

HOJA INFORMATIVA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA QUE ADMINISTRAN VACUNAS (PROVEEDORES DE VACUNACIÓN)

AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA)

VACUNA BIVALENTE CONTRA LA COVID-19 DE MODERNA (ORIGINAL Y ÓMICRON BA.4/BA.5)

DOSIS DE REFUERZO PARA PERSONAS DE 18 AÑOS EN ADELANTE

La Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration, FDA*) de los EE. UU. ha emitido una autorización de uso de emergencia (*Emergency Use Authorization, EUA*) para permitir el uso de emergencia del fármaco no aprobado, la Vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5), para la inmunización activa con el fin de prevenir la COVID-19 en personas de 18 años en adelante.

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5) se denomina en lo sucesivo vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna está autorizada para su uso en personas de 18 años en adelante como dosis única de refuerzo administrada al menos 2 meses después de, o bien:

- completar la vacunación primaria con cualquier vacuna monovalente¹ contra la COVID-19 autorizada o aprobada; o Vacuna contra la COVID-19, o
- recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19 autorizada o aprobada.

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna se suministra en un vial de dosis múltiples con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris.

RESUMEN DE INSTRUCCIONES PARA PROVEEDORES DE VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19

Los proveedores de vacunación inscritos en el Programa Federal de Vacunación contra la COVID-19 deben notificar todos los errores de administración de la vacuna, todos los acontecimientos adversos graves, los casos de miocarditis, los casos de pericarditis, los casos de síndrome inflamatorio multisistémico (*multisystem inflammatory syndrome, MIS*) en adultos, y los casos de COVID-19 que deriven en hospitalización o muerte después de la administración de

¹ Monovalente se refiere a cualquier vacuna contra la COVID-19 autorizada o aprobada que contiene o codifica la proteína de la espícula solo del SARS-CoV-2 original.

la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna. Consultar los requisitos de notificación en “REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA BIVALENTE CONTRA LA COVID-19 DE MODERNA EN VIRTUD DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA”.

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna es una suspensión para inyección intramuscular.

Se puede administrar una dosis única de refuerzo (0,5 ml) de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna al menos 2 meses después de completar la vacunación primaria o de recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19 autorizada o aprobada.

Consultar las instrucciones de preparación y administración en esta Hoja informativa. Esta Hoja informativa puede haberse actualizado. Para obtener la Hoja informativa más reciente, consultar www.modernatx.com/covid19vaccine-eua.

Para obtener información sobre los ensayos clínicos en los que se está evaluando el uso de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna para la inmunización activa contra la COVID-19, consultar www.clinicaltrials.gov.

DESCRIPCIÓN DE LA COVID-19

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, que apareció a finales de 2019. Es predominantemente una enfermedad respiratoria que puede afectar a otros órganos. Las personas con COVID-19 han notificado una amplia variedad de síntomas, desde síntomas leves hasta enfermedad grave. Los síntomas pueden aparecer entre 2 y 14 días después de la exposición al virus. Los síntomas pueden incluir: fiebre o escalofríos, tos, falta de aire, fatiga, dolores musculares y corporales, dolor de cabeza, pérdida nueva del gusto o del olfato, dolor de garganta, congestión o secreción nasal, náuseas o vómitos, diarrea.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Almacenamiento y manipulación

La información de esta Hoja informativa sustituye a la información que figura en las etiquetas de los viales y las cajas.

Durante el almacenamiento, minimizar la exposición a la luz ambiente, y evitar la exposición a la luz solar directa y a la luz ultravioleta.

Almacenamiento congelado

Almacenar congelado a una temperatura de entre -50 y -15 °C (-58 y 5 °F).

Almacenamiento después de la descongelación

- Almacenamiento a entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F):

- Los viales se pueden almacenar refrigerados a una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F) durante un máximo de 30 días antes del primer uso.
- Los viales deben desecharse 12 horas después de la primera perforación.
- Almacenamiento a entre 8 y 25 °C (entre 46 y 77 °F):
 - Los viales se pueden almacenar a una temperatura de entre 8 y 25 °C (entre 46 y 77 °F) durante un máximo de 24 horas.
 - Los viales deben desecharse 12 horas después de la primera perforación.
 - El almacenamiento total a una temperatura de entre 8 y 25 °C (entre 46 y 77 °F) no debe superar las 24 horas.

No volver a congelar una vez descongelado.

Los viales descongelados pueden manipularse en condiciones de luz ambiental.

Transporte de viales descongelados a una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F)

Si no es posible el transporte a una temperatura de entre -50 y -15 °C (entre -58 y 5 °F), los datos disponibles respaldan el transporte de uno o más viales descongelados durante un máximo de 12 horas a una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F) cuando se transportan en recipientes de envío que han sido preparados para mantener una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F), y en condiciones regulares de transporte terrestre y aéreo, con agitación y vibración minimizadas. Una vez descongelados y transportados a una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F), los viales no deben volver a congelarse y deberán almacenarse a una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F) hasta que se utilicen.

Administración de dosis y calendario

Se puede administrar una dosis única de refuerzo (0,5 ml) de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna al menos 2 meses después de completar la vacunación primaria o de recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19 autorizada o aprobada.

Preparación para la administración

- La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna se suministra como una suspensión congelada que no tiene conservantes y que debe descongelarse antes de su administración.
- Compruebe que la etiqueta del vial indique vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5).
- Descongelar cada vial antes de usarlo siguiendo las instrucciones a continuación.

Instrucciones de descongelación para la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna

Descongelar en la nevera	Descongelar a temperatura ambiente
Descongelar a una temperatura de entre 2 y 8 °C (36 y 46 °F) durante 2 horas. Dejar reposar cada vial a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la administración.	Otra posibilidad sería descongelar a una temperatura de entre 15 y 25 °C (59 y 77 °F) durante 45 minutos.

- Después de descongelar, no volver a congelar.
- Mover el vial suavemente en forma de espiral después de descongelarlo, así como entre extracciones. **No agitar.** No diluir la vacuna.
- Las especialidades farmacéuticas 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.
- La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna 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.
- Una dosis de refuerzo para personas de 18 años en adelante es de 0,5 ml.
- Cada vial de dosis múltiples contiene 5 dosis de refuerzo de 0,5 ml.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no llega a una dosis completa de 0,5 ml, desechar el vial y su contenido. No mezclar lo que sobra de varios viales de la vacuna.
- Después de extraer la primera dosis de refuerzo de 0,5 ml, el vial debe mantenerse a una temperatura de entre 2 y 25 °C (entre 36 y 77 °F). Anotar la fecha y hora del primer uso en la etiqueta del vial de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna. Desechar el vial después de 12 horas. No volver a congelar.

Administración

Administrar la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna por vía intramuscular.

CONTRAINDICACIONES

No administrar la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna a personas con antecedentes conocidos de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (*consultar la Información de prescripción completa de la EUA*).

ADVERTENCIAS

Tratamiento de las reacciones alérgicas agudas

Debe tenerse a disposición de inmediato el tratamiento médico adecuado para tratar las reacciones alérgicas inmediatas en caso de producirse una reacción anafiláctica aguda después de la administración de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.

Monitorear a los receptores de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna para detectar reacciones adversas inmediatas de acuerdo con la guía de los Centros para el Control y

la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html>).

Miocarditis y pericarditis

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

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

Algunos análisis de observación de los datos posteriores a la comercialización, pero no todos, indican que puede existir un mayor riesgo de presentar miocarditis y pericarditis en hombres menores de 40 años después de la segunda dosis de la serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en relación con otras vacunas de ARNm contra la COVID-19 autorizadas o aprobadas.

Los CDC han publicado consideraciones relacionadas con la miocarditis y la pericarditis después de la vacunación, incluida la vacunación de personas con antecedentes de miocarditis o pericarditis. (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>).

Síncope

Puede producirse un síncope (desmayo) en asociación con la administración de vacunas inyectables. Deben existir procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Inmunocompetencia alterada

Las personas inmunodeprimidas, incluidas aquellas que reciben tratamiento con inmunosupresores, pueden tener una respuesta inmunitaria reducida a la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

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

REACCIONES ADVERSAS

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

- datos de seguridad de un estudio clínico que evaluó una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.1) no autorizada ni aprobada en EE. UU., en lo sucesivo denominada vacuna bivalente (original y ómicron BA.1),
- datos de seguridad de ensayos clínicos que evaluaron la vacunación primaria y de refuerzo con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna², y
- datos de seguridad posteriores a la comercialización con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Los datos de seguridad acumulados con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna son relevantes para la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna porque estas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso. La vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) contenía 25 microgramos de ARNm mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados que codifica la glucoproteína espicular (S) estabilizada previa a la fusión de la cepa Wuhan-Hu-1 del SARS-CoV-2 (original) y 25 microgramos de ARNm que codifica la glucoproteína espicular (S) del linaje BA.1 de la variante ómicron del SARS-CoV-2, para un total de 50 microgramos de ARNm por dosis. Esta es la misma cantidad total de ARNm por dosis que una dosis de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna y que una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (previamente autorizada para la vacunación de refuerzo en personas de 18 años en adelante), y la mitad de la cantidad total de ARNm de una dosis de la serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna para personas de 12 años en adelante.

Reacciones adversas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas informadas en ensayos clínicos después de la administración de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) incluyen dolor en el lugar de inyección, fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, escalofríos, hinchazón/dolor a la palpación axilar, náuseas/vómitos, eritema en el lugar de inyección, hinchazón en el lugar de inyección y fiebre. (*Consultar la Información de prescripción completa de la EUA*)

Reacciones adversas en la experiencia posterior a la autorización de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna

Se ha notificado anafilaxia y otras reacciones alérgicas graves, miocarditis, pericarditis y síncope tras la administración de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna durante la vacunación masiva fuera de los ensayos clínicos.

Otras reacciones adversas, algunas de las cuales pueden ser graves, pueden resultar evidentes con el uso posterior a la autorización de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.

USO CON OTRAS VACUNAS

No hay información sobre la administración concomitante de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna con otras vacunas.

² La vacuna contra la COVID-19 de Moderna es una vacuna monovalente que codifica la proteína de la espícula solo del SARS-CoV-2 original.

INFORMACIÓN PARA PROPORCIONAR A LOS RECEPTORES DE LA VACUNA/CUIDADORES

Como proveedor de vacunación, debe comunicar al receptor o a su cuidador información congruente con la “HOJA INFORMATIVA SOBRE LA VACUNA PARA RECEPTORES Y CUIDADORES” (y proporcionar una copia o dirigir a la persona al sitio web www.modernatx.com/covid19vaccine-eua con el fin de que obtenga la Hoja informativa) antes de que la persona reciba cada dosis de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna. Esta información debe incluir lo siguiente:

- La FDA ha autorizado el uso de emergencia de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna, que no es una vacuna aprobada por la FDA.
- El receptor o su cuidador tienen la opción de aceptar o rechazar la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.
- Los riesgos y los beneficios importantes conocidos y potenciales de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna, y la medida en que se desconocen dichos riesgos y beneficios.
- Información sobre vacunas alternativas disponibles, y sobre los riesgos y beneficios de tales alternativas.

Para obtener información sobre los ensayos clínicos en los que se está evaluando el uso de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna para prevenir la COVID-19, consultar www.clinicaltrials.gov.

