

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Actualización de Autorización de Uso de Emergencia (AUE)
No. 007-AUE-DNFD

Panamá, 13 de diciembre de 2022.

Señores

Asofarma, S.A.

Representante Legal
de Moderna Tx, Inc (USA)

Una vez presentada la solicitud para la *nueva formulación* de la vacuna contra la Covid-19 de Moderna; le comunicamos que hemos aprobado otorgar la “Autorización de Uso de Emergencia” a **“SPIKEVAX Bivalente Original/ Ómicron BA.4/BA.5”**.

a. 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 mcg de ARN mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados que codifica la glucoproteína espicular (S) estabilizada prefusión de la cepa Wuhan-Hu-1 del SARS-CoV-2 (original) y 25 mcg de ARNm que codifica la glucoproteína S estabilizada prefusión 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 ingredientes: un contenido total de lípidos de 1,01 mg (SM-102, polietilenglicol [PEG] 2000 dimiristoil glicerol [DMG], colesterol y 1,2-distearoil-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.

Cada **dosis** de **0,25 mL** de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna contiene la mitad de estos ingredientes.

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

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

Si no es posible el transporte a una temperatura de entre -50 °C y -15 °C (entre -58 °F 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 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) cuando se transportan en recipientes de envío calificados para mantener una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F), y en condiciones de transporte terrestre y aéreo de rutina, con agitación y vibración minimizadas. Una vez descongelados y transportados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F), los viales no deben volver a congelarse y deben almacenarse a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) hasta su uso.

b. Presentación Comercial: Vial de dosis múltiple.

c. Indicación:

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 (AUE) para la inmunización activa con el fin de prevenir la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) en personas de **6 años de edad o más**.

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 adelante denominada vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.

d. Administración.

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

e. Dosificación y calendario.

Se puede administrar una sola dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna al menos 2 meses después de finalizar la

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

- Para personas a partir de los **12 años de edad**, una dosis única de refuerzo es de **0,5 mL**.
- Para niños de **6 a 11 años de edad**, una dosis única de refuerzo es de **0,25 mL**.

f. Fabricante (s) del producto terminado y país (es):

Rovi Pharma Industrial Services S.A., España.
Catalent Indiana, LLC, Estados Unidos.

g. Titular: ModernaTx, Inc., Estados Unidos

Se **anexa información para prescribir** (*Fecha de revisión del documento: 12 de octubre de 2022*) para la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5).

La notificación de sospechas de reacciones adversas se puede hacer a través del siguiente enlace web:

[Portal Regional de Notificación en línea de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos de uso humano \(Noti-FACEDRA\).](#)

La decisión de autorizar se basa en el reconocimiento de Autoridades Regulatorias Nacionales de Alto Estándar, Autoridades Regulatorias Nacionales Regionales o la lista de uso de emergencia de la OMS, las cuales han emitido su Autorización de Uso de Emergencia.

La *Autorización de Uso de Emergencia* otorgado a “**SPIKEVAX**” no constituye un Registro Sanitario.

Fecha de emisión de la primera aprobación: 05 de septiembre de 2022.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Duración de la Autorización.

La AUE otorgada será válida hasta tanto no se promulgue una declaración del cese de la Emergencia Nacional, o se decida la cancelación por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, ante circunstancias en que el uso constituya un riesgo a la salud de la población para la cual se recomienda, por encima del beneficio esperado.

Mgtra. Elvia C. Lau R.
Directora Nacional de Farmacia y Drogas
Cédula: 1-19-1389

Fundamento legal:

Ley 66 de 10 de noviembre de 1947 que aprueba el Código Sanitario de la República de Panamá;

Ley 1 de 10 de enero de 2001 Sobre medicamentos y otros productos para la salud humana;

Decreto Ejecutivo No. 64 de 28 de enero de 2020;

Decreto Ejecutivo No. 99 de 15 febrero de 2021;

Resolución No. 037 de 17 de febrero de 2021.

ANEXO I

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

HOJA INFORMATIVA PARA PROVEEDORES DE CUIDADOS DE LA SALUD 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 6 AÑOS DE EDAD O MÁS

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. ha emitido una autorización de uso de emergencia (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 6 años de edad o más.

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5) se denomina, en adelante, 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 6 años de edad o más como una sola dosis de refuerzo administrada al menos 2 meses después de:

- finalizar la vacunación primaria con cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19¹ autorizada o aprobada; 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 multidosis con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris.

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

Los proveedores de vacunación inscritos en el Programa federal de vacunación contra la COVID-19 deben informar todos los errores de administración de la vacuna, todos los eventos adversos graves, los casos de miocarditis, los casos de pericarditis, los casos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en adultos y niños y los casos de COVID-19 que deriven en hospitalización o muerte después de la administración de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna. Consultar "REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA BIVALENTE CONTRA LA COVID-19 DE

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

MODERNA EN VIRTUD DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA” para conocer los requisitos de notificación.

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

Se puede administrar una sola dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna al menos 2 meses después de finalizar la vacunación primaria o de recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19 autorizada o aprobada.

- Para personas a partir de los 12 años de edad, una dosis única de refuerzo es de 0,5 ml.
- Para niños de 6 a 11 años de edad, una dosis única de refuerzo es de 0,25 ml.

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 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, que apareció a fines de 2019. Es predominantemente una enfermedad respiratoria que puede afectar a otros órganos. Las personas con COVID-19 han informado 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

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

Almacenamiento congelado

Almacenar congelado entre -50 °C y -15 °C (entre -58 °F y 5 °F).

Almacenamiento después de la descongelación

- Almacenamiento entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F):
 - Los viales se pueden almacenar refrigerados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) durante un máximo de 30 días antes del primer uso, siempre que no se exceda la fecha de vencimiento.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

No volver a congelar una vez descongelados.

Los viales descongelados pueden manipularse en condiciones de luz ambiental.

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

Si no es posible el transporte a una temperatura de entre -50 °C y -15 °C (entre -58 °F 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 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) cuando se transportan en recipientes de envío calificados para mantener una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F), y en condiciones de transporte terrestre y aéreo de rutina, con agitación y vibración minimizadas. Una vez descongelados y transportados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F), los viales no deben volver a congelarse y deben almacenarse a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) hasta su uso.

Dosificación y calendario

Se puede administrar una sola dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna al menos 2 meses después de finalizar la vacunación primaria o de recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19 autorizada o aprobada.

- Para personas a partir de los 12 años de edad, una dosis única de refuerzo es de 0,5 ml.
- Para niños de 6 a 11 años de edad, una dosis única de refuerzo es de 0,25 ml.

Preparación para la administración

- La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna se suministra como suspensión congelada que no contiene conservantes y que debe descongelarse antes de su administración.
- Verificar que la etiqueta del vial diga 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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

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

- Después de descongelar, no volver a congelar.
- Girar suavemente el vial después de descongelarlo y entre cada extracción. No agitar. No diluir la vacuna.
- Los productos farmacológicos 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 12 años de edad o más es de 0,5 ml.
 - Una dosis de refuerzo para niños de 6 a 11 años de edad es de 0,25 ml.
- Si se retiran solo dosis de 0,5 ml, cada vial multidosis contiene 5 dosis de refuerzo.
- Si se retiran solo dosis de 0,25 ml, cada vial multidosis contiene 10 dosis de refuerzo.
- Tanto la dosis de 0,5 ml como la de 0,25 ml pueden retirarse del mismo vial multidosis.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,5 ml o 0,25 ml, desechar el vial y el contenido. No mezclar el sobrante de vacuna de varios viales.
- Después de haber retirado la primera dosis de refuerzo, el vial debe mantenerse a una temperatura de entre 2 °C y 25 °C (entre 36 °F 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.

CONTRAINDICACIÓN

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

ADVERTENCIAS

Manejo de las reacciones alérgicas agudas

Se debe disponer inmediatamente de tratamiento médico adecuado para manejar las reacciones alérgicas inmediatas en caso de que se produzca una reacción anafiláctica aguda tras la administración de 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 las pautas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/managing-anaphylaxis.html>).

Miocarditis y pericarditis

Los datos de seguridad posteriores a la comercialización de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna son relevantes para la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna, ya que estas vacunas se fabrican mediante el mismo proceso.

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

Algunos análisis observacionales de los datos posteriores a la comercialización, pero no todos, sugieren que puede haber un mayor riesgo de 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 síncope (desmayo) asociado con la administración de vacunas inyectables. Se deben implementar procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Inmunocompetencia alterada

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

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

REACCIONES ADVERSAS

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

- los datos de seguridad de un estudio clínico en el que se 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 los EE. UU., en adelante denominada vacuna bivalente (original y ómicron BA.1);
- los datos de seguridad de ensayos clínicos en los que se evaluó la vacunación primaria y de refuerzo con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna²; y
- los datos de seguridad posteriores a la comercialización de 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, ya que estas vacunas se fabrican mediante el mismo proceso. La vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) contenía 25 mcg de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados que codifica la glucoproteína espicular (S) estabilizada prefusión de la cepa Wuhan-Hu-1 del SARS-CoV-2 (original) y 25 mcg de ARNm que codifica la glucoproteína S del linaje BA.1 de la variante ómicron del SARS-CoV-2, con un total de 50 mcg 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 para personas a partir de los 12 años de edad y que una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (anteriormente autorizada para la vacunación de refuerzo en personas de 18 años de edad o más, pero ya no), y la mitad de la cantidad total de ARNm que la dosis de la serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna para personas de 12 años de edad o más. La cantidad total de ARNm que contiene una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna para niños de 6 a 11 años de edad es la mitad de la cantidad total de ARNm que contiene una dosis de refuerzo para personas a partir de los 12 años de edad.

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 la inyección, fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, escalofríos, hinchazón/sensibilidad axilar, náuseas/vómitos, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la 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

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Se ha informado anafilaxia y otras reacciones alérgicas graves, miocarditis, pericarditis y síncope después de 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 volverse 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 coadministración de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna con otras vacunas.

INFORMACIÓN PARA PROPORCIONAR A LOS RECEPTORES DE LA VACUNA/CUIDADORES

Como proveedor de vacunación, debe comunicar al receptor o a su cuidador información que concuerde 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 para 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 incluye 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 beneficios significativos 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 las vacunas alternativas disponibles, y sobre los riesgos y beneficios de esas 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 la prevención de la COVID-19, consultar www.clinicaltrials.gov.

Entregar una tarjeta de vacunación al receptor o a su cuidador.

Entregar la hoja informativa de v-safe a los receptores de la vacuna/cuidadores y recomendar 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 comunicarse con las personas que han sido vacunadas a 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 segunda dosis si es necesario y seguimiento telefónico en vivo por parte de los CDC si los participantes informan un impacto significativo en la salud después de la vacunación contra la COVID-19. Para obtener más información, visitar: www.cdc.gov/vsafe.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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 producto 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 6 años de edad o más.
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 que concuerde 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 la vacunación en el Sistema de información de inmunización (IIS) de la jurisdicción estatal/local o en otro sistema designado.
4. El proveedor de vacunación es responsable de la notificación obligatoria de lo siguiente al Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS):
 - errores en la administración de la vacuna, ya sea que estén asociados o no con un evento adverso;
 - eventos adversos graves* (independientemente de que se atribuyan o no a la vacunación);
 - casos de miocarditis;
 - casos de pericarditis;
 - casos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en adultos y niños; y
 - casos de COVID-19 que deriven en hospitalización o muerte.

