuadrados

CMG = cociente de medias geométricas

Tabla 11: Tasas de respuesta serológica contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa aislada USA_WA1/2020 que porta la mutación D614G) 28 días después de una dosis de refuerzo en el estudio 2 y 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1; participantes ≥18 años de edad, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

Estudio 2 Respuesta serológica del refuerzoError! Reference source not found. NError! Reference source not found. = 149 n (%) (IC del 95 %)Error! Reference source not found.	Estudio 1 Respuesta serológica de la serie primariaError! Reference source not found. NError! Reference source not found. = 1050 n (%) (IC del 95 %)Error! Reference source not found.	Diferencia en la tasa de respuesta serológica (estudio 2-estudio 1) % (IC del 95 %)Error! Reference source not found.	Cumplió con los criterios de éxitoError! Reference source not found.
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 % Criterio ≥-10 %: No

* El conjunto de inmunogenicidad según el protocolo incluyó a todos los sujetos que tenían muestras de inmunogenicidad tanto al inicio (o el día 1 del estudio 2 para el estudio 2) como después de la vacunación, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio (o el día 1 del estudio 2 para el estudio 2), que no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria, y que tuvieron una evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (día 29 para el estudio 2 y día 57 para el estudio 1).

[a] La respuesta serológica se define como un aumento ≥4 veces de los títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) contra un pseudovirus desde el inicio (antes de la dosis de refuerzo en el estudio 2 y antes de la dosis 1 en el estudio 1), donde los títulos iniciales <LIC se establecen en LIC para el análisis.

[b] Cantidad de sujetos sin datos faltantes tanto en el punto temporal del inicio como en el punto temporal de interés posterior al inicio.

[c] El IC del 95 % se calcula con el método de Clopper-Pearson.

[d] El IC del 95 % se calcula con los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntaje).

[e] Se declara la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia porcentual es >-10 %.

Los participantes del estudio 2 que cumplieron con el aumento ≥4 veces en el título posterior a la dosis de refuerzo (87,9 %) tuvieron una MGT inicial más baja de 109 (intervalo de títulos individuales: 9, 4393), mientras que los participantes del estudio 2 que no lograron el aumento ≥4 veces en los títulos posteriores al refuerzo tuvieron una MGT inicial más alta de 492 (intervalo de títulos individuales: 162, 2239).

Un análisis descriptivo adicional evaluó las tasas de respuesta serológica mediante los títulos de anticuerpos neutralizantes iniciales antes de la dosis 1 de la serie primaria. Como se muestra en la Tabla 12 a continuación, la tasa de respuesta serológica de la dosis de refuerzo, con respuesta serológica definida como un aumento de al menos 4 veces en relación con el título antes de la dosis 1, fue del 100 %. La diferencia en las tasas de respuesta serológica en este análisis a posteriori fue del 1,6 % (IC del 95 %: -0,9; 2,6).

Tabla 12: Análisis de las tasas de respuesta serológica contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa aislada USA_WA1/2020 que porta la mutación D614G) 28 días después de una dosis de refuerzo en el estudio 2 y 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1; participantes ≥18 años de edad, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

Estudio 2 Respuesta serológica del refuerzoError! Reference source not found. NError! Reference source not found. = 148 n (%) (IC del 95 %)Error! Reference source not found.	Estudio 1 Respuesta serológica de la serie primariaError! Reference source not found. NError! Reference source not found. = 1050 n (%) (IC del 95 %)Error! Reference source not found.	Diferencia en la tasa de respuesta serológica (después del refuerzo-después de la serie primaria) % (IC del 95 %)Error! Reference source not found.
148 (100) (97,5; 100)	1033 (98,4) (97,4; 99,1)	1,6 (-0,9; 2,6)

∗ El conjunto de inmunogenicidad según el protocolo incluyó a todos los sujetos sin datos faltantes 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 serie primaria en el 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 del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria; y que tuvieron una evaluación de inmunogenicidad posterior a la inyección en el punto temporal de interés primario.

[a] La respuesta serológica se define como un aumento ≥4 veces de los títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) contra un pseudovirus desde antes de la dosis 1, donde los títulos iniciales <LIC se establecen en LIC para el análisis.

[b] Cantidad de sujetos sin datos faltantes al inicio (antes de la dosis 1) y 28 días después del refuerzo en el estudio 2.

[c] Cantidad de sujetos sin datos faltantes al inicio (antes de la dosis 1) y 28 días después de la dosis 2 en la serie primaria en el estudio 1.

[d] El IC del 95 % se calcula con el método de Clopper-Pearson.

[e] El IC del 95 % se calcula con los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntaje).

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 tras la serie primaria de dicha vacuna en participantes de 12 a 17 años de edad

La efectividad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes de 12 a 17 años de edad se basó en la comparación de las respuestas inmunitarias, evaluadas por la concentración de anticuerpos neutralizantes contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 de un aislado de USA_WA1/2020 con la mutación D614G, tras la dosis de refuerzo en este grupo etario que siguió a la serie primaria en adultos de 18 a 25 años de edad.

En una fase abierta del estudio 3, participantes de 12 a 17 años de edad recibieron una única dosis de refuerzo al menos 5 meses después de completar la serie primaria (dos dosis con un mes de diferencia entre ellas). La población del análisis de inmunogenicidad primaria incluyó a 257 participantes con la dosis de refuerzo en el estudio 3 y un subconjunto aleatorio de 295 participantes de 18 a 25 años del estudio 1 que recibieron dos dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 con 1 mes de diferencia entre ellas, Los participantes de los estudios 1 y 3 incluidos en la población de análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección por el SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la serie primaria y antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes de 12 a 17 años de edad evaluados para inmunogenicidad, el 51,0% eran varones, 49,0% eran mujeres, 12,5% eran hispanos o latinos, 87,5% eran blancos, 1,6% negros o afroamericanos, 3,5% asiáticos, 0,0% indios americanos o nativos de Alaska, 0,0% eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, 1,2% eran de otras razas y 5,8% eran multirraciales.

El análisis de inmunogenicidad primario del 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 serie primaria en el estudio 1 cumplió con los criterios predefinidos de éxito de extrapolación inmunológica. La serorrespuesta para un participante se definió como el logro de un aumento de 4 veces en la concentración de anticuerpos neutralizantes desde el inicio (antes de la primera dosis de la serie primaria en el estudio 1 y el estudio 3). Estos análisis se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: Comparación de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 (aislado USA_WA1/2020 con la mutación D614G) 28 días después de la dosis de refuerzo en el estudio 3 (participantes de 12 a 17 años de edad) frente a 28 días después de completar la

serie primaria en el estudio 1 (participantes de 18 a 25 años de edad) - subconjuntos de inmunogenicidad por protocolo

Estudio 3* Dosis de refuerzo Nª=257 CMG (IC del 95 %)	**Estudio 1† Serie primaria Nª=294 CMG (IC del 95 %)***	**CMG, (estudio 3/estudio 1)**	**Cumplió con los criterios de éxito**
7172 (6610, 7781)	1400 (1273, 1541)	5,1 (4,5, 5,8)	SÍ[b]
Estudio 3 Dosis de refuerzo Serorrespuesta[c] N=257 n/N1 (%) (IC del 95 %)[d]	**Estudio 1 Serie primaria Serorrespuesta[c] N=294 n/N1 (%) (IC del 95 %)[d]**	**Diferencia en la tasa de serorrespuesta (estudio 3 - estudio 1) % (IC del 95 %)[e]**	**Cumplió con el criterio de éxito**
257/257 (100) (98,6, 100)	292/294 (99,3) (97,6, 99,9)	0,7 (-0,8, 2,4)	SÍ[f]

* El subconjunto de inmunogenicidad por protocolo - SARS-CoV-2 negativo antes del refuerzo para el estudio 3 incluyó a todos los sujetos con muestras de inmunogenicidad antes y después del refuerzo, que no tenían infección por el SARS-CoV-2 antes del refuerzo, no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria y tenían evaluación de inmunogenicidad después del refuerzo en el punto temporal de interés primario (28 días después de la dosis de refuerzo).