Entregar una tarjeta de vacunación al receptor o su cuidador.

Proporcionar la hoja informativa de **v-safe** a los receptores de la vacuna/cuidadores y alentar a los receptores de la vacuna a participar en **v-safe**. **V-safe** es una herramienta voluntaria para teléfonos inteligentes que utiliza mensajes de texto y encuestas web para verificar el estado de las personas que han sido vacunadas con el fin de identificar posibles efectos secundarios después de la vacunación contra la COVID-19. **V-Safe** hace preguntas que ayudan a los CDC a monitorear la seguridad de las vacunas contra la COVID-19. **V-safe** también proporciona recordatorios de la segunda dosis si es necesario y realiza un seguimiento telefónico en vivo por parte de los CDC si los participantes notifican un impacto significativo en la salud después de la vacunación contra la COVID-19. Para obtener más información, visite www.cdc.gov/vsafe.

REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA BIVALENTE CONTRA LA COVID-19 DE MODERNA EN VIRTUD DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

Para mitigar los riesgos de utilizar este fármaco no aprobado en virtud de la EUA y optimizar el posible beneficio de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna, se requieren los siguientes elementos. El uso de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna no aprobada para la inmunización activa con el fin de prevenir la COVID-19 en virtud de esta EUA se limita a lo siguiente (**se deben** cumplir todos los requisitos):

1. La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna está autorizada para su uso en personas de 18 años en adelante.

2. El proveedor de vacunación debe comunicar a la persona que recibe la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna o a su cuidador información congruente con la “HOJA INFORMATIVA SOBRE LA VACUNA PARA RECEPTORES Y CUIDADORES” antes de que la persona reciba la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.
3. El proveedor de vacunación debe incluir la información de vacunación en el Sistema de Información de Inmunización (*Immunization Information System, IIS*) de su jurisdicción local/estatal u otro sistema designado.
4. El proveedor de vacunación es responsable de la notificación obligatoria de los siguientes acontecimientos al Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos de Vacunas (*Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS*):
 - errores en la administración de la vacuna, estén o no asociados con un acontecimiento adverso;
 - acontecimientos adversos graves* (independientemente de que se atribuyan o no a la vacunación);
 - casos de miocarditis;
 - casos de pericarditis;
 - casos de síndrome inflamatorio multisistémico (MIS) en adultos; y
 - casos de COVID-19 que deriven en hospitalización o muerte.

Completar y presentar notificaciones al VAERS en línea a través de <https://vaers.hhs.gov/reportevent.html>. Para obtener más asistencia con la notificación al VAERS, llamar al 1-800-822-7967. Los informes deben incluir las palabras “Moderna COVID-19 Vaccine, Bivalent EUA” (EUA de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna) en la sección de descripción del informe.

5. El proveedor de vacunación es responsable de responder las solicitudes de la FDA respecto de información sobre errores de administración de la vacuna, casos de miocarditis, casos de pericarditis, acontecimientos adversos, casos de MIS en adultos y casos de COVID-19 que deriven en hospitalización o muerte después de la administración de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna a los receptores.

*Los acontecimientos adversos graves se definen como:

- muerte;
- acontecimiento adverso potencialmente mortal;
- hospitalización o prolongación de una hospitalización en curso;
- incapacidad persistente o significativa o alteración sustancial de la capacidad para desempeñar las funciones normales de la vida;
- anomalía congénita/defecto congénito;
- un acontecimiento médico importante que, según el criterio médico adecuado, puede poner en peligro a la persona y requerir intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los desenlaces mencionados anteriormente.

NOTIFICACIÓN DE OTROS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS AL VAERS Y A MODERNATX, INC.

Los proveedores de vacunación pueden notificar al VAERS otros acontecimientos adversos que no requieren notificación; para ello, pueden usar la información de contacto anterior.


En la medida que sea posible, notificar acontecimientos adversos a ModernaTX, Inc. usando la información de contacto que figura a continuación o proporcionando una copia del formulario del VAERS a ModernaTX, Inc.

Correo electrónico	Número de fax	Número de teléfono
ModernaPV@modernatx.com	1-866-599-1342	1-866-MODERNA (1-866-663-3762)

INFORMACIÓN ADICIONAL

Para preguntas generales, visitar el sitio web o llamar al número de teléfono que se indica a continuación.

Para acceder a las hojas informativas más recientes de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna, escanear el código QR o visitar el sitio web que se proporciona a continuación.

Sitio web	Número de teléfono
www.modernatx.com/covid19vaccine-eua 	1-866-MODERNA (1-866-663-3762)

ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Puede haber ensayos clínicos o disponibilidad de otras vacunas contra la COVID-19 en virtud de la EUA para su uso como dosis de refuerzo, incluidas vacunas bivalentes que contienen o codifican la proteína de la espícula de la variante ómicron del SARS-CoV-2.

PROGRAMA FEDERAL DE VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19

Esta vacuna se pone a disposición para uso de emergencia exclusivamente a través del Programa de Vacunación contra la COVID-19 de los CDC (el Programa de Vacunación). Los proveedores de atención médica deben inscribirse como proveedores en el Programa de Vacunación y cumplir con los requisitos del proveedor. Los proveedores de vacunación no pueden cobrar ningún honorario por la vacuna y no pueden cobrar al receptor de la vacuna ningún cargo de bolsillo por la administración. Sin embargo, los proveedores de vacunación pueden solicitar el reembolso correspondiente por parte de un programa o plan que cubra los honorarios de administración de la vacuna contra la COVID-19 para el receptor de la vacuna (seguro privado, Medicare, Medicaid, Programa de COVID-19 para Personas No Aseguradas de la

Administración de Recursos y Servicios de Salud [*Health Resources and Services Administration*, HRSA] para receptores que no tienen seguro). Para obtener información sobre los requisitos de los proveedores y la inscripción en el Programa de Vacunación contra la COVID-19 de los CDC, consultar <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/provider-enrollment.html>.

Se alienta a las personas que tengan conocimiento de cualquier posible infracción de los requisitos del Programa de Vacunación contra la COVID-19 de los CDC a notificarla a la Oficina del Inspector General, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU., al 1-800-HHS-TIPS o TIPS.HHS.GOV.

AUTORIDAD DE EMISIÓN DE LA EUA

El secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos (*Health and Human Services*, HHS) ha declarado una emergencia de salud pública que justifica el uso de emergencia de fármacos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19. En respuesta, la FDA emitió una EUA para el fármaco no aprobado, la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna, para la inmunización activa a fin de prevenir la COVID-19.

La FDA emitió esta EUA en función de la solicitud de ModernaTX, Inc. y de los datos presentados.

Para los usos autorizados, aunque se dispone de información científica limitada, en función de la totalidad de la evidencia científica disponible hasta la fecha, es razonable creer que la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna puede ser eficaz para la prevención de la COVID-19 en personas como se especifica en la *Información de prescripción completa de la EUA*.

Esta EUA para la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna finalizará cuando el secretario de HHS determine que las circunstancias que justifican la EUA ya no existen o cuando haya un cambio en el estado de aprobación del fármaco, de manera que ya no sea necesaria una EUA.

Para obtener más información acerca de la autorización de uso de emergencia, visitar el sitio web de la FDA en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.

PROGRAMA DE COMPENSACIÓN POR DAÑOS CAUSADOS POR CONTRAMEDIDAS

El Programa de Compensación por Daños Causados por Contramedidas (*Countermeasures Injury Compensation Program*, CICP) es un programa federal creado para ayudar a pagar los costos relacionados con la atención médica y otros gastos específicos para compensar a las personas que sufran daños después del uso de determinadas contramedidas médicas. Las contramedidas médicas son vacunas, medicamentos, dispositivos u otros elementos específicos utilizados para prevenir, diagnosticar o tratar al público durante una emergencia de salud pública o una amenaza para la seguridad. Para obtener más información sobre el CICP en relación con las vacunas para prevenir la COVID-19, visitar <http://www.hrsa.gov/cicp>, enviar un correo electrónico a cicp@hrsa.gov o llamar al: 1-855-266-2427.

Moderna US, Inc.
Cambridge, MA 02139

©2022 ModernaTX, Inc. Todos los derechos reservados.

Patente(s): www.modernatx.com/patents

Revisado: 31/ago/2022

FIN DE LA VERSIÓN CORTA DE LA HOJA INFORMATIVA

La versión larga (Información de prescripción completa de la EUA) comienza en la página siguiente

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA)

VACUNA BIVALENTE CONTRA LA COVID-19 DE MODERNA (ORIGINAL Y ÓMICRON BA.4/BA.5)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA DE LA EUA: ÍNDICE*

1 USO AUTORIZADO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Preparación para la administración

2.2 Administración

2.3 Administración de dosis y calendario

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Tratamiento de las reacciones alérgicas agudas

5.2 Miocarditis y pericarditis

5.3 Síncope

5.4 Inmunocompetencia alterada

5.5 Limitaciones de la eficacia de la vacuna

6 RESUMEN GENERAL DE SEGURIDAD

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

6.2 Experiencia posterior a la autorización

8 INSTRUCCIONES Y REQUISITOS DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y ERRORES DE ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA

10 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

11 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

11.2 Lactancia

11.3 Uso pediátrico

11.4 Uso geriátrico

13 DESCRIPCIÓN

14 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de acción

18 RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO Y DATOS DE RESPALDO PARA LA EUA

18.1 Eficacia de la serie primaria de dos dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años en adelante

18.2 Inmunogenicidad de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) administrada como una segunda dosis de refuerzo

18.3 Inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como una primera dosis de refuerzo después de una serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años en adelante

18.4 Inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como una primera dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna contra la COVID-19 autorizada o aprobada

19 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

20 INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA EL PACIENTE

21 INFORMACIÓN DE CONTACTO

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA)

1 USO AUTORIZADO

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5) está autorizada para su uso en virtud de una autorización de uso de emergencia (*emergency use authorization*, EUA) para la inmunización activa con el fin de prevenir la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) en personas de 18 años en adelante.

Esta Información de prescripción de la EUA corresponde únicamente a la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5), en lo sucesivo denominada vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solamente para inyección intramuscular.

La información de almacenamiento, preparación y administración en esta información de prescripción de la EUA corresponde a la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna para personas de 18 años en adelante, que se suministra en un vial de dosis múltiples con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris.

2.1 Preparación para la administración

- La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna se suministra como una suspensión congelada que no tiene conservantes y que debe descongelarse antes de su administración.
- Compruebe que la etiqueta del vial indique vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5).
- Descongelar cada vial antes de usarlo siguiendo las instrucciones a continuación.

Instrucciones de descongelación para la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna

Descongelar en la nevera	Descongelar a temperatura ambiente
Descongelar a una temperatura de entre 2 y 8 °C (36 y 46 °F) durante 2 horas. Dejar reposar cada vial a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de la administración.	Otra posibilidad sería descongelar a una temperatura de entre 15 y 25 °C (59 y 77 °F) durante 45 minutos.