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

5. El proveedor de vacunación es responsable de responder las solicitudes de información de la FDA sobre errores de administración de la vacuna, eventos adversos, casos de miocarditis, casos de pericarditis, casos de SIM en adultos y niños 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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

* Los eventos adversos graves se definen como:

- muerte;
- un evento adverso potencialmente mortal;
- hospitalización o prolongación de una hospitalización existente;
- incapacidad persistente o significativa o alteración sustancial de la capacidad para desempeñar las funciones normales de la vida;
- anomalía congénita/malformación congénita;
- un evento 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 EVENTOS ADVERSOS AL VAERS Y A MODERNATX, INC.

Los proveedores de vacunación pueden notificar al VAERS otros eventos adversos que no requieran notificación usando la información de contacto anterior.

En la medida de lo posible, se deben notificar los eventos adversos a ModernaTX, Inc. usando la información de contacto que se encuentra a continuación o proporcionando una copia del formulario de 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 indica a continuación.

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

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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

PROGRAMA FEDERAL DE VACUNACIÓN CONTRA LA COVID-19

Esta vacuna está disponible 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 cuidados de la salud deben inscribirse como proveedores en el Programa de vacunación y cumplir con los requisitos de los proveedores. Los proveedores de vacunación no pueden cobrar honorarios por la vacuna ni 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 sin seguro de la Administración de Recursos y Servicios de Salud [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 recomienda a las personas que tomen conocimiento de alguna posible violación de los requisitos del Programa de vacunación contra la COVID-19 de los CDC que la informen 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 PARA LA EMISIÓN DE LA EUA

El Secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos (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, según 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 del 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 tal que ya no se necesite una EUA.

Para obtener más información sobre la autorización de uso de emergencia, visitar 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 (CICP) es un programa federal creado para ayudar a pagar los costos relacionados con la atención médica y otros gastos

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

específicos para compensar a las personas que sufren 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: 12 de octubre de 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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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: CONTENIDO*

- 1 USO AUTORIZADO
- 2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Preparación para la administración
 - 2.2 Administración
 - 2.3 Dosificación y calendario
- 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Manejo de las reacciones alérgicas agudas
 - 5.2 Miocarditis y pericarditis
 - 5.3 Síncope
 - 5.4 Inmunocompetencia alterada
 - 5.5 Limitaciones de la efectividad de la vacuna
- 6 RESUMEN DE SEGURIDAD GENERAL
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia posterior a la autorización
- 8 REQUISITOS E INSTRUCCIONES PARA LA
NOTIFICACIÓN DE EVENTOS 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 DE ENSAYOS CLÍNICOS 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 o más
 - 18.2 Efectividad de la serie primaria de dos dosis en adolescentes de 12 a 17 años edad
 - 18.3 Efectividad de la serie primaria de dos dosis en niños de 6 a 11 años edad
 - 18.4 Inmunogenicidad de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) administrada como segunda dosis de refuerzo
 - 18.5 Inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como primera dosis de refuerzo después de una serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años o más
 - 18.6 Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna tras la serie primaria de dicha vacuna en participantes de 12 a 17 años de edad
 - 18.7 Inmunogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna tras la serie primaria de dicha vacuna en participantes de 6 a 11 años de edad
 - 18.8 Inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como 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 DE ASESORAMIENTO PARA EL
PACIENTE
- 21 INFORMACIÓN DE CONTACTO

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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 (EUA) para la inmunización activa con el fin de prevenir la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) en personas de 6 años de edad o más.

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 adelante denominada vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solo para inyección intramuscular.

La información de almacenamiento, preparación y administración de esta Información de prescripción de la EUA corresponde a la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna para personas de 6 años de edad o más suministrada en un vial multidosis 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 suspensión congelada que no contiene conservantes y que debe descongelarse antes de su administración.
- Verificar que la etiqueta del vial diga 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

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

- Después de descongelar, no volver a congelar.
- Girar suavemente el vial después de descongelarlo y entre cada extracción. No agitar. No diluir la vacuna.
- Los productos farmacológicos 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 12 años de edad o más es de 0,5 ml.
- La dosis de refuerzo para niños de 6 a 11 años de edad es de 0,25 ml.
- Si se retiran solo dosis de 0,5 ml, cada vial multidosis contiene 5 dosis de refuerzo.
- Si se retiran solo dosis de 0,25 ml, cada vial de dosis múltiple contiene 10 dosis de refuerzo.
- Tanto la dosis de 0,5 ml como la de 0,25 ml pueden retirarse del mismo vial multidosis.
- Si la cantidad de vacuna restante en el vial no puede proporcionar una dosis completa de 0,5 ml o 0,25 ml, desechar el vial y el contenido. No mezclar el sobrante de vacuna de varios viales.
- Después de haber retirado la primera dosis de refuerzo, el vial debe mantenerse a una temperatura de entre 2 °C y 25 °C (entre 36 °F 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 Dosificación y calendario

Se puede administrar una sola dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna al menos 2 meses después de finalizar la vacunación primaria o de recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna monovalente contra la COVID-19 autorizada o aprobada.

- Para personas a partir de los 12 años de edad, una dosis única de refuerzo es de 0,5 ml.
- Para niños de 6 a 11 años de edad, una dosis única de refuerzo es de 0,25 ml.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna es una suspensión para inyección suministrada en un vial multidosis con tapa azul oscuro y etiqueta con borde gris

- Cada dosis de refuerzo para personas de 12 años o más, es de 0,5 ml.
- Cada dosis de refuerzo para niños de 6 a 11 años es de 0,25 ml

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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 algún componente de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna [consultar Descripción (13)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Manejo de las reacciones alérgicas agudas

Se debe disponer inmediatamente de tratamiento médico adecuado para manejar las reacciones alérgicas inmediatas en caso de que se produzca una reacción anafiláctica aguda tras la administración de 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 las pautas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (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 de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna son relevantes para la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna, ya que estas vacunas se fabrican mediante el mismo proceso.

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

Algunos análisis observacionales de los datos posteriores a la comercialización, pero no todos, sugieren que puede haber un mayor riesgo de 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>).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

5.3 Síncope

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

5.4 Inmunocompetencia alterada

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

5.5 Limitaciones de la efectividad de la vacuna

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

6 RESUMEN DE SEGURIDAD GENERAL

Es **OBLIGATORIO** que los proveedores de vacunación notifiquen al Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS) todos los errores de administración de la vacuna, todos los eventos adversos graves, los casos de miocarditis, los casos de pericarditis, los casos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en adultos y niños y los casos de hospitalización o muerte por COVID-19 después de la administración de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna. En la medida de lo posible, proporcionar una copia del formulario de VAERS a ModernaTX, Inc. Consultar la sección **REQUISITOS E INSTRUCCIONES PARA LA NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS Y ERRORES DE ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA** para obtener detalles sobre cómo notificar 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:

- los datos de seguridad de un estudio clínico en el que se 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 los EE. UU., en adelante denominada vacuna bivalente (original y ómicron BA.1);
- los datos de seguridad de ensayos clínicos en los que se evaluó la vacunación primaria y de refuerzo con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna,³ y
- los datos de seguridad posteriores a la comercialización de 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, ya que estas vacunas se fabrican mediante el mismo proceso. La vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) contenía 25 mcg de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados que codifica la glucoproteína espicular (S) estabilizada prefusión de la cepa Wuhan-Hu-1

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

del SARS-CoV-2 (original) y 25 mcg de ARNm que codifica la glucoproteína S del linaje BA.1 de la variante ómicron del SARS-CoV-2, con un total de 50 mcg 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 para personas a partir de los 12 años de edad y que una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (anteriormente autorizada para la vacunación de refuerzo en personas de 18 años de edad o más, pero ya no), y la mitad de la cantidad total de ARNm que la dosis de la serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna para personas de 12 años de edad o más. La cantidad total de ARNm que contiene una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna para niños de 6 a 11 años de edad es la mitad de la cantidad total de ARNm que contiene una dosis de refuerzo para personas a partir de los 12 años de edad.

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

Se ha informado anafilaxia y otras reacciones alérgicas graves, miocarditis, pericarditis y síncope después de 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 realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra vacuna y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

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

El estudio 1 (NCT04470427) es un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos y que incluyó 30.346 participantes de 18 años de edad o más que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna⁴ (n = 15.184) o placebo (n = 15.162).

El estudio 2 (NCT04405076) es un estudio de fase 2, aleatorizado, ciego para el observador, controlado con placebo, de confirmación de dosis, que incluyó una fase abierta con 171 participantes de 18 años de edad o más que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna

⁴ La vacuna contra la COVID-19 de Moderna se comercializa como SPIKEVAX (vacuna de ARNm contra la COVID-19), que está aprobada para su uso en personas de 18 años de edad o más.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

6 meses (intervalo de 5,8 a 8,5 meses) después de recibir la segunda dosis de la serie primaria. El estudio 3 (NCT04649151) es un ensayo clínico de fase 2/3, con múltiples partes. La primera parte del ensayo fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos, que incluyó 3726 participantes de 12 a 17 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 2486) o placebo (n = 1240). El ensayo pasó a ser un estudio abierto en el cual 1364 participantes de 12 a 17 años de edad recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna al menos 5 meses después de la segunda dosis de la serie primaria. El estudio 4 (NCT04796896) es un ensayo clínico de fase 2/3 de múltiples partes. El estudio incluye un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos y Canadá, con 10.390 participantes de 6 meses a 11 años de edad que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (n = 7799) o placebo (n = 2591). El protocolo del ensayo se enmendó para incluir una fase de dosis de refuerzo abierta que incluyó a 1294 participantes de 6 a 11 años de edad que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna al menos 6 meses después de la segunda dosis de la serie primaria. El estudio 5 (NCT04927065) es un estudio abierto de fase 2/3 en el que 437 participantes de 18 años de edad o más, que habían recibido una serie primaria de dos dosis y una dosis de refuerzo de la vacuna 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 segunda dosis de refuerzo

El estudio 5 (NCT04927065), un estudio abierto de fase 2/3 realizado en los Estados Unidos, evaluó la inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad de una dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1), en comparación con una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, cuando se administró como segunda dosis de refuerzo a participantes de 18 años de edad o más que habían recibido previamente una serie primaria y una primera dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna al menos 3 meses antes. El grupo de análisis de seguridad incluyó 437 participantes en el grupo de dosis de refuerzo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) y 377 participantes en el grupo de dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

La mediana de la 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 %) tenían 65 años o más. En general, 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 nativos de Alaska, el 0,1 % eran nativos de Hawái o isleños 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 aquellos que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. Después de 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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Reacciones adversas declaradas a solicitud

Se solicitó que se registraran las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicamentos 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 hizo un seguimiento de los eventos 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 que se informaron en los 7 días posteriores a una segunda dosis de refuerzo con 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.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 1: Cantidad y porcentaje de participantes de 18 a 64 años de edad con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud 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 con declaraciones a solicitud)*

	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/sensibilidad axilar	56 (21,3)	39 (18,5)
Hinchazón/sensibilidad axilar, grado 3 ^a	0 (0)	4 (1,9)
Hinchazón (dureza) ≥25 mm	22 (8,4)	15 (7,1)
Hinchazón (dureza), grado 3 ^b	4 (1,5)	2 (0,9)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	20 (7,6)	10 (4,7)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 ^b	7 (2,7)	1 (0,5)
Reacciones adversas sistémicas		
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)
Dolor de cabeza, grado 3 ^d	4 (1,5)	1 (0,5)
Mialgia	113 (43,0)	90 (42,7)
Mialgia, grado 3 ^c	9 (3,4)	8 (3,8)
Artralgia	87 (33,1)	69 (32,7)
Artralgia, grado 3 ^c	3 (1,1)	2 (0,9)
Escalofríos	64 (24,3)	54 (25,6)
Escalofríos, grado 3 ^e	1 (0,4)	0 (0)
Náuseas/vómitos	35 (13,3)	27 (12,8)
Fiebre	10 (3,8)	10 (4,7)
Fiebre, grado 3 ^f	1 (0,4)	0 (0)
Uso de antipiréticos o analgésicos	104 (39,5)	67 (31,8)

* Los 7 días incluyeron el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos se recopilaron en el diario electrónico. El conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud consistió en participantes que recibieron una dosis de refuerzo y aportaron datos de reacciones adversas declaradas a solicitud. La ausencia de filas de reacciones adversas de grado 3 o grado 4 indica que no se informaron eventos.