†* El subconjunto de inmunogenicidad por protocolo para el estudio 1 incluyó a todos los sujetos con muestras de inmunogenicidad al inicio (antes de la vacunación) y después de la vacunación, que no tenían infección por el SARS-CoV-2 al inicio, no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria y tenían evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (28 días después de la dosis 2).

[a] Cantidad de sujetos sin datos faltantes en el punto temporal correspondiente.

[b] Se declara el éxito de la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para el CMG es ≥0,667 y la estimación puntual del CMG es ≥0,8.

[c] La serorrespuesta se define como un aumento de 4 veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus desde el inicio (antes de la dosis 1 de la serie primaria en el estudio 3 y el estudio 1), donde se establece la concentración inicial <LIC a LIC para el análisis. N1: cantidad de participantes sin datos faltantes en el inicio 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: cantidad de participantes que lograron una serorrespuesta a los 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 3 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

[d] El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

[e] El IC del 95 % se calcula con los límites de confianza (puntaje) de Miettinen-Nurminen.

[f] Se declara el éxito de la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia del porcentaje es ≥ -10 %.

Nota: Los valores de anticuerpos < límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan con 0,5 x LIC. Los valores > límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan con el LSC si no se dispone de los valores reales.

Un análisis descriptivo evaluó las tasas de serorrespuesta con la concentración de anticuerpos neutralizantes antes del refuerzo. La tasa de serorrespuesta con la dosis de refuerzo, con la serorrespuesta definida como al menos un aumento de 4 veces en relación con la concentración antes del refuerzo fue del 96,5 %. La diferencia en las tasas de serorrespuesta en este análisis a posteriori fue de -2,8 % (IC del 95 % -5,9, -0,6).

Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 tras la serie primaria de dicha vacuna en participantes de 6 a 11 años de edad

La efectividad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en participantes

de 6 a 11 años de edad se basó en la comparación de las respuestas inmunitarias, evaluadas por la concentración de anticuerpos neutralizantes contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 de un aislado de USA_WA1/2020 con la mutación D614G, tras la dosis de refuerzo en este grupo etario que siguió a la serie primaria en adultos de 18 a 25 años de edad.

En la fase abierta del estudio 4, participantes de 6 a 11 años de edad recibieron una única dosis de refuerzo al menos 6 meses después de completar la serie primaria (dos dosis con un mes de diferencia entre ellas). La población del análisis de inmunogenicidad primaria incluyó a 95 participantes con la dosis de refuerzo en el estudio 4 y un subconjunto aleatorio de 295 participantes de 18 a 25 años del estudio 1 que recibieron dos dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 con 1 mes de diferencia entre ellas. Los participantes del estudio 1 y 4 incluidos en la población de análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección por el SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la serie primaria y antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes de 6 a 11 años evaluados para inmunogenicidad, el 48,4 % eran varones, 51,6 % eran mujeres, 15,8 % eran hispanos o latinos; 76,8 % blancos; 5,3 % negros o afroamericanos; 5,3 % asiáticos; 1,1 % indios americanos o nativos de Alaska, 1,1 % nativos de Hawái o isleños del Pacífico, 0,0 % eran de otras razas y 7,4 % eran multirraciales.

El análisis de inmunogenicidad primario del 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 serie primaria en el estudio 1 cumplió con los criterios predefinidos de éxito de la extrapolación inmunológica. La serorrespuesta para un participante se definió como el logro de un aumento de 4 veces en la concentración de anticuerpos neutralizantes desde el inicio (antes de la primera dosis de la serie primaria en el estudio 4 y el estudio 1). Estos análisis se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14: Comparación de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 (aislado USA_WA1/2020 con la mutación D614G) 28 días después de la dosis de refuerzo en el estudio 4 (participantes de 6 a 11 años de edad) frente a 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1 (participantes de 18 a 25 años de edad) - subconjuntos de inmunogenicidad por protocolo

Estudio 4* Dosis de refuerzo N[a]=95 CMG (IC del 95 %)*	**Estudio 1† Serie primaria N[a]=294 CMG (IC del 95 %)***	**CMG,(estudio 4/estudio 1)**	**Cumplió con el criterio de éxito**
5848 (5000, 6839)	1400 (1281, 1531)	4,2 (3,5, 5,0)	Sí[b]
Estudio 4 Dosis de refuerzo Serorrespuesta[c] N=95 n/N1 (%) (IC del 95 %)[d]	**Estudio 1 Serie primaria[c] N=294 n/N1 (%) (IC del 95 %)[d]**	**Diferencia en la tasa de serorrespuesta (estudio 4 - estudio 1) % (IC del 95 %)[e]**	**Cumplió con el criterio de éxito**
88/88 (100) (95,9, 100)	292/294 (99,3) (97,6, 99,9)	0,7 (-3,5, 2,4)	Sí[f]

* El subconjunto de inmunogenicidad por protocolo - SARS-CoV-2 negativo antes del refuerzo para el estudio 4 incluyó a todos los sujetos con muestras de inmunogenicidad antes y después del refuerzo, que no tenían infección por el SARS-CoV-2 antes del refuerzo, no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria y tenían evaluación de inmunogenicidad después del refuerzo en el punto temporal de interés primario (28 días después de la dosis de refuerzo).

†* El subconjunto de inmunogenicidad por protocolo para el estudio 1 incluyó a todos los sujetos con muestras de

inmunogenicidad al inicio (antes de la vacunación) y después de la vacunación, que no tenían infección por el SARS-CoV-2 al inicio, no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria y tenían evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (28 días después de la dosis 2).

[a] Cantidad de sujetos sin datos faltantes en el punto temporal correspondiente.

[b] Se declara el éxito de la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para el CMG es ≥0,667.

[c] La serorrespuesta se define como un aumento de 4 veces de la concentración de anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus desde el inicio (antes de la dosis 1 de la serie primaria en el estudio 4 y el estudio 1), donde se establece la concentración inicial <LIC a LIC para el análisis. N1: cantidad de participantes sin datos faltantes en el inicio 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: cantidad de participantes que lograron una serorrespuesta a los 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 4 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

[d] El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

[e] El IC del 95 % se calcula con los límites de confianza (puntaje) de Miettinen-Nurminen.

[f] Se declara el éxito de la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia del porcentaje es ≥ -10 %.

Nota: Los valores de anticuerpos < límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan con 0,5 x LIC. Los valores > límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan con el LSC si no se dispone de los valores reales.

Un análisis descriptivo evaluó las tasas de serorrespuesta con la concentración de anticuerpos neutralizantes antes del refuerzo. La tasa de serorrespuesta con la dosis de refuerzo, con la serorrespuesta definida como al menos un aumento de 4 veces en relación con la concentración antes del refuerzo, fue del 92,6%. La diferencia en las tasas de serorrespuesta en este análisis a posteriori fue de -6,7% (IC del 95 % -13,8, -2,7).