- Después de descongelar, no volver a congelar.
- Mover el vial suavemente en forma de espiral después de descongelarlo, así como entre extracciones. **No agitar.** No diluir la vacuna.
- Las especialidades farmacéuticas 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.
- La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna 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.
- Una dosis de refuerzo para personas de 18 años en adelante es de 0,5 ml.
- Cada vial de dosis múltiples contiene 5 dosis de refuerzo de 0,5 ml.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no llega a una dosis completa de 0,5 ml, desechar el vial y su contenido. No mezclar lo que sobra de varios viales de la vacuna.
- Después de extraer la primera dosis de refuerzo de 0,5 ml, el vial debe mantenerse a una temperatura de entre 2 y 25 °C (entre 36 y 77 °F). Anotar la fecha y hora del primer uso en la etiqueta del vial de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna. Desechar el vial después de 12 horas. No volver a congelar.

2.2 Administración

Administrar la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna por vía intramuscular.

2.3 Administración de dosis y calendario

Se puede administrar una dosis única de refuerzo (0,5 ml) de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna al menos 2 meses después de completar la vacunación primaria o de recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19 autorizada o aprobada.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna es una suspensión para inyección. Cada dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna suministrada en un vial de dosis múltiples con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris para personas de 18 años en adelante es de 0,5 ml.

4 CONTRAINDICACIONES

No administrar la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna a personas con antecedentes conocidos de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna [*consultar Descripción (13)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Tratamiento de las reacciones alérgicas agudas

Debe tenerse a disposición de inmediato el tratamiento médico adecuado para tratar las reacciones alérgicas inmediatas en caso de producirse una reacción anafiláctica aguda después de la administración de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.

Monitorear a los receptores de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna para detectar reacciones adversas inmediatas de acuerdo con la guía de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html>).

5.2 Miocarditis y pericarditis

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

Los datos posteriores a la comercialización con las vacunas monovalentes de ARNm contra la COVID-19 autorizadas o aprobadas demuestran un aumento de los riesgos de miocarditis y pericarditis, especialmente en la primera semana después de recibir la segunda dosis de la serie

primaria o la primera dosis de refuerzo, en la mayoría de los casos las dosis de refuerzo se administran probablemente al menos 5 meses después de completar la vacunación primaria. Para la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, el riesgo observado es más alto en hombres de 18 a 24 años de edad. Aunque algunos casos requirieron apoyo en cuidados intensivos, los datos disponibles del seguimiento a corto plazo sugieren que, para la mayoría de las personas, los síntomas se resolvieron con un tratamiento conservador. Todavía no hay información disponible sobre posibles secuelas a largo plazo.

Algunos análisis de observación de los datos posteriores a la comercialización, pero no todos, indican que puede existir un mayor riesgo de presentar miocarditis y pericarditis en hombres menores de 40 años después de la segunda dosis de la serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en relación con otras vacunas de ARNm contra la COVID-19 autorizadas o aprobadas.

Los CDC han publicado consideraciones relacionadas con la miocarditis y la pericarditis después de la vacunación, incluida la vacunación de personas con antecedentes de miocarditis o pericarditis (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/myocarditis.html>).

5.3 Síncope

Puede producirse un síncope (desmayo) en asociación con la administración de vacunas inyectables. Deben existir procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

5.4 Inmunocompetencia alterada

Las personas inmunodeprimidas, incluidas aquellas que reciben tratamiento con inmunosupresores, pueden tener una respuesta reducida a la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.

5.5 Limitaciones de la eficacia de la vacuna

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

6 RESUMEN GENERAL DE SEGURIDAD

Es OBLIGATORIO que los proveedores de vacunación notifiquen al Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos de Vacunas (VAERS) todos los errores de administración de la vacuna, todos los acontecimientos adversos graves, los casos de miocarditis, los casos de pericarditis, los casos de síndrome inflamatorio multisistémico (MIS) en adultos, y los casos de COVID-19 que deriven en hospitalización o muerte después de la administración de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna. En la medida que sea posible, proporcionar una copia del formulario del VAERS a ModernaTX, Inc. Consultar la sección INSTRUCCIONES Y REQUISITOS DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y ERRORES DE ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA para obtener más información sobre la

notificación al VAERS y a ModernaTX, Inc.

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

- datos de seguridad de un estudio clínico que evaluó una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.1) no autorizada ni aprobada en EE. UU., en lo sucesivo denominada vacuna bivalente (original y ómicron BA.1),
- datos de seguridad de ensayos clínicos que evaluaron la vacunación primaria y de refuerzo con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna³, y
- datos de seguridad posteriores a la comercialización con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna

Los datos de seguridad acumulados con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna son relevantes para la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna porque estas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso. La vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) contenía 25 microgramos de ARNm mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados que codifica la glucoproteína espicular (S) estabilizada previa a la fusión de la cepa Wuhan-Hu-1 del SARS-CoV-2 (original) y 25 microgramos de ARNm que codifica la glucoproteína espicular (S) del linaje BA.1 de la variante ómicron del SARS-CoV-2, para un total de 50 microgramos de ARNm por dosis. Esta es la misma cantidad total de ARNm por dosis que una dosis de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna y que una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (previamente autorizada para la vacunación de refuerzo en personas de 18 años en adelante), y la mitad de la cantidad total de ARNm de una dosis de la serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna para personas de 12 años en adelante.

En un estudio clínico, las reacciones adversas en participantes de 18 años en adelante después de la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) fueron, entre otros, dolor en el lugar de inyección (77,3 %), fatiga (54,9 %), dolor de cabeza (43,9 %), mialgia (39,6 %), artralgia (31,1 %), escalofríos (23,8 %), hinchazón/dolor a la palpación axilar (17,4 %), náuseas/vómitos (10,3 %), eritema en el lugar de inyección (6,9 %), hinchazón en el lugar de inyección (6,9 %) y fiebre (4,4 %).

Se ha notificado anafilaxia y otras reacciones alérgicas graves, miocarditis, pericarditis y síncope tras la administración de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna fuera de los ensayos clínicos.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

³ La vacuna contra la COVID-19 de Moderna es una vacuna monovalente que codifica la proteína de la espícula solo del SARS-CoV-2 original.

En cinco ensayos clínicos (NCT04283461, NCT04405076, NCT04470427, NCT04649151, NCT04796896), aproximadamente 40 000 participantes de 6 meses en adelante recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. En un ensayo clínico (NCT04927065), aproximadamente 400 participantes de 18 años en adelante recibieron una dosis de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1).

El estudio 1 (NCT04470427) es un ensayo clínico en fase III, aleatorizado, controlado con placebo y con observador ciego realizado en los Estados Unidos con 30 346 participantes de 18 años en adelante que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna⁴ (n = 15 184) o placebo (n = 15 162). El estudio 2 (NCT04405076) es un estudio en fase II, aleatorizado, con observador ciego, controlado con placebo, de confirmación de dosis que incluyó una fase abierta con 171 participantes de 18 años en adelante que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna 6 meses (rango 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 en fase II/III, aleatorizado, controlado con placebo y con observador ciego realizado en los Estados Unidos con 3726 participantes de 12 años a 17 años que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 2486) o placebo (n = 1240). El estudio 4 (NCT04796896) incluye una parte del ensayo clínico en curso en fase II/III, aleatorizado, controlado con placebo y con observador ciego realizado en los Estados Unidos y Canadá con 10 390 participantes de 6 meses a 11 años que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 7799) o placebo (n = 2591). El estudio 5 (NCT04927065) es un estudio abierto en fase II/III en el que 437 participantes de 18 años en adelante que habían recibido una serie primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna 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 bivalente (original y ómicron BA.1) administrada como una segunda dosis de refuerzo

En el estudio 5 (NCT04927065), un estudio abierto en fase II/III realizado en Estados Unidos, se evaluó la inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) en comparación con una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna cuando se administró como una segunda dosis de refuerzo a participantes de 18 años en adelante que habían recibido previamente una serie primaria y una primera dosis de refuerzo con la vacuna contra la COVID-19 al menos 3 meses antes. El grupo de análisis de seguridad incluía a 437 participantes en el grupo de dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y a 377 participantes en el grupo de dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

La mediana de edad de la población fue de 60 años (intervalo: 20-96); 490 (60,2 %) participantes tenían entre 18 y 64 años y 324 (39,8 %) participantes tenían 65 años o más. En conjunto, el 44,8 % eran hombres, el 55,2 % eran mujeres, el 10,2 % eran hispanos o latinos, el 86,4 % eran blancos, el 7,4 % eran afroamericanos, el 3,7 % eran asiáticos, el 0,1 % eran indios americanos o

⁴ La vacuna contra la COVID-19 de Moderna se comercializa como SPIKEVAX (vacuna de ARNm contra la COVID-19), cuyo uso está aprobado en personas de 18 años en adelante.

nativos de Alaska, el 0,1 % eran nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, el 0,6 % eran de otras razas y el 1,1 % eran multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y los que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. Tras la dosis de refuerzo hasta la fecha de corte 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 ómicron BA.1) y de 57 días entre los receptores de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Reacciones adversas declaradas a solicitud del investigador

Se solicitó que se registraran las reacciones adversas locales y sistémicas, y el uso de antipiréticos en un diario electrónico durante 7 días después de cada inyección (es decir, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) entre los participantes que recibieron la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y los participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. Se realizó un seguimiento de los acontecimientos que persistieron durante más de 7 días hasta su resolución.

La Tabla 1 y la Tabla 2 presentan la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud del investigador notificadas dentro de los 7 días posteriores a una segunda dosis de refuerzo con la dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) en comparación con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 a <65 años y ≥ 65 años.

Tabla 1: Cantidad y porcentaje de participantes de 18 a 64 años con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud del investigador que comenzaron dentro de los 7 días posteriores a una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y BA.1) en comparación con una segunda dosis de refuerzo con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (conjunto de seguridad que declaró las reacciones adversas a solicitud del investigador)*

	Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) Dosis de refuerzo (N = 263) n (%)	Vacuna contra la COVID-19 de Moderna 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)
Hinchazón/dolor a la palpación axilar	56 (21,3)	39 (18,5)
Hinchazón/dolor a la palpación axilar, grado 3 ^a	0 (0)	4 (1,9)
Hinchazón (endurecimiento) ≥ 25 mm	22 (8,4)	15 (7,1)
Hinchazón (endurecimiento), 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		
Fatiga	154 (58,6)	115 (54,5)
Fatiga, grado 3 ^c	10 (3,8)	7 (3,3)
Dolor de cabeza	129 (49,0)	100 (47,4)

	Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) Dosis de refuerzo (N = 263) n (%)	Vacuna contra la COVID-19 de Moderna Dosis de refuerzo (N = 211) n (%)
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 ^c	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. Se recopilaban los acontecimientos y el uso de antipiréticos o analgésicos en el diario electrónico. El conjunto de seguridad que declaró las reacciones adversas a solicitud del investigador estaba formado por participantes que recibieron una dosis de refuerzo y contribuyeron a los datos de reacciones adversas declaradas a solicitud del investigador. La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 3 o 4 indica que no se notificaron acontecimientos.

^a Dolor e hinchazón/dolor a la palpación axilar de grado 3: se define como reacción que requiere cualquier uso de analgésicos de venta con receta; impide la actividad cotidiana.

^b Hinchazón y eritema de grado 3: se define como >100 mm/>10 cm.

^c Fatiga, mialgia y artralgia de grado 3: se define como reacción significativa; impide la actividad cotidiana.

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como reacción significativa que requiere cualquier uso de analgésicos de venta con receta o que impide la actividad cotidiana.

^e Escalofríos de grado 3: se define como reacción que impide la actividad cotidiana y que requiere intervención médica.