^a Dolor e hinchazón/sensibilidad axilar de grado 3: se define como cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

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

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

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como significativo; cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

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

^f Fiebre de grado 3: se define como ≥39,0° a ≤40,0 °C/≥102,1° a ≤104,0 °F.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2: Cantidad y porcentaje de participantes ≥ 65 años de edad con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud 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 con declaraciones a solicitud)*

	Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) Dosis de refuerzo (N = 174) n (%)	Vacuna contra la COVID-19 de Moderna Dosis de refuerzo (N = 140) n (%)
Reacciones adversas locales		
Dolor	107 (61,5)	94 (67,1)
Dolor, grado 3 ^a	2 (1,1)	0 (0)
Hinchazón/sensibilidad axilar	20 (11,5)	15 (10,7)
Hinchazón/sensibilidad axilar, grado 3 ^a	1 (0,6)	0 (0)
Hinchazón (dureza) ≥ 25 mm	8 (4,6)	8 (5,7)
Hinchazón (dureza), grado 3 ^b	1 (0,6)	3 (2,1)
Eritema (enrojecimiento) ≥ 25 mm	10 (5,7)	3 (2,1)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 ^b	2 (1,1)	1 (0,7)
Reacciones adversas sistémicas		
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 ^e	0 (0)	1 (0,7)
Náuseas/vómitos	10 (5,7)	8 (5,8)
Náuseas/vómitos, grado 3 ^f	1 (0,6)	0 (0)
Fiebre	9 (5,2)	2 (1,4)
Uso de antipiréticos o analgésicos	46 (26,4)	40 (28,6)

* Los 7 días incluyeron el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos se recopilaron en el diario electrónico. El conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud consistió en participantes que recibieron una dosis de refuerzo y aportaron datos de reacciones adversas declaradas a solicitud. La ausencia de filas de reacciones adversas de grado 3 o grado 4 indica que no se informaron eventos.

^a Dolor e hinchazón/sensibilidad axilar de grado 3: se define como cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

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

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

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como significativo; cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

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

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea durante un máximo de 28 días después de la dosis de refuerzo. Los eventos adversos graves y los eventos adversos que reciban atención médica se registrarán durante todo el estudio. Hasta el 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 informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron 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 eventos adversos declarados de forma espontánea fue similar entre los grupos de vacunas y no se identificaron nuevas inquietudes de seguridad.

Eventos adversos graves

Hasta el 27 de abril de 2022, la mediana de la duración del seguimiento fue de 43 días entre los receptores de la vacuna bivalente (original y 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 informaron eventos adversos graves. Ninguno de los eventos del grupo de la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) ni 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 en una serie primaria de dos dosis

Participantes de 18 años de edad o más

Se evaluó la seguridad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en un ensayo clínico en curso, de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos con 30.346 participantes de 18 años de edad o más 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 abrió el ciego de los participantes por fases durante un período de meses para ofrecer la vacuna contra la COVID-19 de Moderna a los participantes que habían recibido el placebo. La mediana de la duración del seguimiento de seguridad después de la segunda inyección durante la fase a ciego fue de 4 meses. La mediana de la duración del seguimiento de seguridad después de la segunda inyección, incluida la fase a ciego y la fase abierta, fue de 6 meses.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

En el estudio 1, la mediana de la 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 %) tenían 65 años de edad o más. En general, 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 o isleños 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 aquellos que recibieron el placebo.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea durante 28 días después de cada dosis. Los eventos adversos graves y los eventos adversos que reciban atención médica se registrarán 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 el 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 el placebo informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días posteriores a cualquier vacunación.

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

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

En la parte a ciego 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 del placebo. En el período 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 después de la vacunación, respectivamente, y uno en el grupo de placebo, que se produjo 17 días después de la vacunación. La información disponible actualmente sobre la parálisis facial es insuficiente como para determinar una relación causal con la vacuna.

En la parte a ciego 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 del placebo. En el período 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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

y 15 en el grupo del placebo. La información disponible actualmente sobre el herpes zóster es insuficiente como 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 eventos adversos (incluidos otros eventos neurológicos, neuroinflamatorios y trombóticos) que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Eventos adversos graves

Durante la fase a ciego 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 el placebo informaron eventos adversos graves.

Hubo tres eventos 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 informó entre 1 y 2 días después de la segunda dosis y probablemente estuvo relacionado con la vacunación.

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

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

Se recopilaron los datos de seguridad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en adolescentes en un ensayo clínico en curso, de fase 2/3 con múltiples partes. La primera parte del ensayo fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, realizado en los Estados Unidos con 3726 participantes de 12 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 general, el 51,4 % eran adolescentes de sexo masculino, el 48,6 % eran adolescentes de sexo femenino, 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 o isleños 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 aquellos que recibieron el placebo.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea durante un máximo de 28 días después de cada dosis. Los eventos adversos graves y los eventos adversos que reciban atención médica se registrarán durante todo el estudio. Hasta el 8 de mayo de 2021, entre los participantes que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o del placebo (vacuna = 2486, placebo = 1240), el 20,5 % de los participantes (n = 510) que recibieron la vacuna

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

contra la COVID-19 de Moderna y el 15,9 % de los participantes ($n = 197$) que recibieron el placebo informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron 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 adolescente de sexo masculino y 14 años de edad experimentó 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 del placebo.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 5,0 % de los receptores de la vacuna y el 0,5 % de los receptores del placebo informaron eventos relacionados con linfadenopatía que no necesariamente se registraron en el diario electrónico de 7 días. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, linfadenopatía en el lugar de la vacunación y linfadenopatía en el lugar de la inyección, que probablemente estuvieron relacionados con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,8 % de los receptores de la vacuna y el 0,6 % de los receptores del placebo informaron eventos adversos de hipersensibilidad. Los eventos de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección, que probablemente estén relacionados con la vacunación. Se informaron reacciones tardías en el lugar de la inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación en el 0,9 % de los receptores de la vacuna y en ningún receptor del placebo. Las reacciones tardías en el lugar de la 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 eventos adversos que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Eventos adversos graves

Hasta el 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 el placebo informaron eventos 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 ningún patrón notable ni desequilibrio entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos graves que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Otros análisis de seguridad

Los participantes del estudio 3 comenzaron a ingresar en una fase observacional abierta después del 10 de mayo de 2021. Se realizó un análisis de seguridad a largo plazo en participantes del estudio 3 que

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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 a ciego y abierta, fue de 312 días después de la dosis 2 y el 95,6 % de los participantes del estudio han tenido al menos 6 meses de seguimiento después de la dosis 2. Hasta la fecha de corte, no hubo eventos adversos graves con una relación causal con la vacuna.

Personas de 6 a 11 años de edad

Los datos de seguridad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna de la parte cegada del estudio 4 incluyeron datos de 4002 participantes de 6 a 11 años de edad 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 de seguridad a ciego fue de 51 días después de la dosis 2, y se había hecho el seguimiento en 1284 participantes 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 aquellos que recibieron el placebo. En general, el 50,8 % eran niños, el 49,2 % eran niñas, 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, <0,1 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, el 2,1 % eran de otras razas y el 10,6 % eran multirraciales.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea durante un máximo de 28 días después de cada dosis. Los eventos adversos graves y los eventos adversos que reciban atención médica se registrarán durante todo el estudio. Hasta el 10 de noviembre de 2021, entre los participantes que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o del 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 el placebo informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron 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 período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,8 % de los receptores de la vacuna y el 0,6 % de los receptores del placebo informaron eventos relacionados con linfadenopatía. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, dolor en ganglios linfáticos, linfadenopatía en el lugar de la inyección y linfadenopatía en el lugar de la vacunación, que probablemente estuvieron relacionados con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 4,3 % de los receptores de la vacuna y el 2,1 % de los receptores del placebo informaron eventos adversos de hipersensibilidad. Los eventos de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección, que probablemente estén relacionados con la vacunación. Se informaron reacciones tardías en el lugar de la inyección que comenzaron >7 días

Revisado: 12 de octubre de 2022

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

después de la vacunación en el 2,7 % de los receptores de la vacuna y en el 0,2 % de los receptores del placebo. Las reacciones tardías en el lugar de la inyección incluyeron dolor, eritema e hinchazón, y probablemente estén relacionadas con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,1 % de los receptores de la vacuna y el 0,6 % de los receptores del placebo informaron eventos de dolor abdominal (incluido dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y dolor en la parte inferior del abdomen). La información disponible actualmente es insuficiente como 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 eventos adversos que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Eventos adversos graves

Hasta el 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 el placebo informaron eventos adversos graves. Ninguno de los eventos 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 ningún patrón notable ni desequilibrio entre los grupos de tratamiento para categorías específicas de eventos adversos graves que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Otros análisis de seguridad

Los participantes de 6 a 11 años de edad del estudio 4 comenzaron a ingresar en una fase observacional abierta después del 1 de noviembre de 2021. Se realizó un análisis de seguridad a largo plazo en los participantes de 6 a 11 años de edad 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 a ciego y abierta, fue de 158 días después de la dosis 2. Hasta la fecha de corte, no hubo eventos adversos graves con una relación causal con la vacuna.

Personas de 6 meses a 5 años de edad

Los datos de seguridad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna de la parte cegada 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 de seguridad a ciego para los participantes de 6 meses a 23 meses fue de 68 días después de la dosis 2. Para los participantes

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

de 2 años a 5 años, la mediana de la duración del seguimiento de seguridad a ciego fue de 71 días después de la dosis 2.

En el caso de los participantes de 6 meses a 23 meses, el 51,1 % eran de sexo masculino, el 48,9 % eran de sexo femenino, 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 o isleños del Pacífico, el 1,5 % eran de otras razas y el 10,6 % eran multirraciales. En el caso de los participantes de 2 años a 5 años, el 50,8 % eran de sexo masculino, el 49,2 % eran de sexo femenino, 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 o isleños 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 aquellos que recibieron el placebo.