Inmunogenicidad de la dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 después de la pauta inicial de SPIKEVAX contra la COVID-19 en participantes de 17 meses a 5 años

La eficacia de una dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 (10 mcg de ARNm) al menos 6 meses después de completar una pauta inicial de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 ≥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 15.

Tabla 15. 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

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

* 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).

[a] Número de sujetos con datos no ausentes en el punto temporal correspondiente.

[b] Se declara el éxito del inmunobridamiento si el límite inferior del IC del 95 % de 2 lados para el cociente de CMG es ≥0,667.

[c] La serorrespuesta es el aumento ≥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.

[d] El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

[e] El IC del 95 % se calcula utilizando los límites de confianza de Miettinen-Nurminen (puntuación).

[f] Se declara el éxito del inmunobridamiento si el límite inferior del IC del 95 % de 2 lados para la diferencia porcentual es ≥−10 %.

Nota: los valores de anticuerpos < el límite inferior de cuantificación (LLOQ) se sustituyen por 0,5 × 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).

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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 ≥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 SPIKEVAX contra la 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 de Moderna contra la COVID-19) >-10 %. La tabla 16 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 ≥4 veces en la ID50 desde antes del segundo refuerzo) tanto frente a la cepa Original como frente a Omicron BA.1 (Tabla 17).

Tabla 16. 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 de Moderna contra la 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[a] (IC del 95 %)	Vacuna de Moderna contra la COVID-19 N = 260 TMG[a] (IC del 95 %)	Cociente de TMG[a] (Vacuna bivalente [Original and Omicron Ba.1]/vacuna de Moderna contra la COVID-19) (IC del 97,5 %)	Cumple los criterios de éxito
Omicron BA.1	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[b]
SARS-CoV-2 original (D614G)	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[c]

* 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.

[a] 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.

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

[c] 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 × LLOQ. Los valores > el límite superior de cuantificación (ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si no se dispone de los valores reales.

Tabla 17. 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 de Moderna contra la 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)[a] N = 334 n/N1 (%) (IC del 95 %)[b]	Serorrespuesta de SPIKEVAX contra la COVID-19[a] N = 260 n/N1 (%) (IC del 95 %)[b]	Diferencia en la tasa de serorrespuesta (vacuna bivalente [Original y Omicron BA.1]-vacuna de Moderna contra la COVID-19) % (IC del 97,5 %)[c]
Omicron BA.1	250/334 (74,9) (69,8; 79,4)	138/260 (53,1) (46,8; 59,3)	21,6 (12,9; 30,3)
SARS-CoV-2 original (D614G)	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.

[a] 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.

[b] El IC del 95 % se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.

[c] 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).

Inmunogenicidad de una dosis única de SPIKEVAX contra la COVID-19 en participantes de 6 años de edad y mayores con indicios de infección previa por SARS-CoV-2

En la Tabla 18 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 SPIKEVAX contra la 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 18. 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 en participantes con indicios de infección previa por SARS-CoV-2 y lo de 28 días después de la dosis 2 de SPIKEVAX contra la 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)**	
Estado inicial del SARS-CoV-2	Positivo[a]	Negativo[b]	Positivo[a]	Negativo[b]
TMG inicial	(n = 15) 59,4	(n = 318) 9,3	(n = 130) 68,1	(n = 1050) 9,6
Punto temporal	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
TMG posterior a la vacuna (IC del 95 %)	(n^1 = 15) 2110,0 (845,1; 5268,4)	(n^1 = 321) 1616,5 (1463,1; 1786,1)	(n^1 = 130) 1478,9 (1069,6; 2044,9)	(n^1 = 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^1 = número de participantes con datos no ausentes en el punto temporal correspondiente posterior a la vacuna.

[a] 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.

[b] 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Solo para inyección intramuscular.

Preparación para la administración

- Los viales de dosis múltiples de la vacuna SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 contienen 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 de edad.
- Descongelar cada vial antes de su uso siguiendo las instrucciones que se detallan a continuación.

Instrucciones de descongelación

Descongelación en refrigerador	Descongelación a temperatura ambiente
Descongelar a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante 2 horas. Dejar reposar cada vial a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la administración.	Alternativamente, descongelar a una temperatura de entre 15 °C y 25 °C durante 45 minutos.

- Después de descongelar, no volver a congelar.
- Girar suavemente el vial después de descongelarlo y entre cada extracción. **No agitar.** No diluir la vacuna.
- Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas y cambio de color antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.
- SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 es una suspensión de color blanco a blanquecino. Puede contener partículas blancas o translúcidas relacionadas con el fármaco. No administrar si la vacuna tiene otro color o contiene otras partículas.
- Para los viales de dosis múltiples, 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 contiene 5 dosis. Si solo se extraen dosis de 0,5 ml, cada vial multidosis 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.
- Después de haber retirado la primera dosis, el vial debe mantenerse a una temperatura de entre 2 °C y 25 °C. Anotar la fecha y hora del primer uso en la etiqueta del vial. Desechar el vial después de 12 horas. No volver a congelar.

Administración

Administrar la vacuna por vía intramuscular.

Dosificación y calendario

Personas a partir de 6 meses <u>no vacunadas previamente</u> con ninguna vacuna contra la COVID-19

Edad	Régimen de dosificación, dosis y pauta posológica
6 meses a 5 años	2 dosis de 0,25 ml cada una Dosis 1: mes 0 Dosis 2: mes 1
6 a 11 años	Dosis única de 0,25 ml
12 a 64 años	Dosis única de 0,5 ml
≥65 años	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 la COVID-19 autorizada

Personas de 6 años o mayores <u>vacunadas previamente</u> con 1 o más dosis de cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19[1]

Edad	Régimen de dosificación, dosis y pauta
6 a 11 años	Dosis única de 0,25 ml ≥2 meses después de la vacuna monovalente contra la COVID-19
12 a 64 años	Dosis única de 0,5 ml ≥2 meses después de la vacuna monovalente contra la COVID-19
≥65 años	Dosis única de 0,5 ml ≥2 meses después de la vacuna monovalente contra la COVID-19 Se puede administrar una dosis adicional de 0,5 ml ≥4 meses después de la primera dosis de una vacuna bivalente contra la COVID-19 autorizada

<u>Personas con ciertos tipos de inmunodepresión</u>

[1] Monovalente hace referencia a cualquier vacuna contra la COVID-19 que contenga o codifique la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 original.

Los personas de 6 meses a 5 años con ciertos tipos de inmunodepresión[2] que hayan recibido dos dosis de 0,25 ml (vacuna de Moderna contra la COVID-19 o vacuna bivalente de Moderna contra la COVID-19) pueden administrarse una dosis adicional de 0,25 ml de la vacuna bivalente de Moderna contra la COVID-19 (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 la vacuna bivalente de Moderna contra la COVID-193 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[2] pueden administrarse una dosis única adicional adecuada para la edad de la vacuna bivalente de Moderna contra la COVID-19 al menos 2 meses después de la dosis inicial de la vacuna bivalente contra la COVID-19; pueden administrarse dosis adicionales adecuadas para la edad de la vacuna bivalente de Moderna contra la COVID-19 a criterio del profesional de la salud, quien ha de tener en cuenta las circunstancias clínicas de la persona.