^f Fiebre de grado 3: se define como de $\geq 39,0$ °C a $\leq 40,0$ °C / $\geq 102,1$ °F a $\leq 104,0$ °F.

Tabla 2: Cantidad y porcentaje de participantes ≥ 65 años con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud del investigador que comenzaron dentro de los 7 días posteriores a una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) en comparación con una segunda dosis de refuerzo con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (conjunto de seguridad que declaró las reacciones adversas a solicitud del investigador)*

	Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) Dosis de refuerzo (N = 174) n (%)	Moderna Dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (N = 140) n (%)
Reacciones adversas locales		
Dolor	107 (61,5)	94 (67,1)
Dolor, grado 3 ^a	2 (1,1)	0 (0)
Hinchazón/dolor a la palpación axilar	20 (11,5)	15 (10,7)
Hinchazón/dolor a la palpación axilar, grado 3 ^a	1 (0,6)	0 (0)
Hinchazón (endurecimiento) ≥ 25 mm	8 (4,6)	8 (5,7)
Hinchazón (endurecimiento), grado 3 ^b	1 (0,6)	3 (2,1)

	Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) Dosis de refuerzo (N = 174) n (%)	Moderna Dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (N = 140) n (%)
Eritema (enrojecimiento) ≥ 25 mm	10 (5,7)	3 (2,1)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 ^b	2 (1,1)	1 (0,7)
Reacciones adversas sistémicas		
Fatiga	86 (49,4)	65 (46,8)
Fatiga, 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 ^c	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. Se recopilaban los acontecimientos y el uso de antipiréticos o analgésicos en el diario electrónico. El conjunto de seguridad que declaró las reacciones adversas a solicitud del investigador estaba formado por participantes que recibieron una dosis de refuerzo y contribuyeron a los datos de reacciones adversas declaradas a solicitud del investigador. La ausencia de filas para las reacciones adversas de grado 3 o 4 indica que no se notificaron acontecimientos.

^a Dolor e hinchazón/dolor a la palpación axilar de grado 3: se define como reacción que requiere cualquier uso de analgésicos de venta con receta; impide la actividad cotidiana.

^b Hinchazón y eritema de grado 3: se define como >100 mm/ >10 cm.

^c Fatiga, mialgia y artralgia de grado 3: se define como reacción significativa; impide la actividad cotidiana.

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como reacción significativa que requiere cualquier uso de analgésicos de venta con receta o que impide la actividad cotidiana.

^e Escalofríos de grado 3: se define como reacción que impide la actividad cotidiana y que requiere intervención médica.

^f Náuseas/vómitos de grado 3: se define como reacción que impide la actividad cotidiana; requiere hidratación intravenosa ambulatoria.

La mediana de la duración de las reacciones adversas locales y sistémicas notificadas a solicitud del investigador fue de 2 días en los participantes que recibieron una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas.

Acontecimientos adversos declarados de manera espontánea

Se supervisó a los participantes para detectar acontecimientos adversos declarados de manera espontánea durante un máximo de 28 días después de la dosis de refuerzo. Se registrarán los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos que hayan recibido atención médica durante todo el estudio. A fecha de 27 de abril de 2022, entre los participantes que habían recibido una dosis de refuerzo (vacuna bivalente [original y ómicron BA.1]=437, vacuna contra la COVID-19 de Moderna=377), el 18,5 % de los participantes (n = 81) que recibieron la vacuna

bivalente (original y ómicron BA.1) y el 20,7 % de los participantes (n = 78) que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna notificaron de manera espontánea acontecimientos adversos que se produjeron dentro de los 28 días posteriores a la vacunación. En estos análisis, el 99,9 % de los participantes del estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis de refuerzo. La incidencia de acontecimientos adversos declarados de manera espontánea fue similar entre los grupos de vacunas y no se identificaron nuevas inquietudes con respecto a la seguridad.

Acontecimientos adversos graves

A fecha de 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 ómicron BA.1) y de 57 días entre los receptores de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. El 0,7 % (n = 3) de los participantes que recibieron la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y el 0,3 % (n = 1) de los participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna notificaron acontecimientos adversos graves. Ninguno de los acontecimientos del grupo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) o del grupo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna se consideró relacionado con la vacuna.

Vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como una serie primaria de dos dosis

Participantes de 18 años de edad en adelante

La seguridad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna se evaluó en un ensayo clínico en curso en fase III, aleatorizado, controlado con placebo y con observador ciego realizado en los Estados Unidos con 30 346 participantes de 18 años en adelante que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 15 184) o placebo (n = 15 162) (Estudio 1, NCT04470427). Tras la emisión de la autorización de uso de emergencia (18 de diciembre de 2020) para la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, se desenmascaró de forma gradual a los participantes durante un periodo de meses para ofrecer a los participantes de placebo la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. La mediana de la duración del seguimiento de la seguridad después de la segunda inyección durante la fase enmascarada fue de 4 meses. La mediana de la duración del seguimiento de la seguridad después de la segunda inyección, incluyendo tanto la fase enmascarada como la fase abierta, fue de 6 meses.

En el estudio 1, la mediana de edad de la población fue de 52 años (intervalo: 18-95); 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 eran hombres, el 47,4 % eran mujeres, el 20,5 % eran hispanos o latinos, el 79,2 % eran blancos, el 10,2 % eran afroamericanos, el 4,6 % eran asiáticos, el 0,8 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,2 % eran nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, el 2,0 % eran de otras razas y el 2,1 % eran multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y los que recibieron placebo.

Acontecimientos adversos declarados de manera espontánea

Se supervisó a los participantes para detectar acontecimientos adversos declarados de manera espontánea durante 28 días después de cada dosis. Se registrarán los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos que hayan recibido atención médica durante todo el estudio (2 años). Entre los 30 346 participantes que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna (N = 15 184) o placebo (N = 15 162), el 31,3 % de los participantes (n = 4752) que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y el 28,6 % de los participantes (n = 4338) que recibieron placebo notificaron de manera espontánea acontecimientos adversos que se produjeron dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación.

Durante el periodo de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron acontecimientos relacionados con la linfadenopatía en el 1,7 % de los receptores de la vacuna y en el 0,8 % de los receptores de placebo. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, linfadenitis, dolor en los ganglios linfáticos, linfadenopatía en el lugar de la vacuna, linfadenopatía en el lugar de inyección y masa axilar.

Durante el periodo de seguimiento de 7 días de cualquier vacunación, se notificaron acontecimientos de hipersensibilidad de erupción cutánea en el lugar de inyección o urticaria en el lugar de inyección, los cuales están probablemente relacionados con la vacunación, en 6 participantes del grupo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y en ninguno del grupo de placebo. El 1,4 % de los receptores de la vacuna y el 0,7 % de los receptores de placebo notificaron reacciones retardadas en el lugar de inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación. Las reacciones retardadas en el lugar de inyección incluyeron dolor, eritema e hinchazón, y probablemente estén relacionadas con la vacunación.

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

En la parte enmascarada del estudio, hubo 50 informes de herpes zóster en el grupo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y 23 en el grupo de placebo. En el periodo de 28 días después de cualquier vacunación, hubo 22 casos de herpes zóster en el grupo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y 15 en el grupo de placebo. La información disponible en la actualidad sobre el herpes zóster es insuficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

No hubo otros patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de acontecimientos adversos (incluidos otros acontecimientos neurológicos, neuroinflamatorios y trombóticos) que indicaran una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Acontecimientos adversos graves

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

Hubo tres acontecimientos adversos graves de angioedema/hinchazón facial en el grupo de la vacuna en receptores con antecedentes de inyección de rellenos dermatológicos. El inicio de la hinchazón se notificó 1 y 2 días después de la segunda dosis y probablemente estaba relacionada con la vacunación.

No hubo otros patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de acontecimientos adversos graves (incluidos acontecimientos neurológicos, neuroinflamatorios y trombóticos) que indicaran una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Adolescentes de 12 años a 17 años de edad

Se recogieron datos de seguridad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en adolescentes en un ensayo clínico en curso en fase II/III, aleatorizado, controlado con placebo y con observador ciego realizado en los Estados Unidos con 3726 participantes de 12 años a 17 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 2486) o placebo (n = 1240) (estudio 3, NCT04649151). En conjunto, el 51,4 % eran hombres, el 48,6 % eran mujeres, el 11,6 % eran hispanos o latinos, el 83,9 % eran blancos, el 3,4 % eran afroamericanos, el 5,9 % eran asiáticos, el 0,5 % eran indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % eran nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, el 1,0 % eran de otras razas y el 4,5 % eran multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y los que recibieron placebo.

Acontecimientos adversos declarados de manera espontánea

Se supervisó a los participantes para detectar acontecimientos adversos declarados de manera espontánea durante un máximo de 28 días después de cada dosis. Se registrarán los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos que hayan recibido atención médica durante todo el estudio. A fecha de 8 de mayo de 2021, entre los participantes que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o placebo (vacuna = 2486, placebo = 1240), el 20,5 % de los participantes (n = 510) que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y el 15,9 % de los participantes (n = 197) que recibieron placebo notificaron de manera espontánea acontecimientos adversos que se produjeron dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación. En estos análisis, el 97,3 % de los participantes del estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2.

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

Durante el periodo de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, en el 5,0 % de los receptores de la vacuna y en el 0,5 % de los receptores de placebo se notificaron acontecimientos relacionados con linfadenopatía que no se recogieron necesariamente en el diario electrónico de 7 días. Estos acontecimientos incluyeron linfadenopatía, linfadenopatía en el lugar de la vacuna y linfadenopatía en el lugar de inyección, los cuales estaban relacionados de forma plausible con la vacunación.

Durante el periodo de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron acontecimientos adversos de hipersensibilidad en el 1,8 % de los receptores de la vacuna y en el 0,6 % de los receptores de placebo. Los acontecimientos de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción cutánea en el lugar de inyección y urticaria en el lugar de inyección, los cuales están probablemente relacionados con la vacunación. En el 0,9 % de los receptores de la vacuna y en ningún receptor de placebo se notificaron reacciones retardadas en el lugar de inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación. Las reacciones retardadas en el lugar de inyección incluyeron dolor, eritema e hinchazón, y probablemente estén relacionadas con la vacunación.

No hubo otros patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de acontecimientos adversos que indicaran una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Acontecimientos adversos graves

A fecha de 8 de mayo de 2021, el 0,2 % (n = 6) de los participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron placebo notificaron acontecimientos adversos graves. En estos análisis, el 97,3 % de los participantes del 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 hubo patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de acontecimientos adversos graves que indicaran una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Análisis de seguridad adicionales

Los participantes del estudio 3 comenzaron a entrar en una fase observacional abierta después del 10 de mayo de 2021. Se realizó un análisis de la seguridad a largo plazo en los participantes del estudio 3 que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 2486) con una fecha de corte del 31 de enero de 2022. En estos análisis, la mediana de la duración del seguimiento, incluidas las fases enmascarada y abierta, fue de 312 días después de la dosis 2 y el 95,6 % de los participantes del estudio habían tenido al menos 6 meses de seguimiento después de la dosis 2. Hasta la fecha de corte, no hubo acontecimientos adversos graves considerados causalmente relacionados con la vacuna.