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea durante un máximo de 28 días después de cada dosis, y el seguimiento continúa en curso. Los eventos adversos graves y los eventos adversos que reciban atención médica se registrarán durante todo el estudio.

Hasta el 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 del 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 el placebo informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron 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 de edad que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna o del 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 el placebo informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron 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 de edad tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 1,5 % de los receptores de la vacuna y el 0,2 % de los receptores del placebo que tenían de 6 meses a 23 meses de edad, y el 0,9 % de los receptores de la vacuna y <0,1 % de los receptores del placebo que tenían de 2 años a 5 años de edad informaron eventos relacionados con la linfadenopatía. Estos eventos incluyeron linfadenopatía, linfadenopatía en el lugar de la inyección y linfadenopatía en el lugar de la vacunación, que probablemente estuvieron relacionados con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 3,9 % de los receptores de la vacuna y el 5,3 % de los receptores del placebo que tenían de 6 meses a 23 meses de edad, y el 3,5 %

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

de los receptores de la vacuna y el 2,5 % de los receptores del placebo que tenían de 2 años a 5 años de edad informaron eventos adversos de hipersensibilidad. Los eventos de hipersensibilidad en el grupo de la vacuna incluyeron erupción en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección, que probablemente estén relacionados con la vacunación. Se informaron reacciones tardías en el lugar de la inyección que comenzaron >7 días después de la vacunación en el 1,2 % de los receptores de la vacuna y en ningún receptor del placebo que tenían de 6 meses a 23 meses de edad, y en el 1,4 % de los receptores de la vacuna y <0,1 % de los receptores del placebo que tenían de 2 años a 5 años de edad. Las reacciones tardías en el lugar de la inyección incluyeron dolor, eritema e hinchazón, y probablemente estén relacionadas con la vacunación.

Durante el período de seguimiento de 28 días después de cualquier dosis, el 0,7 % de los receptores de la vacuna y el 0,4 % de los receptores del placebo que tenían de 2 años a 5 años de edad informaron eventos de dolor abdominal (incluido dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen y molestia abdominal). La información disponible actualmente es insuficiente como 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 eventos adversos que pudieran sugerir una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Eventos adversos graves

Hasta el 21 de febrero de 2022, se informaron eventos adversos graves en el 0,9 % (n = 15) de los participantes que recibieron la vacuna y el 0,2 % (n = 1) de los participantes que recibieron el placebo que tenían de 6 meses a 23 meses de edad, y el 0,3 % (n = 9) de los participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y el 0,2 % (n = 2) de los participantes que recibieron el placebo que tenían de 2 años a 5 años de edad. En estos análisis, el 83,1 % de los participantes del estudio de 6 meses a 23 meses de edad tuvieron al menos 28 días de seguimiento después de la dosis 2, y la mediana del tiempo de seguimiento para todos los participantes fue de 68 días después de la dosis 2. En estos análisis, el 89,3 % de los participantes del estudio de 2 años a 5 años de edad 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 participantes de 6 meses a 23 meses de edad que recibieron la vacuna, una niña de 1 año experimentó eventos adversos graves de fiebre de grado 3, 6 horas después de la dosis 1, y convulsión febril 1 día después de la dosis 1. Estos eventos se consideraron relacionados con la vacunación. En los participantes de 2 años a 5 años de edad que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, ninguno de los eventos se consideró relacionado con la vacuna.

Vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como primera dosis de refuerzo después de una serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna

Participantes de 18 años o más

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

El estudio 2 es un estudio de fase 2, aleatorizado, ciego para el observador, controlado con placebo, de confirmación de dosis para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años de edad o más (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 sola dosis de refuerzo (0,25 ml) al menos 6 meses (intervalo 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 la edad fue de 55 años (intervalo 18-87), el 39,2 % eran hombres y el 60,8 % 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 (intervalo de 3,1 a 6,4 meses).

Reacciones adversas declaradas a solicitud

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

Tabla 3: Cantidad y porcentaje de participantes de 18 años de edad o más con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud 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 con declaraciones a solicitud)†

	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/sensibilidad axilar	32 (24,8)	2 (5,3)
Hinchazón/sensibilidad axilar, grado 3 ^a	1 (0,8)	0 (0)
Hinchazón (dureza) ≥25 mm	8 (6,2)	1 (2,6)
Hinchazón (dureza), grado 3 ^b	0 (0)	1 (2,6)
Eritema (enrojecimiento) ≥25 mm	7 (5,4)	1 (2,6)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 ^b	1 (0,8)	0 (0,0)
Reacciones adversas sistémicas		
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)

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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	3 (2,3)	0 (0)
Uso de antipiréticos o analgésicos	64 (49,6)	11 (28,9)

* Los 7 días incluyeron el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos se recopilaban en el diario electrónico.

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

^a Dolor e hinchazón/sensibilidad axilar de grado 3: se define como cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

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

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

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como significativo; cualquier uso de analgésicos recetados; impide la actividad diaria.

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

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

Eventos adversos declarados de forma 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 eventos adversos declarados de forma espontánea que no se hubieran registrado como reacciones locales y sistémicas declaradas a solicitud que se consideraran con una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Eventos adversos graves

De los 171 participantes que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna, no se informaron eventos 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 eventos adversos graves después de la dosis de refuerzo considerados con una relación causal con la vacuna contra la COVID-19 de Moderna.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

En un ensayo clínico de fase 2/3 con múltiples partes se obtuvieron datos de seguridad para una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en adolescentes. La parte de refuerzo abierta del estudio comprendió a 1364 participantes de 12 a 17 años de edad que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna al menos 5 meses después de la segunda dosis de la serie primaria (estudio 3, NCT04649151). En total, el 51,2 % eran varones, 48,8 % eran mujeres, 13,1 % eran hispanos o latinos, 84,9 % eran blancos, 3,2 % afroamericanos, 4,8 % asiáticos, 0,5 % indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 %

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, 0,7 % eran de otras razas y 5,2 % eran multirraciales. A la fecha de corte del 16 de mayo de 2022, la mediana de la duración del seguimiento para la seguridad era de 116 días después de la dosis de refuerzo.

Reacciones adversas declaradas a solicitud

Se solicitaron las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicamentos antipiréticos en un diario electrónico durante 7 días después de la inyección (esto es, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) entre participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna como dosis de refuerzo. Los eventos que persistieron durante más de 7 días fueron seguidos hasta la resolución.

La Tabla 4 muestra la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas locales y sistemáticas declaradas a solicitud informadas en el estudio 3 entre los receptores de 12 a 17 años de la dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna dentro de los 7 días de la vacunación de refuerzo.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 4: Cantidad y porcentaje de adolescentes de 12 a 17 años de edad con reacciones adversas locales y sistémicas declaradas a solicitud a partir de los 7 días* posteriores a la dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud)†

	Dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (N=1312) n (%)
Reacciones adversas locales	
Dolor	1196 (91,2)
Dolor, grado 3 ^a	39 (3,0)
Inflamación/dolor axilar	367 (28,0)
Inflamación/dolor axilar, grado 3 ^a	4 (0,3)
Inflamación (dureza) ≥ 25 mm	176 (13,4)
Inflamación (dureza), grado 3 ^b	9 (0,7)
Eritema (enrojecimiento) ≥ 25 mm	120 (9,2)
Eritema (enrojecimiento), grado 3 ^b	9 (0,7)
Reacciones adversas sistémicas	
Fatiga	769 (58,7)
Fatiga, grado 3 ^c	53 (4,0)
Dolor de cabeza	748 (57,1)
Dolor de cabeza, grado 3 ^d	28 (2,1)
Mialgia	529 (40,4)
Mialgia, grado 3 ^c	47 (3,6)
Artralgia	316 (24,1)
Artralgia, grado 3 ^c	17 (1,3)
Escalofríos	399 (30,4)
Escalofríos, grado 3 ^e	7 (0,5)
Náuseas/vómitos	234 (17,8)
Náuseas/vómitos, grado 3 ^f	2 (0,2)
Fiebre	79 (6,1)
Fiebre, grado 3 ^g	8 (0,6)
Uso de antipiréticos o analgésicos	515 (39,3)

* Los 7 días incluyeron el día de la vacunación y los 6 días siguientes. Los eventos y el uso de medicamentos antipiréticos o analgésicos se recopilaron en el diario electrónico.

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

^a Dolor e inflamación/dolor axilar de grado 3: Definido como el uso de analgésicos con receta; impide la actividad diaria.

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

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

^d Dolor de cabeza de grado 3: se define como significativo; cualquier uso de analgésicos recetados o impide la actividad diaria.

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

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

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

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea por un máximo de hasta 28 días tras la dosis de refuerzo. Los eventos adversos graves y los que recibieron atención médica se registrarán por toda la duración del estudio. Al 16 de mayo de 2022, entre los 1364 participantes que habían recibido una dosis de refuerzo, el 14,2 % de los participantes (n=194) informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días después de la vacunación. En estos análisis, el 97,4 % de los participantes del estudio tuvieron un seguimiento de al menos 28 días después de la dosis de refuerzo. No se identificaron nuevas inquietudes de seguridad.

Eventos adversos graves

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

Niños de 6 a 11 años de edad

En un ensayo clínico de fase 2/3 con múltiples partes se obtuvieron datos de seguridad para una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en niños de 6 a 11 años de edad. La parte de refuerzo abierta del estudio comprendió a 1294 participantes de 6 a 11 años de edad que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna al menos 6 meses después de la segunda dosis de la serie primaria (estudio 4, NCT04796896). En total, el 51,9 % eran varones, 48,1 % eran mujeres, 15,6 % eran hispanos o latinos, 65,7 % eran blancos, 11,0 % afroamericanos, 7,8 % asiáticos, 0,5 % indios americanos o nativos de Alaska, <0,1 % eran nativos de Hawái o isleños del Pacífico, 1,9% eran de otras razas y 11,8% eran multirraciales. A la fecha de corte del 23 de mayo de 2022, la mediana de la duración del seguimiento para la seguridad era de 29 días después de la dosis de refuerzo.

Reacciones adversas solicitadas

Se solicitaron las reacciones adversas locales y sistémicas y el uso de medicamentos antipiréticos en un diario electrónico durante 7 días después de la inyección (esto es, el día de la vacunación y los 6 días siguientes) entre participantes que recibieron la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. Los eventos que persistieron durante más de 7 días fueron seguidos hasta la resolución.