CONTRAINDICACIONES

No administrar SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 a personas con antecedentes conocidos de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a algún componente de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 [consultar Descripción].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Manejo de las reacciones alérgicas agudas

Se debe disponer inmediatamente de tratamiento médico adecuado para manejar las reacciones alérgicas inmediatas en caso de que se produzca una reacción anafiláctica aguda tras la administración de SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5.

Monitorear a los receptores de la vacuna SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 para detectar reacciones adversas inmediatas.

Miocarditis y pericarditis

Los datos de seguridad posteriores a la comercialización de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 son relevantes para la vacuna SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5, ya que estas vacunas se fabrican mediante el mismo proceso.

Los datos posteriores a la comercialización con las vacunas monovalentes de ARNm contra COVID-19 autorizadas o aprobadas demuestran un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis, particularmente dentro de la primera semana después de recibir la segunda dosis de la serie primaria o la primera dosis de refuerzo, y la mayoría de las dosis de refuerzo probablemente se administren al menos 5 meses después de completar la vacunación primaria. Para la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, el riesgo observado es más alto en hombres de 18 a 24 años de edad. Aunque algunos casos requirieron cuidados intensivos, los datos disponibles del seguimiento a corto plazo sugieren que, en la mayoría de las personas, los síntomas se han resuelto con un manejo conservador. Aún no hay información disponible sobre posibles secuelas a largo plazo.

Síncope

[2] 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.

Puede producirse síncope (desmayo) asociado con la administración de vacunas inyectables. Se deben implementar procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Inmunocompetencia alterada

Las personas inmunodeprimidas, incluidas las personas que reciben terapia con inmunosupresores, pueden tener una disminución de la respuesta a la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

Es posible que la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 no proteja a todos los receptores de la vacuna.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No hay datos para evaluar la administración concomitante de la vacuna SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 con otras vacunas.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgos

Todos los embarazos conllevan un riesgo de malformación congénita, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. Los datos disponibles sobre la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 administrada a mujeres embarazadas son insuficientes como para informar riesgos asociados con la vacuna en el embarazo. No se dispone de datos sobre la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 administrada a mujeres embarazadas.

En un estudio de toxicidad durante el desarrollo, 0,2 ml de una formulación de la vacuna, que contenía la misma cantidad de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados (100 mcg) y otros ingredientes incluidos en una sola dosis de la serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 para personas de 12 años de edad o más, se administraron a ratas hembra por vía intramuscular en cuatro ocasiones: 28 y 14 días antes del apareamiento, y en los días 1 y 13 de gestación. En el estudio, no se informaron efectos adversos relacionados con la vacuna en la fertilidad de las hembras, el desarrollo fetal ni el desarrollo posnatal.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles para evaluar los efectos de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 en bebés lactantes ni en la producción/excreción de leche materna.

Uso pediátrico

SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 está autorizada para usar en personas de 6 a 17 años edad. Esta autorización se basa en la seguridad de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 en personas a partir de los 6 meses de edad y los datos de seguridad e inmunogenicidad con la vacuna bivalente (Original y ómicron BA.1) en adultos.

SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 no está autorizada para su uso en personas menores de 6 meses de edad.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 y la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) incluyeron a participantes de 65 años de edad o más, y sus datos contribuyen a la evaluación general de la seguridad y la eficacia de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 *[consultar Resumen de seguridad general y Resultados de ensayos clínicos y datos de respaldo)].* Se informaron algunas reacciones adversas locales y sistémicas en una proporción más baja en participantes de 65 años de edad o más que en participantes de 18 a 64 años de edad *[consultar el Resumen de seguridad general].*

En un estudio clínico de fase 3 en curso (estudio 1) de la dosificación de la serie primaria de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, el 24,8 % (n = 7520) de los participantes tenía 65 años de edad o más y el 4,6 % (n = 1399) de los participantes tenía 75 años de edad o más.

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

En un estudio clínico de fase 2 (estudio 2) de una sola dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, el 22,2 % (n = 38) de los participantes tenía 65 años de edad o más.

Uso en personas inmunodeprimidas

La seguridad y eficacia de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 la COVID-19. Además, quienes que mantengan contacto íntimo con las personas inmunodeprimidas deben vacunarse según su estado de salud.

REACCIONES ADVERSAS

RESUMEN DE SEGURIDAD GENERAL

Los proveedores de vacunación deben notificar los eventos adversos de vacunas todos los errores de administración de la vacuna, todos los eventos adversos graves, los casos de miocarditis, los casos de pericarditis, los casos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en adultos y niños y los casos de hospitalización o muerte por COVID-19 después de la administración de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19.

La seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 se basa en:

- los datos de seguridad de un estudio clínico en el que se evaluó una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX bivalente contra COVID-19 (original y ómicron BA.1).

- los datos de seguridad de ensayos clínicos en los que se evaluó la vacunación primaria y de refuerzo con la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19;[4] y
  los datos de seguridad posteriores a la comercialización de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19.

Experiencia en ensayos clínicos

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

En cinco ensayos clínicos (NCT04283461, NCT04405076, NCT04470427, NCT04649151, NCT04796896), aproximadamente 40.000 participantes de 6 meses de edad o más recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. En un ensayo clínico (NCT04927065), aproximadamente 400 participantes de 18 años de edad o más recibieron una dosis de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1).

El estudio 1 (NCT04470427) es un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos y que incluyó 30.346 participantes de 18 años de edad o más que recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 15.184) o placebo (n = 15.162).

El estudio 2 (NCT04405076) es un estudio de fase 2, aleatorizado, ciego para el observador, controlado con placebo, de confirmación de dosis, que incluyó una fase abierta con 171 participantes de 18 años de edad o más que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 6 meses (intervalo de 5,8 a 8,5 meses) después de recibir la segunda dosis de la serie primaria. 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, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos, que incluyó 3726 participantes de 12 a 17 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 2486) o placebo (n = 1240). El ensayo pasó a ser un estudio abierto en el cual 1364 participantes de 12 a 17 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 al menos 5 meses después de la segunda dosis de la serie primaria. El estudio 4 (NCT04796896) es un ensayo clínico de fase 2/3 de múltiples partes. El estudio incluye un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos y Canadá, con 10.390 participantes de 6 meses a 11 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 (n = 7799) o placebo (n = 2591). El protocolo del ensayo se enmendó para incluir una fase de dosis de refuerzo abierta que incluyó a 1294 participantes de 6 a 11 años de edad que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 al menos 6 meses después de la segunda dosis de la serie primaria. El estudio 5 (NCT04927065) es un estudio abierto de fase 2/3 en el que 437 participantes de 18 años de edad o más, que habían recibido una serie primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19, recibieron una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) al menos 3 meses después de la primera dosis de refuerzo.

Vacuna de Moderna contra la COVID-19 para administración como pauta inicial de dos dosis

<u>Participantes de 18 años y mayores</u>

La seguridad de la vacuna SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 (100 mcg de ARNm; n = 15.184) o placebo (n = 15.162) (estudio 1, NCT04470427). Luego de emitirse la autorización de uso

[4] La vacuna SPIKEVAX contra COVID-19 es una vacuna monovalente que codifica la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 original únicamente.

de emergencia (18 de diciembre de 2020) para SPIKEVAX contra la COVID-19, se desenmascaró a los participantes de forma escalonada durante un período de meses para ofrecer a los participantes con placebo SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 y los que recibieron placebo.

Reacciones adversas declaradas a solicitud

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 SPIKEVAX contra la 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 19 y la Tabla 20, respectivamente.