Personas de 6 años a 11 años

Los datos de seguridad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna del estudio 4 incluyeron datos de 4002 participantes de 6 años a 11 años que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 3007) o placebo (n = 995). Hasta la fecha de corte de los datos del 10 de noviembre de 2021, la mediana de la duración del seguimiento ciego para la seguridad fue de 51 días después de la dosis 2, y 1284 participantes habían sido objeto de seguimiento durante al menos 2 meses después de la dosis 2 (vacuna = 1006, placebo = 218).

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

Acontecimientos adversos declarados de manera espontánea

Se supervisó a los participantes para detectar acontecimientos adversos declarados de manera espontánea durante un máximo de 28 días después de cada dosis. Se registrarán los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos que hayan recibido atención médica durante todo el estudio. A fecha de 10 de noviembre de 2021, entre los participantes que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o placebo (vacuna = 3007, placebo = 995), el 29,6 % de los participantes (n = 891) que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y el 25,1 % de los participantes (n = 250) que recibieron placebo notificaron de manera espontánea acontecimientos adversos que se produjeron dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación. En estos análisis, el 98,6 % de los participantes del estudio tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2.

Durante el periodo de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron acontecimientos relacionados con la linfadenopatía en el 1,8 % de los receptores de la vacuna y en el 0,6 % de los receptores de placebo. Estos acontecimientos incluyeron linfadenopatía, dolor en los ganglios linfáticos, linfadenopatía en el lugar de inyección y linfadenopatía en el lugar de la vacuna, los cuales estaban relacionados de forma plausible con la vacunación.

Durante el periodo de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron acontecimientos adversos de hipersensibilidad en el 4,3 % de los receptores de la vacuna y en el 2,1 % de los receptores de placebo. Los acontecimientos de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción cutánea en el lugar de inyección y urticaria en el lugar de inyección, los cuales están probablemente relacionados con la vacunación. En el 2,7 % de los receptores de la vacuna y en el 0,2 % de los receptores de placebo se notificaron reacciones retardadas en el lugar de inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación. Las reacciones retardadas en el lugar de inyección incluyeron dolor, eritema e hinchazón, y probablemente estén relacionadas con la vacunación.

Durante el periodo de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron

acontecimientos de dolor abdominal (incluidos dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y dolor en la parte inferior del abdomen) en el 1,1 % de los receptores de la vacuna y en el 0,6 % de los receptores de placebo. La información disponible en la actualidad es insuficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

No hubo otros patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de acontecimientos adversos que indicaran una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Acontecimientos adversos graves

A fecha de 10 de noviembre de 2021, el 0,2 % (n = 6) de los participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron placebo notificaron acontecimientos adversos graves. Ninguno de los acontecimientos del grupo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna se consideró relacionado con la vacuna. En estos análisis, el 98,6 % de los participantes del 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 hubo patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de acontecimientos adversos graves que indicaran una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Análisis de seguridad adicionales

Los participantes de 6 años a 11 años del estudio 4 comenzaron a entrar en una fase observacional abierta después del 1 de noviembre de 2021. Se realizó un análisis de la seguridad a largo plazo en participantes de 6 años a 11 años del estudio 4 que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 3007) con una fecha de corte del 21 de febrero de 2022. En estos análisis, la mediana de la duración del seguimiento, incluidas las fases enmascarada y abierta, fue de 158 días después de la dosis 2. Hasta la fecha de corte, no hubo acontecimientos adversos graves considerados causalmente relacionados con la vacuna.

Personas de 6 meses a 5 años

Los datos de seguridad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna del estudio 4 incluyeron datos de 6388 participantes de 6 meses a 5 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 4792) o placebo (n = 1596). Hasta la fecha de corte de los datos del 21 de febrero de 2022, la mediana de la duración del seguimiento ciego para la seguridad de los participantes de 6 meses a 23 meses fue de 68 días después de la dosis 2. En los participantes de 2 años a 5 años, la mediana de la duración del seguimiento ciego para la seguridad fue de 71 días después de la dosis 2.

Entre los participantes de 6 meses a 23 meses, el 51,1 % eran hombres, el 48,9 % eran mujeres, el 13,2 % eran hispanos o latinos, el 79,0 % eran blancos, el 3,1 % eran afroamericanos, el 4,9 % eran asiáticos, el 0,2 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % eran nativos de

Hawái u otras islas del Pacífico, el 1,5 % eran de otras razas y el 10,6 % eran multirraciales. Entre los participantes de 2 años a 5 años, el 50,8 % eran hombres, el 49,2 % eran mujeres, el 14,2 % eran hispanos o latinos, el 76,5 % eran blancos, el 4,5 % eran afroamericanos, el 6,0 % eran asiáticos, el 0,4 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,3 % eran nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, el 1,5 % eran de otras razas y el 10,4 % eran multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y los que recibieron placebo.

Acontecimientos adversos declarados de manera espontánea

Se supervisó a los participantes para detectar acontecimientos adversos declarados de manera espontánea durante un máximo de 28 días después de cada dosis, y el seguimiento continúa en curso. Se registrarán los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos adversos que hayan recibido atención médica durante todo el estudio.

A fecha de 21 de febrero de 2022, entre los participantes de 6 meses a 23 meses que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o placebo (vacuna = 1761, placebo = 589), el 49,3 % de los participantes (n = 869) que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y el 48,2 % de los participantes (n = 284) que recibieron placebo notificaron de manera espontánea eventos adversos que se produjeron dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación. En estos análisis, el 83,1 % de los participantes del estudio de 6 meses a 23 meses tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2. Entre los participantes de 2 años a 5 años que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o placebo (vacuna = 3031, placebo = 1007), el 40,0 % de los participantes (n = 1212) que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y el 37,5 % de los participantes (n = 378) que recibieron placebo notificaron de manera espontánea eventos adversos que se produjeron dentro de los 28 días posteriores a cada vacunación. En estos análisis, el 89,3 % de los participantes del estudio de 2 años a 5 años tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2.

Durante el periodo de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron acontecimientos relacionados con linfadenopatía en el 1,5 % de los receptores de la vacuna y en el 0,2 % de los receptores de placebo que tenían entre 6 meses y 23 meses, y en el 0,9 % de los receptores de la vacuna y en <0,1 % de los receptores de placebo que tenían entre 2 años y 5 años. Estos acontecimientos incluyeron linfadenopatía, linfadenopatía en el lugar de inyección y linfadenopatía en el lugar de la vacuna, los cuales estaban relacionados de forma plausible con la vacunación.

Durante el periodo de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron acontecimientos adversos de hipersensibilidad en el 3,9 % de los receptores de la vacuna y en el 5,3 % de los receptores de placebo que tenían entre 6 meses y 23 meses, y en el 3,5 % de los receptores de la vacuna y en el 2,5 % de los receptores de placebo que tenían entre 2 años y 5 años. Los acontecimientos de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción cutánea en el lugar de inyección y urticaria en el lugar de inyección, los cuales están probablemente relacionados con la vacunación. En el 1,2 % de los receptores de la vacuna y en ningún receptor de placebo que tenían entre 6 meses y 23 meses, y en el 1,4 % de los receptores de la vacuna y en <0,1 % de los receptores de placebo que tenían entre 2 años y 5 años se

notificaron reacciones retardadas en el lugar de inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación. Las reacciones retardadas en el lugar de inyección incluyeron dolor, eritema e hinchazón, y probablemente estén relacionadas con la vacunación.

Durante el periodo de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, se notificaron acontecimientos de dolor abdominal (incluidos dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y molestias abdominales) en el 0,7 % de los receptores de la vacuna y en el 0,4 % de los receptores de placebo que tenían entre 2 años y 5 años. La información disponible en la actualidad es insuficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

No hubo otros patrones notables ni desequilibrios numéricos entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de acontecimientos adversos que indicaran una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Acontecimientos adversos graves

A fecha de 21 de febrero de 2022, se notificaron acontecimientos 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, que tenían entre 6 meses y 23 meses, y en el 0,3 % (n = 9) de los participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y en el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron el placebo, que tenían entre 2 años y 5 años. En estos análisis, el 83,1 % de los participantes del estudio de 6 meses a 23 meses tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2, y la mediana del tiempo de seguimiento de 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 años 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 meses a 23 meses que recibieron la vacuna, una mujer de 1 año presentó acontecimientos adversos graves de fiebre de grado 3 seis horas después de la dosis 1 y convulsión febril 1 día después de la dosis 1. Estos acontecimientos se consideraron relacionados con la vacunación. En los participantes de 2 años a 5 años que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, ninguno de los acontecimientos se consideró relacionado con la vacuna.

Vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como una primera dosis de refuerzo después de una serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años en adelante

El estudio 2 es un estudio en fase II, aleatorizado, controlado con placebo y con observador ciego, de confirmación de dosis para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años en adelante (NCT04405076). En este estudio, 198 participantes recibieron dos dosis (0,5 ml con 1 mes de diferencia) de la serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. En una fase abierta, 171 de esos participantes recibieron una dosis única de refuerzo (0,25 ml) al menos 6 meses (rango de 5,8 a 8,5 meses) después de recibir la segunda dosis de la serie primaria.

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

Reacciones adversas declaradas a solicitud del investigador

La Tabla 3 presenta la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud del investigador notificadas entre los receptores de la dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna del estudio 2 de 18 a <65 años y ≥65 años, respectivamente, dentro de los 7 días posteriores a una vacunación de refuerzo.

Tabla 3: Cantidad y porcentaje de participantes de 18 años en adelante con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud del investigador que comenzaron dentro de los 7 días* posteriores a la dosis de refuerzo con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (conjunto de seguridad que declaró las reacciones adversas a solicitud del investigador)†

	Participantes De 18 años 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)
Hinchazón/dolor a la palpación axilar	32 (24,8)	2 (5,3)
Hinchazón/dolor a la palpación axilar, grado 3 ^a	1 (0,8)	0 (0)
Hinchazón (endurecimiento) ≥25 mm	8 (6,2)	1 (2,6)
Hinchazón (endurecimiento), 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		
Fatiga	80 (62,0)	18 (47,4)
Fatiga, 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 ^c	2 (1,6)	0 (0,0)
Erupción cutánea	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. Se recopilaron los acontecimientos y el uso de antipiréticos o analgésicos en el diario electrónico.

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

^a Dolor e hinchazón/dolor a la palpación axilar de grado 3: se define como reacción que requiere cualquier uso de analgésicos de venta con receta; impide la actividad cotidiana.

^b Hinchazón y eritema de grado 3: se define como >100 mm/>10 cm.

^c Fatiga, mialgia y artralgia de grado 3: se define como reacción significativa; impide la actividad cotidiana.

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como reacción significativa que requiere cualquier uso de analgésicos de venta con receta o que impide la actividad cotidiana.

^e Fiebre de grado 3: se define como de $\geq 39,0$ °C a $\leq 40,0$ °C / $\geq 102,1$ °F a $\leq 104,0$ °F.