La Tabla 5 muestra la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas locales y sistemáticas solicitadas informadas en el estudio 4 entre los receptores de 6 a 11 años de la dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 5: Cantidad y porcentaje de 6 a 11 años de edad con reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas a partir de los 7 días* después de la dosis de refuerzo de la Vacuna contra la COVID-19 de Moderna (Conjunto de seguridad con declaraciones a solicitud)†

	Dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (N=1280) n (%)
Reacciones adversas locales	
Dolor	1152 (90,1)
Dolor, grado 3 ^a	24 (1,9)
Inflamación/dolor axilar	355 (27,8)
Inflamación/dolor axilar, grado 3 ^a	4 (0,3)
Inflamación (dureza) ≥ 25 mm	139 (10,9)
Inflamación (dureza), grado 3: >100 mm	4 (0,3)
Eritema (enrojecimiento) ≥ 25 mm	137 (10,7)
Eritema (enrojecimiento), grado 3: >100 mm	4 (0,3)
Reacciones adversas sistémicas	
Fatiga	625 (48,9)
Fatiga, grado 3 ^b	47 (3,7)
Dolor de cabeza	489 (38,2)
Dolor de cabeza, grado 3 ^b	22 (1,7)
Mialgia	269 (21,0)
Mialgia, grado 3 ^b	19 (1,5)
Artralgia	160 (12,5)
Artralgia, grado 3 ^b	12 (0,9)
Escalofríos	179 (14,0)
Escalofríos, grado 3 ^c	4 (0,3)
Náuseas/vómitos	168 (13,1)
Náuseas/vómitos, grado 3 ^a	6 (0,5)
Fiebre $\geq 38,0$ °C / $>100,4$ °F	108 (8,5)
Fiebre, grado 3: 39,0 °C - 40,0 °C / 102,1 °F - 104,0 °F	16 (1,3)
Fiebre, grado 4: > 40 °C / 104,0 °F	1 (<0,1)
Uso de antipiréticos o analgésicos	462 (36,1)

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

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

^a Dolor, hinchazón/dolor axilar, náuseas y vómitos de grado 3: se define como que impide la actividad diaria.

^b Fatiga, dolor de cabeza, mialgia, artralgia de grado 3: se define como significativa; impide la actividad diaria.

^c Escalofríos de grado 3: se define como que impide la actividad diaria y requiere intervención médica.

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Eventos adversos declarados de forma espontánea

Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos declarados de forma espontánea por un máximo de hasta 28 días después de la dosis de refuerzo. Los eventos adversos graves y los que recibieron atención médica se registrarán por toda la duración del estudio. Al 23 de mayo de 2022, entre los 1294 participantes que habían recibido una dosis de refuerzo, el 13,1 % de los participantes (n=169) informaron eventos adversos declarados de forma espontánea que ocurrieron dentro de los 28 días después de la vacunación. En estos análisis, el 55,4% de los participantes del estudio tuvo un seguimiento de al menos 28 días después de la dosis de refuerzo. En un participante de 8 años se informó una reacción similar a la enfermedad del suero que se desarrolló 10 días después de la administración de una dosis de refuerzo. Se evaluó a este evento como relacionado con la vacunación. Después de iniciarse el tratamiento con antihistamínicos y esteroides, los síntomas se resolvieron dentro de los 15 días, con la excepción de la urticaria intermitente que estaba en curso 31 días después de la aparición de la reacción.

Eventos adversos graves

Al 23 de mayo de 2022, con una mediana de duración de seguimiento de 29 días después del refuerzo, hubo un evento adverso grave de dolor abdominal que un participante de 7 años de edad informó 16 días después de la dosis de refuerzo. La información disponible actualmente es insuficiente para determinar una relación causal con la vacuna.

Vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como 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 completar una serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna (dosis de refuerzo homóloga) y de los datos de un ensayo clínico abierto independiente de fase 1/2 (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 recibieron los participantes del estudio contenía el doble de la cantidad de ARNm que 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 de Janssen contra el COVID-19 (N = 156) o una serie de 2 dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (N = 151) al menos 12 semanas (intervalo de 12 a 20 semanas) antes de la inscripción y que no informaron antecedentes de infección por SARS-CoV-2 fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de refuerzo de una de tres vacunas: vacuna contra la COVID-19 de Moderna, vacuna de Janssen contra el COVID-19 o vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Los eventos adversos se evaluaron durante 28 días después de la dosis de refuerzo. Una revisión general de las reacciones adversas informadas después de la dosis de refuerzo heteróloga de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna no identificó ninguna inquietud de seguridad

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

nueva, en comparación con las reacciones adversas informadas después de las dosis de la serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna o la dosis de refuerzo homóloga.

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

En un estudio realizado de forma independiente (*Gili Regev-Yochay, Tal Gonen, Mayan Gilboa, et al. 2022 DOI: 10.1056/NEJMc2202542*), se administró la vacuna contra la COVID-19 de Moderna como segunda dosis de refuerzo a 120 participantes de 18 años de edad o más 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 de seguridad hasta por tres semanas de seguimiento después de la segunda dosis de refuerzo.

6.2 Experiencia posterior a la autorización

Se han identificado 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 informan de forma voluntaria, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos cardíacos: miocarditis, pericarditis

Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia

Trastornos del sistema nervioso: síncope

8 REQUISITOS E INSTRUCCIONES PARA LA NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS Y ERRORES DE ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA

Consultar Resumen de seguridad general (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 eventos enumerados después de la administración de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna al Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS).

- errores en la administración de la vacuna, ya sea que estén asociados o no con un evento adverso;
- eventos adversos graves* (independientemente de que se atribuyan o no a la vacunación);
- casos de miocarditis;
- Casos de pericarditis;
- casos de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en adultos y niños; y
- casos de COVID-19 que deriven en hospitalización o muerte.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

*Los eventos adversos graves se definen como:

- muerte;
- un evento adverso potencialmente mortal;
- hospitalización o prolongación de una hospitalización existente;
- incapacidad persistente o significativa o alteración sustancial de la capacidad para desempeñar las funciones normales de la vida;
- anomalía congénita
- /malformación congénita;
- un evento 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 notificar al VAERS

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

- Completar y enviar la notificación al VAERS en línea: <https://vaers.hhs.gov/reportevent.html>
- Si no puede enviar este formulario por vía electrónica, puede enviarlo por fax al VAERS al 1-877-721-0366. Si necesita más ayuda para enviar una notificación, 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, complete todo el formulario con información detallada. Es importante que la información que se notifique a la FDA sea lo más detallada y completa posible. Información que se debe incluir:

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

Se destacan los siguientes pasos para proporcionar la información necesaria para el seguimiento de 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; y en la casilla 22, proporcionar información sobre cualquier otra vacuna recibida dentro del mes anterior.
2. En la casilla 18, incluir la descripción del evento:

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

- a. Escribir “EUA de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna” (Moderna COVID-19 Vaccine, Bivalent EUA) en la primera línea.
 - b. Proporcionar una notificación detallada del error de administración de la vacuna y/o del evento adverso. Es importante proporcionar información detallada sobre el paciente y el evento adverso/error de medicación para la evaluación de seguridad en curso de esta vacuna no aprobada. Consulte la información que se debe incluir, mencionada anteriormente.
3. Información de contacto:
- a. En la casilla 13, proporcionar el nombre y la información de contacto del proveedor de cuidados de la salud que emite la receta 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 cuidados de la salud al que se pueda contactar acerca del evento adverso.
 - c. En la casilla 15, proporcionar la dirección del centro donde se administró la vacuna (NO la dirección del consultorio del proveedor de cuidados de la salud).

Otras instrucciones para la notificación

Los proveedores de vacunación pueden notificar al VAERS otros eventos adversos que no requieran notificación usando la información de contacto anterior.

En la medida de lo posible, se deben notificar los eventos adversos a ModernaTX, Inc. usando la información de contacto que se encuentra a continuación o proporcionando una copia del formulario de VAERS a ModernaTX, Inc.

Correo electrónico	Número de fax	Número de teléfono
ModernaPV@modematx.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 monitorea los desenlaces de los embarazos en mujeres expuestas a la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna durante el embarazo. Se

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

recomienda a las mujeres que recibieron la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna durante el embarazo 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 malformación congénita, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de malformaciones congénitas importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente. Los datos disponibles sobre la vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada a mujeres embarazadas son insuficientes como para informar riesgos asociados con la vacuna en el embarazo. No se dispone de datos sobre la vacuna 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 la vacuna, que contenía la misma cantidad de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados (100 mcg) y otros ingredientes incluidos en una sola dosis de la serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna para personas de 12 años de edad o más, se administraron a ratas hembra por vía intramuscular en cuatro ocasiones: 28 y 14 días antes del apareamiento, y en los días 1 y 13 de gestación. En el estudio, no se informaron efectos adversos relacionados con la vacuna en la fertilidad de las hembras, el desarrollo fetal ni el desarrollo posnatal.

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

La vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna no está autorizada para su uso en personas menores de 6 años de edad.

11.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) incluyeron a participantes de 65 años de edad o más, y sus datos contribuyen a la evaluación general de la seguridad y la eficacia de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna [consultar *Resumen de seguridad general (6.1)* y *Resultados de ensayos clínicos y datos de*

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

respaldo para la EUA (18.1)]. Se informaron algunas reacciones adversas locales y sistémicas en una proporción más baja en participantes de 65 años de edad o más que en participantes de 18 a 64 años de edad [consultar el Resumen de seguridad general (6.1)].

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

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

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

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 mcg de ARNm mensajero (ARNm) con nucleósidos modificados que codifica la glucoproteína espicular (S) estabilizada prefusión de la cepa Wuhan-Hu-1 del SARS-CoV-2 (original) y 25 mcg de ARNm que codifica la glucoproteína S estabilizada prefusión 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 ingredientes: un contenido total de lípidos de 1,01 mg (SM-102, polietilenglicol [PEG] 2000 dimiristoil glicerol [DMG], colesterol y 1,2-distearoil-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. Cada dosis de 0,25 ml de la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna contiene la mitad de estos ingredientes.

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 huésped para permitir la expresión del antígeno S del SARS-CoV-2. La vacuna provoca una respuesta inmunitaria al antígeno S, que protege contra la COVID-19.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

18 RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS 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 en 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 o más

El estudio 1 es un ensayo clínico en curso de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 18 años de edad o más en los Estados Unidos (NCT04470427). La aleatorización se estratificó por edad y riesgo para la salud: de 18 a <65 años de edad sin comorbilidades (sin riesgo de progresión a COVID-19 grave), de 18 a <65 años de edad con comorbilidades (en riesgo de progresión a COVID-19 grave) y de 65 años de edad o más con o sin comorbilidades. Se excluyó del estudio a los participantes inmunodeprimidos y a aquellos con antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2. Se incluyó a participantes sin antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2, pero con resultados de laboratorio positivos que indicaban infección al ingresar en el estudio. El estudio permitió la inclusión de participantes con afecciones médicas preexistentes estables, definidas como enfermedades que no requirieron un cambio significativo en la terapia u hospitalización por empeoramiento de la enfermedad durante los 3 meses anteriores a la inscripción, así como participantes con infección estable por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En total, 30.420 participantes fueron aleatorizados equitativamente para recibir 2 dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna o un placebo de solución salina con 1 mes de diferencia. Se hará un seguimiento de los participantes para determinar la eficacia y seguridad hasta 24 meses después de la segunda dosis.

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Eficacia contra la COVID-19

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

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

Tabla 6: Análisis primario de eficacia: COVID-19* en participantes de 18 años de edad o más a partir de 14 días después de la dosis 2 según las evaluaciones del Comité de validación (conjunto según el protocolo)

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

* COVID-19: COVID-19 sintomática que requiere un resultado positivo en la prueba de RT-PCR y al menos dos síntomas sistémicos o un síntoma respiratorio. Casos que comienzan 14 días después de la dosis 2.