Tabla 19. 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 de Moderna contra la COVID-19		**Placebo[a]**	
	Dosis 1 (N = 11 406) n (%)	**Dosis 2** (N = 11 000) n (%)	**Dosis 1** (N = 11 402) n (%)	**Dosis 2** (N = 10 929) n (%)
Reacciones adversas locales				
Dolor	9908 (86,9)	9893 (89,9)	2183 (19,1)	2048 (18,7)
Dolor, grado 3[b]	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[b]	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)
Inflamación (dureza), grado 3[c]	62 (0,5)	183 (1,7)	3 (<0,1)	5 (<0,1)
	354	989	54	53

	Vacuna de Moderna contra la COVID-19		Placebo[a]	
	Dosis 1 (N = 11 406) n (%)	**Dosis 2** (N = 11 000) n (%)	**Dosis 1** (N = 11 402) n (%)	**Dosis 2** (N = 10 929) n (%)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	(3,1)	(9,0)	(0,5)	(0,5)
Eritema (enrojecimiento), grado 3[c]	34 (0,3)	210 (1,9)	11 (<0,1)	12 (0,1)
Reacciones adversas sistémicas				
Cansancio	4385 (38,5)	7453 (67,8)	3281 (28,8)	2701 (24,7)
Cansancio, grado 3[d]	121 (1,1)	1178 (10,7)	83 (0,7)	88 (0,8)
Cansancio, grado 4[e]	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[f]	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[d]	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[d]	47 (0,4)	650 (5,9)	30 (0,3)	37 (0,3)
Artralgia, grado 4[e]	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[g]	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[h]	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[i]	10 (<0,1)	185 (1,7)	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Fiebre, grado 4[j]	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.

[a] El placebo fue una solución salina.

[b] Dolor e inflamación o sensibilidad axilar de grado 3: cualquier uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

[c] Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.

[d] Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

[e] Cansancio, artralgia de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización.
[f] Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.
[g] Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.
[h] Náuseas/vómitos de grado 3: impide la actividad diaria; requiere hidratación intravenosa ambulatoria.
[i] Fiebre de grado 3: ≥39,0 °C a ≤40,0 °C/≥102,1 °F a ≤104,0 °F.
[j] Fiebre de grado 4: >40,0 °C/>104,0 °F.

Tabla 20. 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)[†]

	Vacuna de Moderna contra la COVID-19		**Placebo[a]**	
	Dosis 1 (N = 3760) n (%)	**Dosis 2** (N = 3691) n (%)	**Dosis 1** (N = 3749) n (%)	**Dosis 2** (N = 3649) n (%)
Reacciones adversas locales				
Dolor	2780 (73,9)	3071 (83,2)	482 (12,9)	438 (12,0)
Dolor, grado 3[b]	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[b]	12 (0,3)	21 (0,6)	14 (0,4)	8 (0,2)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	169 (4,5)	408 (11,1)	23 (0,6)	14 (0,4)
Inflamación (dureza), grado 3[c]	20 (0,5)	72 (2,0)	3 (<0,1)	7 (0,2)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	91 (2,4)	285 (7,7)	23 (0,6)	15 (0,4)
Eritema (enrojecimiento), grado 3[c]	8 (0,2)	77 (2,1)	2 (<0,1)	3 (<0,1)
Reacciones adversas sistémicas				
Cansancio	1251 (33,3)	2154 (58,4)	852 (22,7)	717 (19,6)
Cansancio, grado 3[d]	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)
Dolor de cabeza, grado 3[e]	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[d]	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[d]	13 (0,3)	125 (3,4)	8 (0,2)	7 (0,2)
Escalofríos	201	1143	148	151

	Vacuna de Moderna contra la COVID-19		Placebo[a]	
	Dosis 1 (N = 3760) n (%)	**Dosis 2** (N = 3691) n (%)	**Dosis 1** (N = 3749) n (%)	**Dosis 2** (N = 3649) n (%)
	(5,3)	(31,0)	(4,0)	(4,1)
Escalofríos, grado 3[f]	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[g]	4 (0,1)	10 (0,3)	5 (0,1)	3 (<0,1)
Náuseas/vómitos, grado 4[h]	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[i]	1 (<0,1)	18 (0,5)	1 (<0,1)	0 (0)
Fiebre, grado 4[j]	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.
[a] El placebo fue una solución salina.
[b] Dolor e inflamación o sensibilidad axilar de grado 3: cualquier uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.
[c] Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.
[d] Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.
[e] Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.
[f] Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.
[g] Náuseas/vómitos de grado 3: impiden la actividad diaria; requiere hidratación intravenosa ambulatoria.
[h] Náuseas/vómitos de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización por shock hipotensor.
[i] Fiebre de grado 3: ≥39,0 °C a ≤40,0 °C/≥102,1 °F a ≤104,0 °F.
[j] Fiebre de grado 4: >40,0 °C/>104,0 °F.

Las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas después de la administración de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 de Moderna contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19.

Participantes de 12 a 17 años

Los datos de seguridad de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 21.

Tabla 21. 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 de Moderna contra la COVID-19		**Placebo[a]**	
	Dosis 1 (N = 2482) n (%)	**Dosis 2** (N = 2478) n (%)	**Dosis 1** (N = 1238) n (%)	**Dosis 2** (N = 1220) n (%)
Reacciones adversas locales				
Dolor	2310 (93,1)	2290 (92,4)	431 (34,8)	370 (30,3)
Dolor, grado 3[b]	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[b]	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[c]	27 (1,1)	56 (2,3)	0 (0)	0 (0)

	Vacuna de Moderna contra la COVID-19		Placebo[a]	
	Dosis 1 (N = 2482) n (%)	**Dosis 2** (N = 2478) n (%)	**Dosis 1** (N = 1238) n (%)	**Dosis 2** (N = 1220) n (%)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	334 (13,5)	484 (19,5)	8 (0,6)	11 (0,9)
Eritema (enrojecimiento), grado 3[c]	21 (0,8)	72 (2,9)	0 (0)	0 (0)
Reacciones adversas sistémicas				
Cansancio	1188 (47,9)	1679 (67,8)	453 (36,6)	353 (28,9)
Cansancio, grado 3[d]	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[e]	56 (2,3)	112 (4,5)	17 (1,4)	14 (1,1)
Dolor de cabeza, grado 4[f]	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[d]	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[d]	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[g]	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[h]	2 (<0,1)	2 (<0,1)	0 (0)	0 (0)
Náuseas/vómitos, grado 4[i]	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[j]	9 (0,4)	46 (1,9)	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Fiebre, grado 4[k]	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.

[a] El placebo fue una solución salina.

[b] Dolor e inflamación o sensibilidad axilar de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

[c] Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.

[d] Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.

[e] Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.

[f] Dolor de cabeza de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización.
[g] Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.
[h] Náuseas/vómitos de grado 3: impiden la actividad diaria, requiere hidratación intravenosa ambulatoria.
[i] Náuseas/vómitos de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización por shock hipotensor.
[j] Fiebre de grado 3: ≥39,0 °C a ≤40,0 °C/≥102,1 °F a ≤104,0 °F.
[k] Fiebre de grado 4: >40,0 °C/>104,0 °F.

Las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas después de la administración de SPIKEVAX contra la COVID-19 tuvieron una mediana de duración de 1 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 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 22 presenta el número y porcentaje de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas en los participantes en SPIKEVAX contra la COVID-19 que comenzaron en los 7 días siguientes a cada dosis según el estado del SARS-CoV-2.