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

Acontecimientos adversos declarados de manera espontánea

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 de corte (16 de agosto de 2021). Hasta la fecha de corte, no hubo acontecimientos adversos notificados espontáneamente que no se hubieran registrado como reacciones locales y sistémicas notificadas a solicitud del investigador que se consideraran causalmente relacionados con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna

Acontecimientos adversos graves

De los 171 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, no se notificaron acontecimientos adversos graves desde la dosis de refuerzo hasta 28 días después de la dosis de refuerzo. Hasta la fecha de corte del 16 de agosto de 2021, no hubo acontecimientos adversos graves después de la dosis de refuerzo considerados causalmente relacionados con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como una primera dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna contra la COVID-19 autorizada o aprobada

La seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en personas que completaron la vacunación primaria con otra vacuna contra la COVID-19 autorizada o aprobada (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere de la seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada después de la finalización de una serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (dosis de refuerzo homóloga) y a partir de datos de un ensayo clínico independiente abierto en fase I/II (NCT04889209) realizado en los Estados Unidos que evaluó una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. La dosis de refuerzo que los participantes del estudio recibieron contenía el doble de la cantidad de ARNm en comparación con la dosis de refuerzo autorizada de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. En este estudio, los adultos que habían completado la vacunación primaria con una serie de 2 dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (N = 151), una dosis única de la vacuna contra la COVID-19 de Janssen (N = 156) o una serie de 2 dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (N = 151) al menos 12 semanas (rango de 12 a 20 semanas) antes de la inscripción y que no notificaron antecedentes de infección por SARS-CoV-2 se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de refuerzo de una de tres vacunas:

la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, la vacuna contra la COVID-19 de Janssen o la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Se evaluaron los acontecimientos adversos durante 28 días después de la dosis de refuerzo. Luego de una revisión general de las reacciones adversas notificadas después de la dosis de refuerzo heteróloga de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, no se identificó ninguna inquietud de seguridad nueva en comparación con las reacciones adversas notificadas después de las dosis primarias de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna o de la dosis de refuerzo homóloga.

Vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como una segunda dosis de refuerzo tras la vacunación primaria y de refuerzo con otra vacuna contra la COVID-19 autorizada o aprobada

En un estudio realizado independientemente (*Gili Regev-Yochay, Tal Gonen, Mayan Gilboa, et al. 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2202542*), la vacuna contra la COVID-19 de Moderna se administró como una segunda dosis de refuerzo a 120 participantes mayores de 18 años que habían recibido una serie primaria de 2 dosis y una primera dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech al menos 4 meses antes. No se informaron nuevas inquietudes con respecto a la seguridad durante hasta tres semanas de seguimiento después de la segunda dosis de refuerzo.

6.2 Experiencia posterior a la autorización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. Debido a que estas reacciones se notifican de forma voluntaria, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos cardíacos: miocarditis, pericarditis

Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia

Trastornos del sistema nervioso: síncope

8 INSTRUCCIONES Y REQUISITOS DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y ERRORES DE ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA

Consultar el Resumen general de seguridad (Sección 6) para obtener más información.

El proveedor de vacunación inscrito en el Programa Federal de Vacunación contra la COVID-19 es responsable de la notificación OBLIGATORIA de los acontecimientos enumerados después de la administración de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna al Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos de Vacunas (VAERS):

- Errores de administración de la vacuna, estén o no asociados con un acontecimiento adverso.
- Acontecimientos adversos graves* (independientemente de que se atribuyan o no a la vacunación).
- Casos de miocarditis.
- Casos de pericarditis.

- Casos de síndrome inflamatorio multisistémico (MIS) en adultos.
- Casos de COVID-19 que provocan la hospitalización o la muerte.

*Los acontecimientos adversos graves se definen como:

- muerte;
- acontecimiento adverso potencialmente mortal;
- hospitalización o prolongación de una hospitalización en curso;
- incapacidad persistente o significativa o alteración sustancial de la capacidad para desempeñar las funciones normales de la vida;
- anomalía congénita/defecto congénito;
- un acontecimiento médico importante que, según el criterio médico adecuado, puede poner en peligro a la persona y requerir intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los desenlaces mencionados anteriormente.

Instrucciones para la notificación al VAERS

El proveedor de vacunación inscrito en el Programa Federal de Vacunación contra la COVID-19 debe completar y presentar un formulario del VAERS a FDA mediante el uso de uno de los siguientes métodos:

- Completar y presentar la notificación en línea en <https://vaers.hhs.gov/reportevent.html>, o
- En caso de no poder presentar este formulario de manera electrónica, se puede enviar por fax al VAERS al 1-877-721-0366. En caso de necesitar más ayuda para presentar una notificación, se puede llamar a la línea de información gratuita del VAERS al 1-800-822-7967 o enviar un correo electrónico a info@vaers.org.

IMPORTANTE: Al notificar eventos adversos o errores de administración de la vacuna al VAERS, se debe completar todo el formulario con información detallada. Es importante que la información que se notifique a la FDA sea tan detallada y completa como sea posible. Información que se debe incluir:

- Características demográficas del paciente (p. ej., nombre del paciente, fecha de nacimiento).
- Antecedentes médicos pertinentes.
- Detalles pertinentes sobre la hospitalización y la evolución de la enfermedad.
- Medicamentos concomitantes.
- Cronología de los acontecimientos adversos en relación con la administración de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.
- Información virológica y de laboratorio pertinente.
- Desenlace del acontecimiento y cualquier información de seguimiento adicional si está disponible en el momento de la notificación al VAERS. Se debe completar la notificación posterior de la información de seguimiento si se llega a disponer de más detalles.

Se destacan los siguientes pasos para proporcionar la información necesaria para el seguimiento de la seguridad:

1. En la casilla 17, proporcionar información sobre la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna y cualquier otra vacuna administrada el mismo día; en la casilla 22,

- proporcionar información sobre cualquier otra vacuna recibida dentro del mes anterior.
2. En la casilla 18, incluir la descripción del acontecimiento:
 - a. Escribir “Moderna COVID-19 Vaccine, Bivalent EUA” (EUA de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna) en la primera línea.
 - b. Proporcionar una notificación detallada del error de administración de la vacuna y/o del acontecimiento adverso. Es importante proporcionar información detallada sobre el paciente y el acontecimiento adverso/error de medicación para la evaluación en curso de la seguridad de esta vacuna no aprobada. Consultar la información que se debe incluir, que figura más arriba.
 3. Información de contacto:
 - a. En la casilla 13, proporcionar el nombre y la información de contacto del proveedor de atención médica prescriptor o de la persona designada por la institución que sea responsable de la notificación.
 - b. En la casilla 14, proporcionar el nombre y la información de contacto del mejor médico/profesional de atención médica con quien comunicarse respecto del evento adverso.
 - c. En la casilla 15, proporcionar la dirección del centro en el que se administró la vacuna (NO la dirección del consultorio del proveedor de atención médica).

Otras instrucciones de notificación

Los proveedores de vacunación pueden notificar al VAERS otros acontecimientos adversos que no requieren notificación; para ello, pueden usar la información de contacto anterior.

En la medida que sea posible, notificar acontecimientos adversos a ModernaTX, Inc. usando la información de contacto que figura a continuación o proporcionando una copia del formulario del VAERS a ModernaTX, Inc.

Correo electrónico	Número de fax	Número de teléfono
ModernaPV@modernatx.com	1-866-599-1342	1-866-MODERNA (1-866-663-3762)

10 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No hay datos para evaluar la administración concomitante de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna con otras vacunas.

11 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Existe un registro de exposición durante el embarazo que supervisa los desenlaces del embarazo en mujeres expuestas a la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna durante el

embarazo. Se alienta a las mujeres que recibieron la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna durante el embarazo a que se inscriban en el registro llamando al 1-866-MODERNA (1-866-663-3762).

Resumen de riesgos

Todos los embarazos conllevan un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos 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 contra la COVID-19 de Moderna administrada a mujeres embarazadas son insuficientes para informar los riesgos asociados con la vacuna en el embarazo. No hay datos disponibles sobre la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna administrada a mujeres embarazadas.

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

11.2 Lactancia

Resumen de riesgos

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

11.3 Uso pediátrico

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna no está autorizada para su uso en personas menores de 18 años.

11.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.1) incluyeron a participantes de 65 años en adelante, y sus datos contribuyen a la evaluación general de la seguridad y la eficacia de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna. [consultar *Resumen general de seguridad (6.1) y Resultados del ensayo clínico y datos de respaldo para la EUA (18.1)*]. Se notificaron algunas reacciones adversas locales y sistémicas en una proporción más baja de participantes de 65 años en adelante en comparación con los participantes de 18 a 64 años [consultar *Resumen general de seguridad (6.1)*].

En un estudio clínico en fase III en curso (estudio 1) de la administración de dosis de la serie

primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, el 24,8 % de los participantes (n = 7520) tenían 65 años en adelante y el 4,6 % de los participantes (n = 1399) tenían 75 años en adelante.

En un estudio clínico en fase II/III en curso (estudio 5) de una dosis única de refuerzo de la vacuna bivalente (original y BA.1), el 39,8 % (n = 174) de los participantes tenían 65 años en adelante.

En un estudio clínico en fase II (estudio 2) de una dosis única de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, el 22,2 % (n = 38) de los participantes tenían 65 años en adelante.

13 DESCRIPCIÓN

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna se suministra en forma de suspensión estéril de color blanco a blanquecino para inyección intramuscular.

Cada dosis de refuerzo de 0,5 ml de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5) contiene 25 microgramos de ARN mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados que codifica la glucoproteína espicular (S) estabilizada previa a la fusión de la cepa Wuhan-Hu-1 del SARS-CoV-2 (original) y 25 microgramos de ARNm que codifica la proteína S de los linajes BA.4 y BA.5 de la variante ómicron del SARS-CoV-2 (ómicron BA.4/BA.5). Las proteínas S de los linajes BA.4 y BA.5 de la variante ómicron del SARS-CoV-2 son idénticas. Cada dosis también contiene los siguientes componentes: un contenido total de lípidos de 1,01 mg (SM-102, polietilenglicol [PEG] 2000 dimiristoil glicerol [DMG], colesterol y 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina [DSPC]), 0,25 mg de trometamina, 1,2 mg de clorhidrato de trometamina, 0,021 mg de ácido acético, 0,10 mg de acetato de sodio trihidratado y 43,5 mg de sacarosa.

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna no contiene conservantes.

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

14 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de acción

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

18 RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO Y DATOS DE RESPALDO PARA LA EUA

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna se basa en la eficacia de la vacunación primaria y de refuerzo con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y la inmunogenicidad de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente

(original y ómicron BA.1).

18.1 Eficacia de la serie primaria de dos dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años en adelante

El estudio 1 es un ensayo clínico en curso en fase III, aleatorizado, controlado con placebo y con observador ciego para evaluar la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años en adelante que se lleva a cabo en los Estados Unidos (NCT04470427). La aleatorización se estratificó por edad y riesgo para la salud: de 18 a <65 años sin comorbilidades (sin riesgo de progreso a COVID-19 grave), de 18 a <65 años con comorbilidades (en riesgo de progreso a COVID-19 grave) y de 65 años en adelante 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 indicativos de infección al momento del ingreso al estudio. El estudio permitió la inclusión de participantes con afecciones médicas preexistentes estables, definidas como enfermedades que no requirieron un cambio significativo en el tratamiento ni hospitalización por empeoramiento de la enfermedad durante los 3 meses anteriores a la inscripción, así como participantes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) estable. En total, 30 420 participantes fueron aleatorizados por igual para recibir 2 dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna o solución salina de placebo con 1 mes de diferencia. Se realizará un seguimiento de la eficacia y la seguridad de los participantes hasta 24 meses después de la segunda dosis.