† Eficacia de la vacuna (EV) e IC del 95 % del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

Los análisis de subgrupos de la eficacia de la vacuna se presentan en la Tabla 7.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 7: Análisis de subgrupos de la eficacia de la vacuna: casos de COVID-19* que comenzaron 14 días después de la dosis 2 según las evaluaciones del Comité de validación (conjunto según el protocolo)

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

* COVID-19: COVID-19 sintomática que requiere un resultado positivo en la prueba de RT-PCR y al menos dos síntomas sistémicos o un síntoma respiratorio. Casos que comienzan 14 días después de la dosis 2.

† Eficacia de la vacuna (EV) e IC del 95 % del modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

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

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

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

El estudio 3 es un ensayo clínico de fase 2/3 aleatorizado, controlado con placebo, ciego para el observador, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y efectividad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en adolescentes de 12 a 17 años en los Estados Unidos (NCT04649151). Se excluyó del estudio a participantes con antecedentes conocidos de

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

infección por el SARS-CoV-2. Se aleatorizó a un total de 3732 participantes en una proporción 2:1 para recibir 2 dosis de la vacuna contra la COVID-19 o placebo (solución salina) con 1 mes de diferencia. Se seguirá a los participantes por efectividad y seguridad hasta 1 año después de la última dosis.

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

En el estudio 3, se llevó a cabo un análisis de títulos neutralizantes y tasas de serorrespuesta del 50 % 28 días después de la dosis 2 en un subconjunto de adolescentes de 12 a 17 años de edad en el estudio 3 y participantes de 18 a 25 años de edad en el estudio 1 que no tenían evidencia inmunológica o virológica previa de SARS-CoV-2 al inicio. Se demostraron respuestas inmunológicas no inferiores por media geométrica de títulos neutralizantes y tasas de serorrespuesta del 50 % en una comparación de adolescentes de 12 a 17 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad (Tabla 8).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 8: Resumen del cociente medio geométrico de títulos y tasa de serorrespuesta: comparación de adolescentes de 12 a 17 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad - subconjunto de inmunogenicidad por protocolo

		Vacuna contra la COVID-19 de Moderna			Objetivo de no inferioridad cumplido (Si/No) ^b
		12 a 17 años n=340	18 a 25 años n=296	12 a 17 años/ 18 a 25 años	
Ensayo	Punto temporal	MGT (IC del 95 %) ^a	MGT (IC del 95 %) ^a	MGT, cociente (IC del 95 %) ^a	
Ensayo neutralizante SARS-CoV-2 - ID50 (título) ^c	28 días después de la dosis 2	1401,7 (1276,3, 1539,4)	1301,3 (1177,0, 1438,8)	1,1 (0,9, 1,2)	S
		% de serorrespuesta (IC del 95 %) ^d	% de serorrespuesta (IC del 95 %) ^d	Diferencia en tasa % de serorrespuesta (IC del 95 %) ^e	
		98,8 (97,0, 99,7)	98,6 (96,6, 99,6)	0,2 (-1,8, 2,4)	

MGT: medias geométricas de los títulos

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

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

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

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

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

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

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

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

En la Tabla 9 se presenta la información de adolescentes de 12 a 17 años de edad.

Tabla 9: Análisis de eficacia: COVID-19 en adolescentes de 12 a 17 años de edad a partir de 14 días después de la dosis – conjunto de eficacia por protocolo

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

NE: no estimable

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

^a Definición de caso de COVID-19 1: el participante debe haber experimentado al menos dos de los siguientes síntomas sistémicos: fiebre (≥ 38 °C / $\geq 100,4$ °F), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, trastorno(s) nuevo(s) del olfato y el gusto; o el participante debe haber experimentado al menos uno de los siguientes signos/síntomas respiratorios: tos, falta de aire o dificultad para respirar, o evidencia clínica o radiográfica de neumonía; y el participante debe haber tenido al menos un hisopado nasofaríngeo, hisopado nasal o muestra de saliva (o respiratoria, si está hospitalizado) con resultado positivo para SARS-CoV-2 por RT-PCR.

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

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

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

En el estudio 4, se llevó a cabo un análisis de títulos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 y tasas de serorrespuesta del 50 % 28 días después de la dosis 2 en un subconjunto de niños de 6 a 11 años de edad en el estudio 4 y participantes de 18 a 25 años de edad en el estudio 1 que no tenían evidencia inmunológica o virológica previa de SAR-CoV-2 al inicio. Se demostraron respuestas inmunológicas no inferiores por media geométrica de títulos neutralizantes y tasas de serorrespuesta del 50 % en una comparación de niños de 6 a 11 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad (Tabla 10).

Tabla 10: Resumen del cociente medio geométrico de títulos y tasa de serorrespuesta: comparación de niños de 6 a 11 años de edad con participantes de 18 a 25 años de edad - subconjunto de inmunogenicidad por protocolo

		Vacuna contra la COVID-19 de Moderna			
		6 a 11 años n=320	18 a 25 años n=295	6 a 11 años/ 18 a 25 años	
Ensayo	Punto temporal	MGT (IC del 95 %) ^a	MGT (IC del 95 %) ^a	MGT, cociente (IC del 95 %) ^a	Objetivo de no inferioridad cumplido (Si/No) ^b
Ensayo neutralizante SARS-CoV-2 - ID50 (título) ^c	28 días después de la dosis 2	1610,2 (1456,6, 1780,0)	1299,9 (1171,2, 1442,7)	1,2 (1,1, 1,4)	S
		% de serorrespuesta (IC del 95 %) ^d	% de serorrespuesta (IC del 95 %) ^d	Diferencia en tasa % de serorrespuesta (IC del 95 %) ^e	
		99,1 (97,3, 99,8)	99,0 (97,1, 99,8)	0,1 (-1,9, 2,1)	

MGT: medias geométricas de los títulos

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

- * Los valores de anticuerpos informados como por debajo del límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan con $0,5 \times \text{LIC}$. Los valores superiores al límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan con el LSC si no se dispone de los valores reales.
- ^a Los niveles de anticuerpos transformados logaritmicamente se analizan con un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con la variable grupo (personas en el estudio 4 y adultos jóvenes en el estudio 1) como efecto fijo. Los LS medios, la diferencia de los LS medios y el IC del 95 % resultantes se vuelven a transformar a la escala de presentación original.
- ^b Se declara la no inferioridad si la unión inferior del IC bilateral del 95 % para las MGT es mayor que 0,67, con una estimación puntual de $>0,8$ y la unión inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia en la tasa de serorrespuesta es mayor que -10 %, con una estimación puntual de >-5 %.
- ^c Se determinaron los títulos neutralizantes de la dosis inhibitoria del 50 % (ID50) contra el SARS-CoV-2 con un ensayo de neutralización de virus pseudotipificado espicular para SARS-CoV-2. La cuantificación de los anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 utiliza partículas de lentivirus que expresan la proteína espicular del SARS-CoV-2 en su superficie y contiene un gen marcador de la luciferasa de la luciérnaga (Luc) para mediciones cuantitativas de infección por unidades de luminiscencia relativa (relative luminescence units, RLU). La neutralización se mide como la dilución sérica a la cual se reducen las RLU en un 50 % (ID50) en relación con la RLU media en pocillos de control del virus, pero después de la sustracción de la RLU en pocillos de control celular.
- ^d En el protocolo, la serorrespuesta debido a la vacunación específica para el título ID50 de anticuerpos neutralizantes contra el pseudovirus a nivel de sujeto se define como un cambio de por debajo del LIC a igual que, o por encima de, 4 veces el LIC, o al menos un aumento de al menos 4 veces si el valor inicial es igual a, o superior que, el LIC. El IC del 95 % de serorrespuesta se calcula mediante el método de Clopper-Pearson.
- ^e La diferencia en el IC del 95 % de la tasa de serorrespuesta se calcula con el método de Miettinen-Nurminen.

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

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

El estudio 5 es un estudio abierto de fase 2/3 en el que participantes de 18 años de edad o más, 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 primario 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 del análisis no tenían 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 la edad de la población fue de 62 años (intervalo 20-96). 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 o más; el Revisado: 12 de octubre de 2022

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

43,4 % eran hombres, 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 o isleños 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 %) participantes tenían entre 18 y 64 años y 120 (46,2 %) tenían 65 años o más; el 48,5 % de los participantes eran hombres, 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 o isleños 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 aquellos 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 % [ID50]) contra un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 original (D614G) y un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula de ómicron BA.1. Los análisis primarios de inmunogenicidad compararon las medias geométricas de los títulos (MGT) de ID50 y las tasas de respuesta serológica (la proporción que logró un aumento ≥ 4 veces en la ID50 desde antes de 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) con las observadas 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 la superioridad frente a ómicron BA.1 y la no inferioridad frente a la cepa original. El análisis de la respuesta serológica frente a ómicron BA.1 cumplió con el criterio de no inferioridad: límite inferior del IC bilateral del 97,5 % para la diferencia porcentual en la tasa de respuesta serológica (vacuna bivalente [original y ómicron BA.1] menos vacuna contra la COVID-19 de Moderna) > -10 %. La Tabla 11 presenta los análisis de las MGT de la ID50; no se muestra el análisis primario de la respuesta serológica.

Los análisis a posteriori evaluaron las diferencias en las tasas de respuesta serológica (la proporción que logró un aumento ≥ 4 veces en la ID50 desde antes del segundo refuerzo) frente a la cepa original y ómicron BA.1 (Tabla 12).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 11: 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 o más (conjunto de inmunogenicidad negativo para SARS-CoV-2 según el protocolo)*

Ensayo	Vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) N = 334 MGT ^a (IC del 95 %)	Vacuna contra la COVID-19 de Moderna N = 260 MGT ^a (IC del 95 %)	Cociente de MGT ^a (Vacuna bivalente [original y ómicron BA.1]/vacuna contra la COVID-19 de Moderna) (IC 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)	Límite inferior del IC del 97,5 % Criterio >1: Sí
Original SARS-CoV-2 (D614G)	6422,3 (5990,1; 6885,7)	5286,6 (4887,1; 5718,9)	1,2 (1,1; 1,4)	Límite inferior del IC del 97,5 % Criterio ≥0,67: Sí

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

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

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

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 12: 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 o más (conjunto de inmunogenicidad negativo para SARS-CoV-2 según el protocolo)*

Ensayo	Respuesta serológica a la vacuna bivalente (original y ómicron BA.1) ^a N = 334 n/N1 (%) (IC del 95 %) ^b	Respuesta serológica a la vacuna contra la COVID-19 de Moderna ^a N = 260 n/N1 (%) (IC del 95 %) ^b	Diferencia en la tasa de respuesta serológica (vacuna bivalente [original y ómicron BA.1]-vacuna contra la COVID-19 de Moderna) % (IC 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)
Original SARS-CoV-2 (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 negativo para SARS-CoV-2 según el protocolo incluyó a todos los sujetos que recibieron la dosis planificada de la vacuna del estudio según el calendario, que tenían datos de anticuerpos neutralizantes contra ómicron BA.1 antes del refuerzo y el día 29, que no tuvieron desviaciones del protocolo importantes que afectaran los datos clave o críticos, que no tenían antecedentes de infección por VIH, y que 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 del refuerzo y 28 días después de la segunda dosis de refuerzo.

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

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

^b El IC del 95 % se calcula con el método de Clopper-Pearson.

^c La diferencia de riesgo común y el IC del 97,5 % se calcula mediante el método estratificado de Miettinen-Nurminen para hacer un ajuste por grupo etario (<65, ≥65 años).