Tabla 22. 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)†

	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 (%)
Reacciones adversas locales				
Dolor	128 (87,1)	124 (84,9)	2023 (93,5)	2006 (92,8)
Dolor, grado 3[a]	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[a]	1 (0,7)	0 (0)	9 (0,4)	7 (0,3)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	24 (16,3)	22 (15,1)	360 (16,6)	449 (20,8)
Inflamación (dureza), grado 3[b]	4 (2,7)	2 (1,4)	21 (1,0)	50 (2,3)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	19 (12,9)	18 (12,3)	308 (14,2)	432 (20,0)
Eritema (enrojecimiento), grado 3[b]	1 (0,7)	3 (2,1)	19 (0,9)	62 (2,9)
Reacciones adversas sistémicas				
Cansancio	103 (70,1)	94 (64,4)	1004 (46,4)	1470 (68,0)
Cansancio, grado 3[c]	4 (2,7)	5 (3,4)	27 (1,2)	173 (8,0)
Dolor de cabeza	103	90	938	1527

	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)	(61,6)	(43,4)	(70,6)
Dolor de cabeza, grado 3[d]	11 (7,5)	7 (4,8)	44 (2,0)	96 (4,4)
Dolor de cabeza, grado 4[e]	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[c]	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[c]	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[f]	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[g]	0 (0)	0 (0)	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Náuseas/vómitos, grado 4[h]	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[i]	4 (2,7)	2 (1,4)	4 (0,2)	40 (1,9)
Fiebre, grado 4[j]	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.
[a] Hinchazón o sensibilidad axilar y dolor de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.
[b] Inflamación y eritema de grado 3: como >100 mm/>10 cm.
[c] Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.
[d] Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.
[e] Dolor de cabeza de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización.
[f] Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.
[g] Náuseas/vómitos de grado 3: impiden la actividad diaria, requiere hidratación intravenosa ambulatoria.
[h] Náuseas/vómitos de grado 4: requiere visita a urgencias u hospitalización por shock hipotensor.
[i] Fiebre de grado 3: ≥39,0 °C a ≤40,0 °C/≥102,1 °F a ≤104,0 °F.
[j] 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 23.

Tabla 23. 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 de Moderna contra la COVID-19		**Placebo[a]**	
	Dosis 1 (N = 3004) n (%)	**Dosis 2** (N = 2988) n (%)	**Dosis 1** (N = 993) n (%)	**Dosis 2** (N = 969) n (%)
Reacciones adversas locales				
Dolor	2796 (93,1)	2832 (94,8)	465 (46,8)	480 (49,5)
Dolor, grado 3[b]	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[b]	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)

	Vacuna de Moderna contra la COVID-19		Placebo[a]	
	Dosis 1 (N = 3004) n (%)	**Dosis 2** (N = 2988) n (%)	**Dosis 1** (N = 993) n (%)	**Dosis 2** (N = 969) n (%)
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)
Reacciones adversas sistémicas				
Cansancio	1298 (43,2)	1925 (64,5)	334 (33,6)	335 (34,6)
Cansancio, grado 3[c]	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[c]	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[c]	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[c]	3 (<0,1)	25 (0,8)	1 (0,1)	0 (0)
Escalofríos	309 (10,3)	904 (30,3)	67 (6,7)	74 (7,6)
Escalofríos, grado 3[d]	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[b]	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.

a El placebo fue una solución salina.

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

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

d Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.

Las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas después de la administración de SPIKEVAX contra la 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 24 presenta el número y porcentaje de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas en los participantes en SPIKEVAX contra la COVID-19 que comenzaron en los 7 días siguientes a cada dosis según el estado del SARS-CoV-2.

Tabla 24. 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 (%)
Reacciones adversas locales				
Dolor	234 (91,1)	240 (94,1)	2522 (93,4)	2547 (94,8)
Dolor, grado 3[a]	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[a]	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)
Reacciones adversas sistémicas				
Cansancio	129 (50,2)	145 (56,9)	1145 (42,4)	1744 (65,0)
Cansancio, grado 3[b]	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[b]	8 (3,1)	11 (4,3)	10 (0,4)	103 (3,8)

	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 (%)
Mialgia	63 (24,5)	75 (29,4)	367 (13,6)	747 (27,8)
Mialgia, grado 3[b]	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[b]	0 (0)	1 (0,4)	3 (0,1)	22 (0,8)
Escalofríos	51 (19,8)	68 (26,7)	251 (9,3)	815 (30,4)
Escalofríos, grado 3[c]	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[a]	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.
[a] Dolor, inflamación y sensibilidad axilar, náuseas y vómitos de grado 3: impide la actividad diaria.
[b] Fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.
[c] 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 y en el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron placebo. Ninguno de los eventos en el grupo de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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.

<u>Participantes de 6 meses a 5 años</u>

Los datos de seguridad de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 25, los participantes de 24 meses a 36 meses se presentan en la Tabla 26, y los participantes de 37 meses a 5 años se presentan en la Tabla 26.

Tabla 25. 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 de Moderna contra la COVID-19		**Placebo[a]**	
	Dosis 1 (N = 1746) n (%)	**Dosis 2** (N = 1596) n (%)	**Dosis 1** (N = 582) n (%)	**Dosis 2** (N = 526) n (%)
Reacciones adversas locales				
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)
Reacciones adversas sistémicas				

Irritabilidad/llanto	1175 (67,6)	1021 (64,3)	361 (62,1)	307 (58,5)
Irritabilidad/llanto, grado 3[b]	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[c]	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[d]	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 SPIKEVAX contra la 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.

[a] El placebo fue una solución salina.

[b] Irritabilidad/llanto de grado 3: duración >3 horas o inconsolable.

[c] Somnolencia de grado 3: duerme la mayor parte del tiempo, difícil de despertar.

[d] Pérdida de apetito de grado 3: ausencia total de más de 2 comidas o el rechazo de la mayoría de las comidas.

Tabla 26. 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)†

	Vacuna de Moderna contra la COVID-19		**Placebo[a]**	
	Dosis 1 (N = 944) n (%)	**Dosis 2** (N = 963) n (%)	**Dosis 1** (N = 320) n (%)	**Dosis 2** (N = 330) n (%)
Reacciones adversas locales				
Dolor	500 (53,1)	654 (67,9)	119 (37,2)	146 (44,2)
Dolor, grado 3[b]	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[b]	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)
Reacciones adversas sistémicas				
Irritabilidad/llanto	513 (54,5)	523 (54,3)	163 (51,1)	148 (44,8)
Irritabilidad/llanto, grado 3[c]	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[d]	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[e]	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 SPIKEVAX contra la 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.

[a] El placebo fue una solución salina.

[b] Dolor, inflamación/sensibilidad axilar de grado 3: impide la actividad diaria.

[c] Irritabilidad/llanto de grado 3: duración >3 horas o inconsolable.

[d] Somnolencia de grado 3: duerme la mayor parte del tiempo, difícil de despertar.

[e] Pérdida de apetito de grado 3: ausencia total de más de 2 comidas o el rechazo de la mayoría de las comidas.

Tabla 27. 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 de Moderna contra la COVID-19		**Placebo[a]**	
	Dosis 1 (N = 2013) n (%)	**Dosis 2** (N = 1975) n (%)	**Dosis 1** (N = 650) n (%)	**Dosis 2** (N = 629) n (%)
Reacciones adversas locales				
Dolor	1313 (65,2)	1445 (73,2)	263 (40,5)	249 (39,6)

Dolor, grado 3 [b]	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)
Reacciones adversas sistémicas				
Cansancio	807 (40,1)	956 (48,4)	236 (36,3)	185 (29,4)
Cansancio, grado 3[c]	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[c]	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[c]	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[c]	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[c]	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[c]	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.
[a] El placebo fue una solución salina.