La población del análisis principal de eficacia (que se denomina “grupo según el protocolo”) incluyó a 28 207 participantes que recibieron dos dosis (0,5 ml en el mes 0 y mes 1) de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 14 134) o de placebo (n = 14 073) y que tenían un estado negativo para SARS-CoV-2 al inicio. En el grupo 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 edad de los participantes fue de 53 años (rango de 18 a 95), y el 25,3 % de los participantes tenían de 65 años en adelante. De los participantes del estudio en el grupo según el protocolo, el 18,5 % presentaba un mayor riesgo de COVID-19 grave como consecuencia de, al menos, una afección médica preexistente (enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía importante, obesidad grave, diabetes, enfermedad hepática o infección por VIH), independientemente de la edad. No hubo diferencias notables en las características demográficas ni en las afecciones médicas preexistentes entre los participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y aquellos que recibieron placebo.

Eficacia contra la COVID-19

Se definió la COVID-19 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/ $\geq 100,4$ °F), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, nuevos trastornos olfativos y del gusto; o el participante debe haber presentado 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 una muestra de saliva (o una muestra respiratoria, si está hospitalizado) con resultado positivo para SARS-CoV-2 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR). Los casos de COVID-19 fueron validados por un comité de validación clínica.

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

Tabla 4: Análisis principal de eficacia: COVID-19* en participantes de 18 años en adelante que comienza 14 días después de la dosis 2 según las evaluaciones del comité de validación (grupo según el protocolo)

Vacuna contra la COVID-19 de Moderna			Placebo			% de eficacia de la vacuna (CI del 95 %)†
Participantes (N)	COVID-19 Casos (n)	Tasa de incidencia de COVID-19 por 1000 años-persona	Participantes (N)	COVID-19 Casos (n)	Tasa de incidencia de COVID-19 por 1000 años-persona	
14 134	11	3328	14 073	185	56 510	94,1 (89,3, 96,8)

* COVID-19: COVID-19 sintomática que requiere resultados positivos 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 (*vaccine effectiveness*, VE) e CI del 95 % a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

En la Tabla 5, se presentan los análisis de subgrupos de la eficacia de la vacuna.

Tabla 5: 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 (grupo según el protocolo)

Edad Subgrupo (Años)	Vacuna contra la COVID-19 de Moderna			Placebo			% de eficacia de la vacuna (CI del 95 %)†
	Participantes (N)	COVID-19 Casos (n)	Tasa de incidencia de COVID-19 por 1000 años-persona	Participantes (N)	COVID-19 Casos (n)	Tasa de incidencia de COVID-19 por 1000 años-persona	
De 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 resultados positivos 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.

† VE e CI del 95 % a partir del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Se definió la COVID-19 grave en función de los casos de COVID-19 confirmados según la definición de caso del criterio de valoración principal de eficacia, más cualquiera de los siguientes: signos clínicos indicativos de enfermedad sistémica grave, frecuencia respiratoria ≥ 30 por minuto, ritmo cardíaco ≥ 125 latidos por minuto, saturación periférica de oxígeno (SpO₂) ≤ 93 % con aire ambiental al nivel del mar o cociente de presión parcial arterial de oxígeno (PaO₂)/fracción inspiratoria de oxígeno (FIO₂) < 300 mm Hg; o insuficiencia respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (definido como que requiere oxígeno de flujo alto, ventilación no invasiva o mecánica, u oxigenación por membrana extracorpórea [*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO]), evidencia de choque (presión arterial sistólica < 90 mm Hg, presión arterial diastólica < 60 mm Hg o que requiere vasopresores); o disfunción renal, hepática o neurológica aguda significativa; o ingreso en una unidad de cuidados intensivos, o muerte.

De todos los participantes en el análisis del grupo según el protocolo, que incluyeron casos de COVID-19 confirmados por un comité de validación, no se notificaron casos graves de COVID-19 en el grupo que recibió la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, en comparación con los 30 casos notificados en el grupo de placebo (tasa de incidencia de 9,138 por 1000 años-persona). Se esperaba la validación de un caso con PCR positivo de COVID-19 grave en un receptor de la vacuna en el momento del análisis.

18.2 Inmunogenicidad de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) administrada como una segunda dosis de refuerzo

El estudio 5 es un estudio abierto en fase II/III en el que participantes de 18 años de edad en adelante que habían recibido previamente una serie primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna 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. La población del análisis principal de inmunogenicidad incluyó a 334 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y 260 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. Los participantes incluidos en la población de análisis no presentaron evidencia serológica o virológica de infección por SARS-CoV-2 antes de la segunda dosis de refuerzo.

Entre los participantes evaluados para determinar la inmunogenicidad, la mediana de edad de la población fue de 62 años (rango de 20 a 96). En el grupo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1), 195 (58,4 %) participantes tenían entre 18 y 64 años y 139 (41,6 %) tenían 65 años en adelante; el 43,4 % eran varones, el 56,6 % eran mujeres, el 7,2 % eran hispanos o latinos, el 87,1 % eran blancos, el 7,2 % eran afroamericanos, el 3,3 % eran asiáticos, el 0,0 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0 % eran nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, el 0,6 % eran de otras razas y el 1,8 % eran multirraciales. En el grupo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, 140 (53,8 %) de los participantes tenían entre 18 y 64 años y 120 (46,2 %) tenían 65 años en adelante; el 48,5 % de los participantes eran varones, el 51,5 %

eran mujeres, el 8,5 % eran hispanos o latinos, el 90,0 % eran blancos, el 4,2 % eran afroamericanos, el 4,2 % eran asiáticos, el 0,0 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 0,0% eran nativos de Hawái u otras islas del Pacífico, el 0,4 % eran de otras razas y el 0,0 % eran multirraciales. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y los que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

En el Estudio 5, se evaluaron los títulos de anticuerpos neutralizantes (dosis inhibidora del 50 % [50% *inhibitory dose*, ID50]) contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 original (D614G) y un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula de ómicron BA.1. Los análisis principales de inmunogenicidad compararon las medias geométricas de los títulos (MGT) de la ID50 y las tasas de respuesta serológica (la proporción que alcanza un aumento ≥ 4 veces en la ID50 en relación con el título anterior a la dosis 1 de la serie primaria) 28 días después de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) frente a los obtenidos después de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. Los análisis de las MGT cumplieron con los criterios de éxito predefinidos para determinar la superioridad contra ómicron BA.1 y la no inferioridad contra la cepa original. El análisis de la respuesta serológica contra ómicron BA.1 cumplió el criterio de no inferioridad: Límite inferior del CI bilateral del 97,5 % para la diferencia porcentual en la tasa de respuesta serológica (vacuna bivalente [original y ómicron BA.1] menos la vacuna contra la COVID-19 de Moderna) > -10 %. La Tabla 6 presenta los análisis de las MGT de la ID50; no se muestra el análisis principal de la respuesta serológica.

Los análisis a posteriori evaluaron las diferencias en las tasas de respuesta serológica (la proporción que alcanza un aumento ≥ 4 veces en la ID50 en relación con el título anterior a la segunda dosis de refuerzo) contra la cepa original y ómicron BA.1 (Tabla 7).

Tabla 6: Títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) 28 días después de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) o la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años en adelante, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo con estado negativo para SARS-CoV-2*

Ensayo	Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) N = 334 MGT ^a (CI del 95 %)	Vacuna contra la COVID-19 de Moderna N = 260 MGT ^a (CI del 95 %)	Razón de MGT ^a (vacuna bivalente [original y ómicron BA.1]/vacuna contra la COVID-19 de Moderna) (CI del 97,5 %)	Cumplió con los criterios de éxito
Ómicron BA.1	2479,9 (2264,5, 2715,8)	1421,2 (1283,0, 1574,4)	1,7 (1,5, 2,0)	Criterio del límite inferior del CI 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 del límite inferior del CI del 97,5 % ≥0,67: Sí ^c

*El conjunto de inmunogenicidad según el protocolo con estado negativo para SARS-CoV-2 incluyó a todos los sujetos que recibieron la dosis prevista de la vacuna del estudio según la pauta, tenían datos de anticuerpos neutralizantes previos a la dosis de refuerzo y del día 29 contra ómicron BA.1, no tenían desviaciones importantes del protocolo que afectaran a los datos clave o críticos, no tenían antecedentes de infección por VIH y no tenían evidencia serológica o virológica 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, con ajuste por grupo de edad (<65, ≥65 años) y nivel de títulos de anticuerpos previo a la dosis de refuerzo (en la escala logarítmica 10). La variable de tratamiento corresponde a cada dosis individual del grupo de estudio. Las medias de mínimos cuadrados (MC) resultantes, la diferencia de las medias de MC y los intervalos de confianza se transforman de nuevo a la escala original para su presentación.

^b Se declara la superioridad si el límite inferior del CI bilateral del 97,5 % para la razón de MGT es >1.

^c Se declara la no inferioridad si el límite inferior del CI bilateral del 97,5 % para la razón de MGT es ≥0,67.

Nota: Los valores de anticuerpos < al límite inferior de cuantificación (*lower limit of quantitation*, LLOQ) se sustituyen por $0,5 \times$ LLOQ. Los valores > al límite superior de cuantificación (*upper limit of quantitation*, ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si los valores reales no están disponibles.

Tabla 7: Análisis a posteriori de las tasas de respuesta serológica 28 días después de una segunda dosis de refuerzo con la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) o la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años en adelante, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo con estado negativo para SARS-CoV-2*

Ensayo	Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) Respuesta serológica ^a N = 334 n/N1 (%) (CI del 95 %) ^b	Vacuna contra la COVID-19 de Moderna Respuesta serológica ^a N = 260 n/N1 (%) (CI del 95 %) ^b	Diferencia en la tasa de respuesta serológica (vacuna bivalente [original y ómicron BA.1]/vacuna contra la COVID-19 de Moderna) % (CI del 97,5 %) ^c
Ómicron 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)
------------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	------------------

*El conjunto de inmunogenicidad según el protocolo con estado negativo para SARS-CoV-2 incluyó a todos los sujetos que recibieron la dosis prevista de la vacuna del estudio según la pauta, tenían datos de anticuerpos neutralizantes previos a la dosis de refuerzo y del día 29 contra ómicron BA.1, no tenían desviaciones importantes del protocolo que afectaran a los datos clave o críticos, no tenían antecedentes de infección por VIH y no tenían evidencia serológica o virológica de infección por SARS-CoV-2 antes de la segunda dosis de refuerzo.

N1 = cantidad de participantes sin datos faltantes al inicio antes de la dosis de refuerzo y 28 días después de la segunda dosis de refuerzo.

n = cantidad de participantes que alcanzaron respuesta serológica 28 días después de la dosis de refuerzo.

^a Para la evaluación a posteriori de las tasas de respuesta serológica, el valor inicial era el valor anterior a la segunda dosis de refuerzo; la respuesta serológica se definió como un cambio desde inferior al LLOQ hasta igual o superior a 4 veces el LLOQ si el valor inicial del participante antes de la segunda dosis de refuerzo era inferior al LLOQ, o un aumento de al menos 4 veces si el valor inicial es igual o superior al LLOQ.

^b El CI del 95 % se calcula usando el método de Clopper-Pearson.