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

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 (ID50) contra un pseudovirus que expresaba la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 de una cepa aislada USA_WA1/2020 que portaba la mutación D614G. Los análisis de inmunogenicidad compararon la ID50 después de la dosis de refuerzo con la ID50 después de la serie primaria.

En una fase abierta del estudio 2, participantes de 18 años de edad o más recibieron una sola dosis de refuerzo (0,25 ml) al menos 6 meses después de completar la serie primaria (dos dosis de 0,5 ml con 1 mes de diferencia). La población del análisis primario de inmunogenicidad incluyó a 149 participantes con dosis de refuerzo en el estudio 2 (incluida una persona que solo había recibido una dosis única de la serie primaria) y un subgrupo aleatorio de 1055 participantes del estudio 1 que

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

recibieron dos dosis (0,5 ml con 1 mes de diferencia) de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna. Los participantes del estudio 1 y 2 incluidos en la población del análisis no tenían evidencia serológica o virológica de infección por SARS-CoV-2 antes de la primera dosis de la serie primaria ni antes de la dosis de refuerzo, respectivamente. Entre los participantes evaluados para determinar la inmunogenicidad, el 60,4 % eran mujeres, el 6,7 % eran hispanos o latinos; el 95,3 % eran blancos, el 3,4 % eran negros o afroamericanos, el 0,7 % eran asiáticos y el 0,7 % eran indios americanos o nativos de Alaska; el 9,4 % eran obesos (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²). La mediana de la edad de los participantes del estudio 2 fue de 56 años (intervalo 18-82) y el 24,8 % de los participantes tenían 65 años de edad o más. Los participantes del estudio 2 incluidos en la población del análisis primario de inmunogenicidad no tenían afecciones médicas preexistentes que los pondrían en riesgo de padecer COVID-19 grave. Los participantes del estudio 1 incluidos en la población del análisis primario de inmunogenicidad eran una muestra aleatoria estratificada que reflejaba la población general del análisis primario de eficacia con respecto a las características demográficas y las afecciones médicas preexistentes con un mayor porcentaje de personas de ≥ 65 años de edad (33,6 %), con factores de riesgo de COVID-19 grave (39,4 %) y comunidades de color (53,5 %).

Los análisis de inmunogenicidad incluyeron una evaluación del cociente de medias geométricas de los títulos (MGT) de la ID50 y de la diferencia en las tasas de respuesta serológica. El análisis del cociente de MGT de la ID50 después de la dosis de refuerzo, en comparación con la serie primaria, cumplió con los criterios de extrapolación inmunológica para una respuesta de refuerzo. La respuesta serológica de un participante se definió como lograr un aumento ≥ 4 veces en la ID50 desde el inicio (antes de la dosis de refuerzo en el estudio 2 y antes de la primera dosis de la serie primaria en el estudio 1).

El límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia en las tasas de respuesta serológica entre el estudio 1 y el estudio 2 fue del -16,7 %, lo cual no cumplió con el criterio de extrapolación inmunológica para una respuesta de refuerzo (límite inferior del IC bilateral del 95 % para la diferencia porcentual de ≥ -10 %). Estos análisis se resumen en la Tabla 13 y la Tabla 14.

Tabla 13: Medias geométricas de los títulos de anticuerpos neutralizantes (ID50) contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa aislada USA_WA1/2020 que porta la mutación D614G) 28 días después de una dosis de refuerzo en el estudio 2 frente a 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1; participantes ≥ 18 años de edad, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

Estudio 2 Dosis de refuerzo N _a = 149 MGT _b (IC del 95 %)	Estudio 1 Serie primaria N _a = 1053 MGT _b (IC del 95 %)	Cociente de MGT (estudio 2/estudio 1)	Cumplió con los criterios de éxito
1802 (1548, 2099)	1027 (968, 1089)	1,8 (1,5; 2,1)	Límite inferior del IC del 95 % Criterio $\geq 0,67$: Sí Estimación puntual Criterio $\geq 1,0$: 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 para el estudio 2) como después de la vacunación, que no tenían infección por SARS-CoV-2 al inicio (o el día 1 del estudio 2 para el estudio 2), que no tenían una desviación del protocolo importante

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

que afectara la respuesta inmunitaria, y que tuvieron una evaluación de inmunogenicidad después de la inyección en el punto temporal de interés primario (día 29 para el estudio 2 y día 57 para el estudio 1).

- ^a Cantidad de sujetos sin datos faltantes en el punto temporal correspondiente.
- ^b Dada la falta de aleatorización en el estudio 2, el plan de análisis estadístico especificó previamente un modelo de análisis de covarianza para calcular la media geométrica de los títulos que se ajustara a las diferencias en los grupos etarios (<65 años, ≥65 años).
- ^c Se declara la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para el CMG es >0,67 y la estimación puntual del cociente de la MGMC es ≥1,0.

Nota: Los valores de anticuerpos < que el límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan por $0,5 \times LIC$. Los valores > que el límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan por el LSC si los valores reales no están disponibles.

MGMC = media geométrica de mínimos cuadrados

CMG = cociente de medias geométricas

Tabla 14: Tasas de respuesta serológica contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa aislada USA_WAI/2020 que porta la mutación D614G) 28 días después de una dosis de refuerzo en el estudio 2 y 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1; participantes ≥18 años de edad, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo⁺

Estudio 2 Respuesta serológica del refuerzo ^a Nb = 149 n (%) (IC del 95 %)c	Estudio 1 Respuesta serológica de la serie primaria ^a Nb = 1050 n (%) (IC del 95 %)c	Diferencia en la tasa de respuesta serológica (estudio 2-estudio 1) % (IC del 95 %)d	Cumplió con los criterios de éxito ^e
131 (87,9) (81,6; 92,7)	1033 (98,4) (97,4; 99,1)	-10,5 (-16,7; -6,1)	Límite inferior del IC del 95 % Criterio ≥-10 %: No

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

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

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

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

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

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

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

Un análisis descriptivo adicional evaluó las tasas de respuesta serológica mediante los títulos de anticuerpos neutralizantes iniciales antes de la dosis 1 de la serie primaria. Como se muestra en la

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 15 a continuación, la tasa de respuesta serológica de la dosis de refuerzo, con respuesta serológica definida como un aumento de al menos 4 veces en relación con el título antes de la dosis 1, fue del 100 %. La diferencia en las tasas de respuesta serológica en este análisis a posteriori fue del 1,6 % (IC del 95 %: -0,9; 2,6).

Tabla 15: Análisis de las tasas de respuesta serológica contra un pseudovirus que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 (cepa aislada USA_WA1/2020 que porta la mutación D614G) 28 días después de una dosis de refuerzo en el estudio 2 y 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1; participantes ≥ 18 años de edad, conjunto de inmunogenicidad según el protocolo*

Estudio 2 Respuesta serológica del refuerzo Nb = 148 n (%) (IC del 95 %)d	Estudio 1 Respuesta serológica de la serie primaria Nc = 1050 n (%) (IC del 95 %)d	Diferencia en la tasa de respuesta serológica (después del refuerzo-después de la serie primaria) % (IC 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 sin datos faltantes al inicio (antes de la dosis 1) y 28 días después del refuerzo en el estudio 2, o 28 días después de la dosis 2 en la serie primaria en el estudio 1, respectivamente; que no tenían infección por SARS-CoV-2 antes del refuerzo en el estudio 2 o al inicio en el estudio 1; que no tenían una desviación del protocolo importante que afectara la respuesta inmunitaria; y que tuvieron una evaluación de inmunogenicidad posterior a la inyección en el punto temporal de interés primario.

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

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

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

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

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

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

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

En una fase abierta del estudio 3, participantes de 12 a 17 años de edad recibieron una única dosis de refuerzo al menos 5 meses después de completar la serie primaria (dos dosis con un mes de diferencia entre ellas). La población del análisis de inmunogenicidad primaria incluyó a 257

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

El análisis de inmunogenicidad primario del CMG y la diferencia en las tasas de serorrespuesta después de la dosis de refuerzo en el estudio 3 en comparación con después de la serie primaria en el estudio 1 cumplió con los criterios predefinidos de éxito de extrapolación inmunológica. La serorrespuesta para un participante se definió como el logro de un aumento de 4 veces en la concentración de anticuerpos neutralizantes desde el inicio (antes de la primera dosis de la serie primaria en el estudio 1 y el estudio 3). Estos análisis se resumen en la Tabla 16.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 16: Comparación de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 (aislado USA_WA1/2020 con la mutación D614G) 28 días después de la dosis de refuerzo en el estudio 3 (participantes de 12 a 17 años de edad) frente a 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1 (participantes de 18 a 25 años de edad) - subconjuntos de inmunogenicidad por protocolo

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

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

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

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

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

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

n: cantidad de participantes que lograron una serorrespuesta a los 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 3 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

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

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

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

Nota: Los valores de anticuerpos $<$ límite inferior de cuantificación (LIC) se reemplazan con $0,5 \times \text{LIC}$. Los

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

valores > límite superior de cuantificación (LSC) se reemplazan con el LSC si no se dispone de los valores reales.

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

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

La efectividad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna en participantes de 6 a 11 años de edad se basó en la comparación de las respuestas inmunitarias, evaluadas por la concentración de anticuerpos neutralizantes contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 de un aislado de USA_WA1/2020 con la mutación D614G, tras la dosis de refuerzo en este grupo etario que siguió a la serie primaria en adultos de 18 a 25 años de edad.

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

El análisis de inmunogenicidad primario del CMG y la diferencia en las tasas de serorrespuesta después de la dosis de refuerzo en el estudio 4 en comparación con después de la serie primaria en el estudio 1 cumplió con los criterios predefinidos de éxito de la extrapolación inmunológica. La serorrespuesta para un participante se definió como el logro de un aumento de 4 veces en la concentración de anticuerpos neutralizantes desde el inicio (antes de la primera dosis de la serie primaria en el estudio 4 y el estudio 1). Estos análisis se resumen en la Tabla 17.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 17: Comparación de la concentración media geométrica y la tasa de serorrespuesta contra un pseudovirus que expresa la proteína espicular del SARS-CoV-2 (aislado USA_WAI/2020 con la mutación D614G) 28 días después de la dosis de refuerzo en el estudio 4 (participantes de 6 a 11 años de edad) frente a 28 días después de completar la serie primaria en el estudio 1 (participantes de 18 a 25 años de edad) - subconjuntos de inmunogenicidad por protocolo

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

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

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

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

^b Se declara el éxito de la extrapolación inmunológica si el límite inferior del IC bilateral del 95 % para el CMG es $\geq 0,667$.

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

n: cantidad de participantes que lograron una serorrespuesta a los 28 días después de la dosis de refuerzo para el estudio 4 o 28 días después de la dosis 2 para el estudio 1.