[b] Dolor de grado 3: impide la actividad diaria.
[c] 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19, ninguno de los eventos se consideró relacionado con la vacuna.

Vacuna de Moderna contra la COVID-19 para administración como primera dosis de refuerzo después de una pauta inicial de vacuna de Moderna contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 28 presenta la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas notificadas entre los receptores de la dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 del estudio 2 de 18 a <65 años y ≥65 años en los 7 días posteriores a una vacuna de refuerzo.

Tabla 28. 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 (población de seguridad declarada)†

	Participantes de 18 a 64 años (N = 129) n (%)	**Participantes ≥65 años** (N = 38) n (%)
Reacciones adversas locales		
Dolor	111 (86,0)	29 (76,3)
Dolor, grado 3[a]	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[a]	1 (0,8)	0 (0)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	8 (6,2)	1 (2,6)
Inflamación (dureza), grado 3[b]	0 (0)	1 (2,6)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	7 (5,4)	1 (2,6)
Eritema (enrojecimiento), grado 3[b]	1 (0,8)	0 (0,0)
Reacciones adversas sistémicas		
Cansancio	80 (62,0)	18 (47,4)
Cansancio, grado 3[c]	4 (3,1)	3 (7,9)
Dolor de cabeza	76 (58,9)	16 (42,1)
Dolor de cabeza, grado 3[d]	1 (0,8)	1 (2,6)
Mialgia	64 (49,6)	18 (47,4)
Mialgia, grado 3[c]	4 (3,1)	1 (2,6)
Artralgia	54 (41,9)	15 (39,5)
Artralgia, grado 3[c]	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[e]	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.
[a] Hinchazón o sensibilidad axilar y dolor de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.
[b] Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.
[c] Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.
[d] Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.
[e] Fiebre de grado 3: ≥39,0 °C a ≤40,0 °C/≥102,1 °F a ≤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 SPIKEVAX contra la COVID-19.

Eventos adversos graves

Entre los 171 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19.

Participantes de 12 a 17 años

Los datos de seguridad de una dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 como dosis de refuerzo. Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución.

La Tabla 29 presenta la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas notificadas entre los receptores de dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 del estudio 3 de 12 a 17 años en los 7 días siguientes a una vacuna de refuerzo.

Tabla 29. 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 (población de seguridad declarada)†

	Dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 (N = 1312) n (%)
Reacciones adversas locales	1.196 (91,2)
Dolor	1.196 (91,2)
Dolor, grado 3[a]	39 (3,0)

Sensibilidad o inflamación en la axila	367 (28,0)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3[a]	4 (0,3)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	176 (13,4)
Inflamación (dureza), grado 3[b]	9 (0,7)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	120 (9,2)
Eritema (enrojecimiento), grado 3[b]	9 (0,7)
Reacciones adversas sistémicas	
Cansancio	769 (58,7)
Cansancio, grado 3[c]	53 (4,0)
Dolor de cabeza	748 (57,1)
Dolor de cabeza, grado 3[d]	28 (2,1)
Mialgia	529 (40,4)
Mialgia, grado 3[c]	47 (3,6)
Artralgia	316 (24,1)
Artralgia, grado 3[c]	17 (1,3)
Escalofríos	399 (30,4)
Escalofríos, grado 3[e]	7 (0,5)
Náuseas/vómitos	234 (17,8)
Náuseas/vómitos, grado 3[f]	2 (0,2)
Fiebre	79 (6,1)
Fiebre, grado 3[g]	8 (0,6)
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.
[a] Hinchazón o sensibilidad axilar y dolor de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.
[b] Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.
[c] Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.
[d] Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.
[e] Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.
[f] Náuseas/vómitos de grado 3: impiden la actividad diaria; requiere hidratación intravenosa ambulatoria.
[g] Fiebre de grado 3: ≥39,0 °C a ≤40,0 °C/≥102,1 °F a ≤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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19. Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución.

La Tabla 30 presenta la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas notificadas entre los receptores de dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 del estudio 4 de 6 a 11 años en los 7 días siguientes a una vacuna de refuerzo.

Tabla 30. 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 (población de seguridad declarada)†

	Dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 (N = 1280) n (%)
Reacciones adversas locales	
Dolor	1.152 (90,1)
Dolor, grado 3[a]	24 (1,9)
Sensibilidad o inflamación en la axila	355 (27,8)
Sensibilidad o inflamación en la axila, grado 3[a]	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)
Reacciones adversas sistémicas	
Cansancio	625 (48,9)
Cansancio, grado 3[b]	47 (3,7)
Dolor de cabeza	489 (38,2)
Dolor de cabeza, grado 3[b]	22 (1,7)
Mialgia	269 (21,0)
Mialgia, grado 3[b]	19 (1,5)
Artralgia	160 (12,5)
Artralgia, grado 3[b]	12 (0,9)
Escalofríos	179 (14,0)
Escalofríos, grado 3[c]	4 (0,3)
Náuseas/vómitos	168 (13,1)

Náuseas/vómitos, grado 3[a]	6 (0,5)
Fiebre ≥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.
[a] Dolor, inflamación y sensibilidad axilar, náuseas y vómitos de grado 3: impide la actividad diaria.
[b] Fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.
[c] 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 31, y entre los participantes de 37 meses a 5 años se presentan en la Tabla 32.

Tabla 31. 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 (población de seguridad declarada)†

	Dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 (N = 120[a]) n (%)
Reacciones adversas locales	
Dolor	50 (41,7)
Eritema (enrojecimiento) ≥5 mm	13 (10,8)
Eritema (enrojecimiento), grado 3: >50 mm	1 (0,8)
Inflamación (dureza) ≥5 mm	13 (10,8)
Sensibilidad o inflamación en la axila (o ingle)	5 (4,2)
Reacciones adversas sistémicas	
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)
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.

[a] 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 32: 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 (población de seguridad declarada)†

	Dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 (N = 25) n (%)
Reacciones adversas locales	
Dolor	14 (56,0)

	Dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 (N = 25) n (%)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	3 (12,0)
Sensibilidad o inflamación en la axila (o ingle)	1 (4,0)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	1 (4,0)
Reacciones adversas sistémicas	
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 SPIKEVAX contra la 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 de Moderna contra la COVID-19 para administración como primera dosis de refuerzo después de la pauta inicial de vacunación con otra vacuna autorizada o aprobada contra la COVID-19

La seguridad de una dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 en personas que completaron la pauta inicial de vacunación con otra vacuna autorizada o aprobada contra la COVID-19 (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere de la seguridad de una dosis de refuerzo de SPIKEVAX contra la COVID-19 administrada después de finalizar la pauta inicial de SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19. En este estudio, los adultos que habían completado la pauta inicial de vacunación con una serie de 2 dosis de SPIKEVAX contra la COVID-19 (N = 151), una dosis única de la vacuna de Janssen contra la COVID-19 (N = 156) o una serie de 2 dosis de la vacuna de Pfizer-BioNTech contra la 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 de Moderna contra la COVID-19, Vacuna de Janssen contra la COVID-19 o Vacuna de Pfizer-BioNTech contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 no identificó nuevos problemas de seguridad, en comparación con las reacciones adversas notificadas después de las dosis de la pauta inicial de SPIKEVAX contra la COVID-19 o la dosis de refuerzo homóloga.