^c La diferencia de riesgo común y el CI del 97,5 % se calculan utilizando el método de Miettinen-Nurminen estratificado para ajustar por grupo de edad (<65, ≥65 años).

18.3 Inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como una primera dosis de refuerzo después de una serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años en adelante

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna se basó en la evaluación de los títulos de anticuerpos neutralizantes (mediana de la dosis infecciosa [median infective dose, ID50]) contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de una cepa aislada, USA_WA1/2020, que porta 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, los participantes de 18 años en adelante recibieron una dosis única 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 principal 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 a un subconjunto aleatorio de 1055 participantes del estudio 1 que recibieron dos dosis (0,5 ml con 1 mes de diferencia) de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. Los participantes de los estudios 1 y 2 incluidos en la población de análisis no presentaron 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/m²). La mediana de edad de los participantes del estudio 2 fue de 56 años (rango de 18 a 82), y el 24,8 % de los participantes tenían 65 años en adelante. Los participantes del estudio 2 incluidos en la población del análisis principal 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 principal de inmunogenicidad fueron una muestra aleatoria estratificada que reflejó la

población general del análisis principal de eficacia en lo que respecta a las características demográficas y las afecciones médicas preexistentes, con un mayor porcentaje de personas ≥ 65 años (33,6 %), con factores de riesgo de COVID-19 grave (39,4 %) y comunidades no consideradas de raza blanca (53,5 %).

Los análisis de inmunogenicidad incluyeron una evaluación de la razón de la media geométrica de los títulos (MGT) de la ID50 y la diferencia en las tasas de respuesta serológica. El análisis de la razón de la 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 alcanzar 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 CI bilateral del 95 % de la diferencia en las tasas de respuesta serológica entre el estudio 1 y el estudio 2 fue de -16,7 %, lo que no cumplió con el criterio de extrapolación inmunológica para una respuesta de refuerzo (límite inferior del CI bilateral del 95 % de la diferencia porcentual ≥ -10 %). Estos análisis se resumen en la Tabla 8 y la Tabla 9.

Tabla 8: Títulos medios geométricos 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 la finalización de la serie primaria en el estudio 1, participantes ≥ 18 años, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

Estudio 2 Dosis de refuerzo N ^a = 149 MGT ^b (CI del 95 %)	Estudio 1 Serie primaria N ^a = 1053 MGT ^b (CI del 95 %)	Razón de MGT (Estudio 2/Estudio 1)	Cumplió con los criterios de éxito ^c
1802 (1548, 2099)	1027 (968, 1089)	1,8 (1,5; 2,1)	Criterio del límite inferior del CI del 95 % $\geq 0,67$: Sí Criterio de la estimación puntual $\geq 1,0$: 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 en el caso del estudio 2) como después de la vacunación, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio (o el día 1 del estudio 2 en el caso del estudio 2), que no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria y que se habían sometido a una evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (día 29 en el caso del estudio 2 y día 57 en el caso del estudio 1).

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

^b Dada la falta de aleatorización en el estudio 2, en el plan de análisis estadístico se especificó previamente un modelo de análisis de covarianza para calcular el título medio geométrico que se ajusta en función de las diferencias en los grupos etarios (< 65 años, ≥ 65 años).

^c Se declara la extrapolación inmunológica si el límite inferior del CI bilateral del 95 % de la RMG es $> 0,67$ y la estimación puntual de la relación de la MGMC es $\geq 1,0$.

Nota: Los valores de anticuerpos $<$ al límite inferior de cuantificación (*lower limit of quantitation*, LLOQ) se sustituyen por $0,5 \times$ LLOQ. Los valores $>$ al límite superior de cuantificación (*upper limit of quantitation*, ULOQ) se sustituyen por el ULOQ si los valores reales no están disponibles.

MGMC = media geométrica de mínimos cuadrados

RMG = razón de medias geométricas

Tabla 9: 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 la finalización de la serie primaria en el estudio 1, participantes ≥ 18 años, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

Estudio 2 Refuerzo Respuesta serológica ^a N ^b =149 n (%) (CI del 95 %) ^c	Estudio 1 Serie primaria Respuesta serológica ^a N ^b =1050 n (%) (CI del 95 %) ^c	Diferencia en la tasa de respuesta serológica (Estudio 2/Estudio 1) % (CI del 95 %) ^d	Cumplió con el criterio de éxito ^e
131 (87,9) (81,6, 92,7)	1033 (98,4) (97,4, 99,1)	-10,5 (-16,7, -6,1)	Criterio del límite inferior del CI del 95 % ≥ -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 en el caso del estudio 2) como después de la vacunación, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio (o el día 1 del estudio 2 en el caso del estudio 2), que no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria y que se habían sometido a una evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (día 29 en el caso del estudio 2 y día 57 en el caso del estudio 1).

^a La respuesta serológica se define como un aumento ≥ 4 veces en 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 $<$ al LLOQ al inicio se establecen como LLOQ para el análisis.

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

^c El CI del 95 % se calcula usando el método de Clopper-Pearson.

^d El CI del 95 % se calcula utilizando los límites de confianza (puntuación) de Miettinen-Nurminen.

^e Se declara la extrapolación inmunológica si el límite inferior del CI bilateral del 95 % de la diferencia porcentual es > -10 %.

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

Un análisis descriptivo adicional evaluó las tasas de respuesta serológica utilizando los títulos de anticuerpos neutralizantes iniciales antes de la dosis 1 de la serie primaria. Como se muestra en la Tabla 10 a continuación, la tasa de respuesta serológica de la dosis de refuerzo, con una respuesta serológica definida como un aumento de al menos 4 veces en relación con el título anterior a la dosis 1, fue del 100 %. La diferencia en las tasas de respuesta serológica en este análisis a posteriori fue del 1,6 % (CI del 95 %: -0,9, 2,6).

Tabla 10: 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 la finalización de la serie primaria en el estudio 1, participantes ≥ 18 años, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

Estudio 2	Estudio 1	Diferencia en la tasa de respuesta
-----------	-----------	------------------------------------

Respuesta serológica del refuerzo ^a N ^b =148 n (%) (CI del 95 %) ^d	Respuesta serológica de la serie primaria ^a N ^c =1050 n (%) (CI del 95 %) ^d	serológica (Después del refuerzo de la serie primaria) % (CI del 95 %) ^e
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 que no tenían datos faltantes al inicio (antes de la dosis 1) ni 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 se habían sometido a 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 en los títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) contra un pseudovirus desde antes de la dosis 1, donde los títulos $<$ al LLOQ al inicio se establecen como LLOQ 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 CI del 95 % se calcula usando el método de Clopper-Pearson.

^e El CI del 95 % se calcula utilizando los límites de confianza (puntaje) de Miettinen-Nurminen.

18.4 Inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como una primera dosis de refuerzo después de la vacunación primaria con otra vacuna contra la COVID-19 autorizada o aprobada

La eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en personas que finalizaron la vacunación primaria con otra vacuna contra la COVID-19 autorizada o aprobada (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere de los datos de inmunogenicidad que respaldan la eficacia de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada después de la finalización de una serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y a partir de datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico independiente abierto en fase I/II (NCT04889209) realizado en los Estados Unidos que evaluó una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. La dosis de refuerzo que los participantes del estudio recibieron contenía el doble de la cantidad de ARNm en comparación con la dosis de refuerzo autorizada de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. En este estudio, los adultos que habían completado la vacunación primaria con una serie de 2 dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (N = 151), una dosis única de la vacuna contra la COVID-19 de Janssen (N = 156) o una serie de 2 dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (N = 151) al menos 12 semanas (rango de 12 a 20 semanas) antes de la inscripción y que no notificaron antecedentes de infección por SARS-CoV-2 se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de refuerzo de una de tres vacunas: la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, la vacuna contra la COVID-19 de Janssen o la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Los títulos de anticuerpos neutralizantes, medidos por un ensayo de neutralización de pseudovirus usando un lentivirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 con la mutación D614G, se evaluaron el día 1 antes de la administración de la dosis de refuerzo y el día 15 después de la dosis de refuerzo. Se demostró una respuesta de refuerzo a la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, independientemente de la vacuna utilizada para la vacunación primaria.

19 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La información de esta sección se aplica a la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5) que se suministra en viales de dosis múltiples con tapas azul oscuro y etiquetas con borde gris. Estos viales de dosis múltiples se suministran de la siguiente manera:

NDC 80777-282-99 Caja de 10 viales de dosis múltiples; cada vial contiene 2,5 ml

Durante el almacenamiento, minimizar la exposición a la luz ambiente, y evitar la exposición a la luz solar directa y a la luz ultravioleta.

Almacenamiento congelado

Almacenar congelado a una temperatura de entre -50 y -15 °C (-58 y 5 °F).

Almacenamiento después de la descongelación

- Almacenamiento a entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F):
 - Los viales se pueden almacenar refrigerados a una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F) durante un máximo de 30 días antes del primer uso.
 - Los viales deben desecharse 12 horas después de la primera perforación.
- Almacenamiento a entre 8 y 25 °C (entre 46 y 77 °F):
 - Los viales se pueden almacenar a una temperatura de entre 8 y 25 °C (entre 46 y 77 °F) durante un máximo de 24 horas.
 - Los viales deben desecharse 12 horas después de la primera perforación.
 - El almacenamiento total a una temperatura de entre 8 y 25 °C (entre 46 y 77 °F) no debe superar las 24 horas.

No volver a congelar una vez descongelado.

Los viales descongelados pueden manipularse en condiciones de luz ambiental.

Transporte de viales descongelados a una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F)

Si no es posible el transporte a una temperatura de entre -50 y -15 °C (entre -58 y 5 °F), los datos disponibles respaldan el transporte de uno o más viales descongelados durante un máximo de 12 horas a una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F) cuando se transportan en recipientes de envío que han sido preparados para mantener una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F), y en condiciones regulares de transporte terrestre y aéreo, con agitación y vibración minimizadas. Una vez descongelados y transportados a una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F), los viales no deben volver a congelarse y deberán almacenarse a una temperatura de entre 2 y 8 °C (entre 36 y 46 °F) hasta que se utilicen.

20 INFORMACIÓN ORIENTATIVA PARA EL PACIENTE

Se debe indicar al receptor o al cuidador que lea la “HOJA INFORMATIVA SOBRE LA VACUNA PARA RECEPTORES Y CUIDADORES”.

El proveedor de vacunación debe incluir la información de vacunación en el Sistema de Información de Inmunización (*Immunization Information System*, IIS) de su jurisdicción local/estatal u otro sistema designado. Se debe indicar al receptor o al cuidador que puede encontrar más información sobre el IIS en <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/iis/about.html>.

21 INFORMACIÓN DE CONTACTO

Para preguntas generales, enviar un correo electrónico o llamar al número de teléfono que se indica a continuación.

Correo electrónico	Número de teléfono
medinfo@modernatx.com	1-866-MODERNA (1-866-663-3762)

Esta Información de prescripción de la EUA puede haberse actualizado. Para obtener la Información de prescripción completa de la EUA más reciente, visitar www.modernatx.com/covid19vaccine-eua.

Moderna US, Inc.
Cambridge, MA 02139

©2022 ModernaTX, Inc. Todos los derechos reservados.
Patente(s): www.modernatx.com/patents
Revisado: 31/ago/2022