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

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

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

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

18.8 Inmunogenicidad de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna administrada como 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 completaron la vacunación primaria con otra vacuna contra la COVID-19 autorizada o aprobada (dosis de refuerzo heteróloga) se infiere de la seguridad 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 completar una serie primaria de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y de los datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico abierto independiente de fase 1/2 (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 recibieron los participantes del estudio contenía el doble de la cantidad de ARNm que 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 de Janssen contra el COVID-19 (N = 156) o una serie de 2 dosis de la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (N = 151) al menos 12 semanas (intervalo de 12 a 20 semanas) antes de la inscripción y que no informaron antecedentes de infección por SARS-CoV-2 fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de refuerzo de una de tres vacunas: vacuna contra la COVID-19 de Moderna, vacuna de Janssen contra el COVID-19 o 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 refiere a la vacuna bivalente contra la COVID-19 de Moderna (original y ómicron BA.4/BA.5) que se presenta en viales multidosis con tapas de color azul oscuro y etiquetas con borde gris. Estos viales multidosis tienen la siguiente presentación:

NDC 80777-282-99 Caja de 10 viales multidosis

NDC 80777-282-05 Vial multidosis con 2,5 ml

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

Almacenamiento congelado

Almacenar congelado entre -50 °C y -15 °C (entre -58 °F y 5 °F).

Almacenamiento después de la descongelación

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

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

No volver a congelar una vez descongelados.

Los viales descongelados pueden manipularse en condiciones de luz ambiental.

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

Si no es posible el transporte a una temperatura de entre -50 °C y -15 °C (entre -58 °F 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 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) cuando se transportan en recipientes de envío calificados para mantener una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F), y en condiciones de transporte terrestre y aéreo de rutina, con agitación y vibración minimizadas. Una vez descongelados y transportados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F), los viales no deben volver a congelarse y deben almacenarse a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) hasta su uso.

20 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indicar al receptor o al cuidador que lean la “HOJA INFORMATIVA SOBRE LA VACUNA PARA RECEPTORES Y CUIDADORES”.

El proveedor de vacunación debe incluir la información de la vacunación en el Sistema de información de inmunización (IIS) de la jurisdicción estatal/local o en otro sistema designado. 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)

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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.

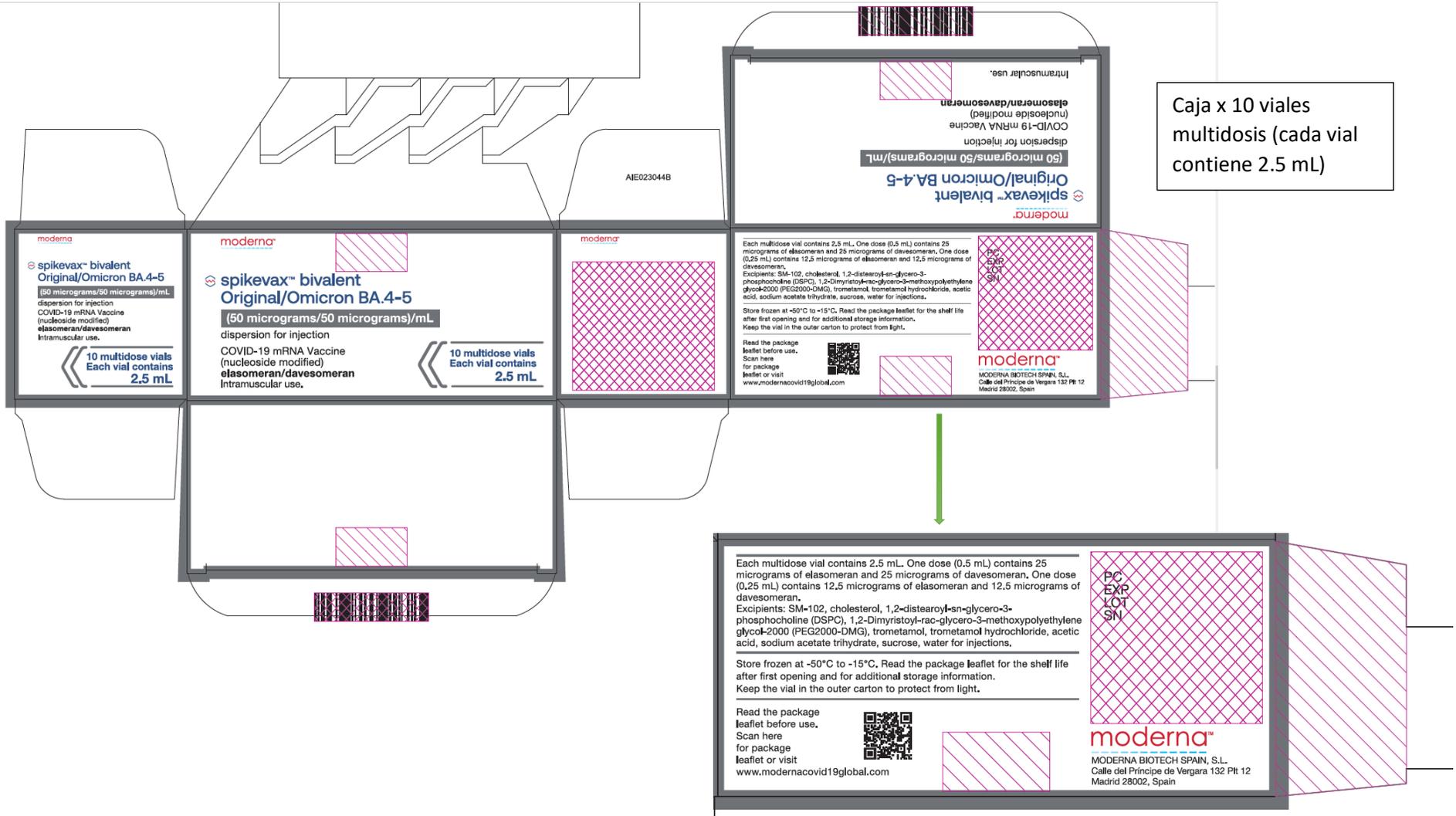
Moderna US, Inc.
Cambridge, MA 02139

©2022 ModernaTX, Inc. Todos los derechos reservados.
Patente(s): www.modernatx.com/patents
Revisado: 12 de octubre de 2022

ANEXO II
(ETIQUETADO)

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Caja x 10 viales
 multidosis (cada vial
 contiene 2.5 mL)



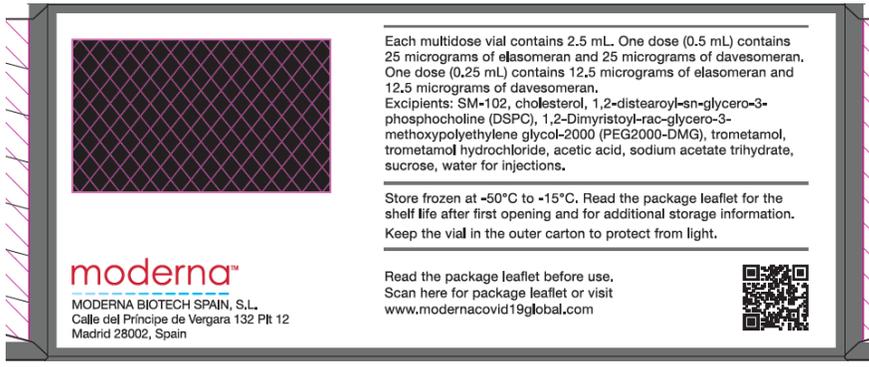
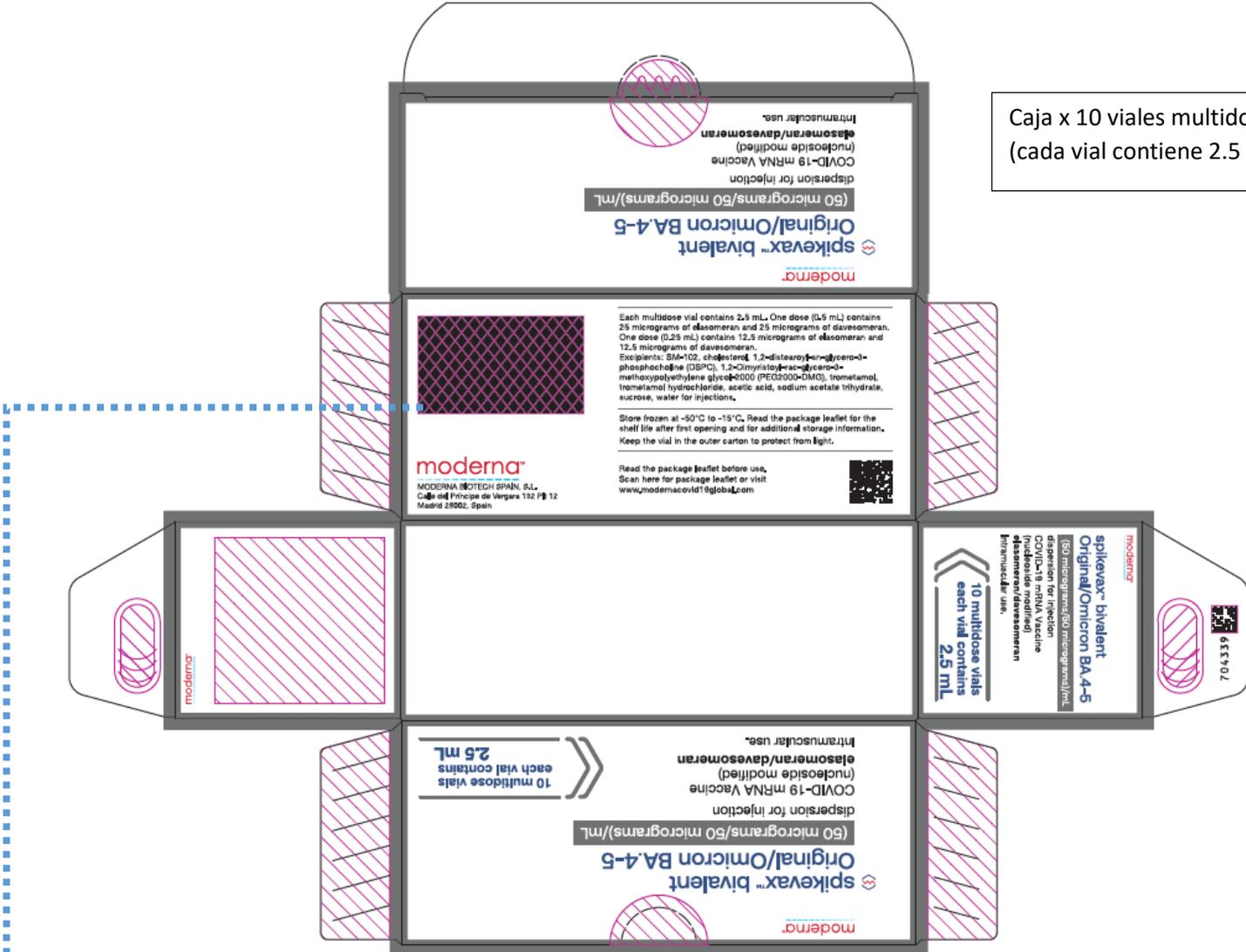
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

ETIQUETADO - VIAL



DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Caja x 10 viales multidosis
(cada vial contiene 2.5 mL)



DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

ETIQUETADO – VIAL

Scan for package leaflet. **spikevax™ bivalent**
Original/Omicron BA.4-5
(50 mcg/50 mcg)/mL
dispersion for injection
elasomeran/davesomeran

704341

Discard time: _____
Moderna Biotech Spain S.L.

IM

Multidose vial
2.5 mL

LOT
EXP