Vacuna de Moderna contra la 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 la COVID-19

En un estudio realizado de forma independiente (*Gili Regev-Yochay, Tal Gonen, Mayan Gilboa, et al. 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2202542*), SPIKEVAX contra la 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 la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19. Los eventos que persistieron durante más de 7 días tuvieron seguimiento hasta su resolución.

La Tabla 33 y la Tabla 34 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 SPIKEVAX contra la COVID-19 en participantes de 18 a <65 años y ≥65 años.

Tabla 33. 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 de Moderna contra la COVID-19 (población de seguridad declarada)†

	Vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) Dosis de refuerzo (N = 263) n (%)	**Vacuna de Moderna contra la COVID-19 Dosis de refuerzo** (N = 211) n (%)
Reacciones adversas locales		
Dolor	231 (87,8)	175 (82,9)
Dolor, grado 3[a]	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[a]	0 (0)	4 (1,9)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	22 (8,4)	15 (7,1)
Inflamación (dureza), grado 3[b]	4 (1,5)	2 (0,9)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	20 (7,6)	10 (4,7)
Eritema (enrojecimiento), grado 3[b]	7 (2,7)	1 (0,5)
Reacciones adversas sistémicas		
Cansancio	154 (58,6)	115 (54,5)
Cansancio, grado 3[c]	10 (3,8)	7 (3,3)
Dolor de cabeza	129 (49,0)	100 (47,4)
Dolor de cabeza, grado 3[d]	4 (1,5)	1 (0,5)
Mialgia	113 (43,0)	90 (42,7)
Mialgia, grado 3[c]	9 (3,4)	8 (3,8)
Artralgia	87 (33,1)	69 (32,7)
Artralgia, grado 3[c]	3 (1,1)	2 (0,9)
Escalofríos	64 (24,3)	54 (25,6)
Escalofríos, grado 3[e]	1 (0,4)	0 (0)
Náuseas/vómitos	35 (13,3)	27 (12,8)
Fiebre	10 (3,8)	10 (4,7)
Fiebre, grado 3[f]	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.
[a] Hinchazón o sensibilidad axilar y dolor de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.

[b] Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.
[c] Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.
[d] Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.
[e] Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.
[f] Fiebre de grado 3: ≥39,0 °C a ≤40,0 °C/≥102,1 °F a ≤104,0 °F.

Tabla 34. Número y porcentaje de participantes ≥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 de Moderna contra la COVID-19 (población de seguridad declarada)†

	Vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) Dosis de refuerzo (N = 174) n (%)	**Vacuna de Moderna contra la COVID-19 Dosis de refuerzo** (N = 140) n (%)
Reacciones adversas locales		
Dolor	107 (61,5)	94 (67,1)
Dolor, grado 3[a]	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[a]	1 (0,6)	0 (0)
Inflamación (dureza) ≥25 mm	8 (4,6)	8 (5,7)
Inflamación (dureza), grado 3[b]	1 (0,6)	3 (2,1)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	10 (5,7)	3 (2,1)
Eritema (enrojecimiento), grado 3[b]	2 (1,1)	1 (0,7)
Reacciones adversas sistémicas		
Cansancio	86 (49,4)	65 (46,8)
Cansancio, grado 3[c]	5 (2,9)	4 (2,9)
Mialgia	60 (34,5)	45 (32,4)
Mialgia, grado 3[c]	1 (0,6)	5 (3,6)
Dolor de cabeza	63 (36,2)	44 (31,7)
Dolor de cabeza, grado 3[d]	1 (0,6)	1 (0,7)
Artralgia	49 (28,2)	42 (30,2)
Artralgia, grado 3[c]	1 (0,6)	1 (0,7)
Escalofríos	40 (23,0)	20 (14,4)
Escalofríos, grado 3[e]	0 (0)	1 (0,7)
Náuseas/vómitos	10 (5,7)	8 (5,8)
Náuseas/vómitos, grado 3[f]	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.
[a] Hinchazón o sensibilidad axilar y dolor de grado 3: uso de analgésico con receta; impide la actividad diaria.
[b] Inflamación y eritema de grado 3: >100 mm/>10 cm.
[c] Cansancio, mialgia, artralgia de grado 3: significativo; impide la actividad diaria.
[d] Dolor de cabeza de grado 3: significativo; cualquier uso de analgésico recetado o impide la actividad diaria.
[e] Escalofríos de grado 3: impiden la actividad diaria y requieren intervención médica.
[f] 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 de Moderna contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la 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 SPIKEVAX contra la COVID-19. Ninguno de los eventos del grupo de la vacuna bivalente (Original y Omicron BA.1) o del grupo de SPIKEVAX contra la COVID-19 se consideró relacionado con la vacuna.

Experiencia posterior a la autorización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de la vacuna SPIKEVAX contra COVID-19. Debido a que estas reacciones se informan de forma voluntaria, no siempre es posible estimar de forma confiable 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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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 Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN
Ante la eventualidad de una sobredosificación o la sospecha de una reacción adversa acudir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología :

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS (011) 4654-6648/4658-7777
CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA (0221) 451-5555
Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN
SPIKEVAX bivalente Original / Omicron BA.4/BA.5 que se presenta en viales multidosis con tapas de color azul oscuro y etiquetas con borde gris.

Caja conteniendo 10 viales multidosis (cada vial contiene 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
Durante el almacenamiento, minimizar la exposición a la luz ambiental, y evitar la exposición a la luz solar directa y a la luz ultravioleta.

Almacenamiento congelado
Almacenar congelado entre -50 °C y -15 °C.

Almacenamiento después de la descongelación

- Almacenamiento entre 2 °C y 8 °C:
  - Los viales se pueden almacenar refrigerados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 30 días antes del primer uso, siempre que no se exceda la fecha de vencimiento.
  - Los viales deben desecharse 12 horas después de la primera perforación.
- Almacenamiento entre 8 °C y 25 °C:
  - Los viales se pueden almacenar a una temperatura de entre 8 °C y 25 °C durante un total de 24 horas.
  - Los viales deben desecharse 12 horas después de la primera perforación.
  - El almacenamiento total a una temperatura de entre 8 °C y 25 °C no debe superar las 24 horas.

No volver a congelar una vez descongelados.

Los viales descongelados pueden manipularse en condiciones de luz ambiental.

Transporte de viales descongelados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C

Si no es posible el transporte a una temperatura de entre -50 °C y -15 °C, los datos disponibles respaldan el transporte de uno o más viales descongelados durante un máximo de 12 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C cuando se transportan en recipientes de envío calificados para mantener una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, y en condiciones de transporte terrestre y aéreo de rutina, con agitación y vibración minimizadas. Una vez descongelados y transportados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, los viales no deben volver a congelarse y deben almacenarse a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C hasta su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO PRESENTA PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 59813
PAÍS DE PROCEDENCIA: España/EEUU
LUGAR DE ELABORACIÓN: Rovi Pharma Industrial Services S.A., Paseo de Europa, 50, San Sebastián de los Reyes, 28703 Madrid, España. / Catalent indiana, LLC, 1300 S Patterson Drive, Bloomington, IN, EE.UU.
IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: MONTE VERDE S.A., Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8.

Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, Argentina.
DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica
FDA USPI: rev. 18 Abril 2023
Fecha de última revisión: 05/JUN/2023