

Lima, diciembre de 2022

SERIE NOTA TECNICA N° 046-2022

**Eficacia/efectividad y seguridad
del refuerzo con las vacunas
bivalentes contra COVID-19 de
Pfizer-BioNTech y Moderna**
(Actualización al 5 de diciembre de 2022)

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA N° 046-2022-UNAGESP-CNSP/INS: Eficacia/efectividad y seguridad del refuerzo con las vacunas bivalentes contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna.

POBLACIÓN: Población general

TECNOLOGÍA: Vacunas bivalentes contra COVID-19 desarrolladas por Pfizer/BioNTech y Moderna.

FECHA: 7 de diciembre de 2022

I. ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública.
- Respecto a las vacunas bivalentes de tipo ARNm contra COVID-19, UNAGESP elaboró dos notas técnicas:
 - Nota Técnica N° 38-2022: Eficacia/efectividad y seguridad del refuerzo con las vacunas bivalentes contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna del 21 de setiembre de 2022. Este informe concluyó que no se habían identificado ningún estudio en seres humanos con resultados para las vacunas bivalentes contra COVID-19 adaptadas para Ómicron BA.4/BA.5, hasta la fecha de búsqueda. En consecuencia, se reportó la evidencia procedente de 2 ensayos clínicos respecto a la inmunogenicidad y seguridad de dos vacunas bivalentes cepa original/Ómicron BA.1. La Nota Técnica N° 38 está disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3556123-nota-tecnica-n-38-2022-eficacia-efectividad-y-seguridad-del-refuerzo-con-las-vacunas-bivalentes-contra-covid-19-de-pfizer-biontech-y-moderna>
 - Nota Técnica N° 45-2022 Eficacia/efectividad y seguridad del refuerzo con las vacunas bivalentes contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna. Actualización al 17 de noviembre de 2022, donde se informó la existencia de dos notas de prensa de cada fabricante comunicando que los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a Ómicron BA.4/BA.5 fueron mayores luego del refuerzo con la vacuna bivalente frente a los obtenidos con la vacuna desarrollada a partir de la cepa original del SARS-CoV-2. Sin embargo, no se identificó ningún estudio publicado con resultados para la efectividad o inmunogenicidad de estas vacunas. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3711784-nota-tecnica-n-45-2022-eficacia-efectividad-y-seguridad-del-refuerzo-con-las-vacunas-bivalentes-contra-covid-19-de-pfizer-biontech-y-moderna-actualizacion-al-17-de-noviembre-de-2022>
- El objetivo del presente informe es actualizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia/efectividad y seguridad de las vacunas bivalentes contra COVID-19 adaptadas para Ómicron BA.4/BA.5 desarrolladas por Pfizer/BioNTech y Moderna.

II. ANÁLISIS

1. Pregunta PICO

¿En población general, cuál es la eficacia/efectividad y seguridad de la administración de una dosis de refuerzo con una vacuna bivalente contra COVID-19 dirigida frente a ómicron BA.4/BA.5 además de la cepa original del SARS-CoV-2?

Tabla 1. Pregunta PICO

Población	Población general
Intervención	Dosis de refuerzo con: <ul style="list-style-type: none">- Vacuna contra COVID-19 bivalente adaptada para Ómicron BA.4/BA.5 desarrollada por Pfizer-BioNTech- Vacuna contra COVID-19 bivalente adaptada para Ómicron BA.4/BA.5 desarrollada por Moderna

Comparador	Dosis de refuerzo con vacuna contra COVID-19 autorizada ó placebo.
Desenlaces	<p>1) Eficacia y efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infección por SARS-CoV-2 - Incidencia de COVID-19 (infección sintomática) - Incidencia de COVID-19 severo o crítico - Hospitalizaciones - Mortalidad <p>En ausencia de resultados para estos desenlaces, se incluirá:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunogenicidad: títulos de anticuerpos neutralizantes <p>2) Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de participantes con eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de reactogenicidad (eventos adversos locales y sistémicos)
Diseño de estudio	Ensayos clínicos, Estudios de cohorte, Estudios caso-control

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios *in vitro* o en modelos animales), estudios de modelamiento matemático y artículos de opinión.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Se emplearon las siguientes fuentes

- Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/en/>), empleando la estrategia de búsqueda disponible en el Anexo 1 de este informe. Búsqueda realizada desde 17 de noviembre de 2022 (fecha de búsqueda de la Nota Técnica N° 45) al 5 de diciembre de 2022.
- Página web de la Iniciativa COVID-19 - living NMA(1)
- Información disponible a través de la página web de la agencia Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud y de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, a fines de identificar la evidencia que sustenta las recomendaciones emitidas por el Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) y del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), respectivamente.

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada por un solo revisor.

4. RESULTADOS

4.1 Respecto a la composición de las vacunas bivalentes contra COVID-19 (Original/Ómicron BA.4/BA.5)

Vacuna bivalente contra COVID-19 desarrollada por Pfizer-BioNTech

Corresponde a una vacuna de ARNm, bivalente adaptada de la vacuna original y que está dirigida a Omicron BA.4/BA.5 además de la cepa original del SARS-CoV-2. En su presentación

para personas con edad ≥ 12 años, una dosis (30 μg / 0.3 ml) contiene 15 μg de tozinamerán (vacuna original ó BNT162b2) y 15 μg de famtozinamerán (omicron BA.4/BA.5). En su presentación para niños de 5-11 años, una dosis luego de una dilución (10 μg /0.2 ml) contiene 10 μg de tozinamerán y 10 μg de famtozinamerán.

El tozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (virus original). El famtozinamerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína S viral del SARS-CoV-2 variante Ómicron BA.4 y BA.5(1).

Vacuna bivalente contra COVID-19 desarrollada por Moderna

Corresponde a una vacuna de ARNm, bivalente adaptada de la vacuna original (mRNA-1273) y que está dirigida frente a Omicron BA.4/BA.5 además de la cepa original del SARS-CoV-2. En su presentación para ≥ 12 años, una dosis (50 μg /0.5 ml) contiene 25 μg de ARNm que codifica la proteína S de la cepa original (elasomerán) y 25 μg de ARNm que codifica la proteína S de Ómicron BA.4 y BA.5 (davesomerán). La dosis para niños de 6 a 11 años es de 0.25 ml (25 μg). Esta vacuna también es referida como mRNA-1273.222

Elasomerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2 (Original). Mientras que Davesomerán es un ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5', que se produce por medio de una transcripción in vitro sin células a partir de las plantillas de ADN correspondientes, que codifican la proteína de la espícula (S) del SARS-CoV-2 (variante Ómicron BA.4-5)(2).

4.2 Respecto a las autorizaciones emitidas por la FDA y la EMA para las vacunas bivalentes contra COVID-19 (Original/Ómicron BA.4/BA.5) de Pfizer-BioNTech y Moderna.

El 31 de agosto de 2022 la FDA de Estados Unidos otorgó la autorización de uso de emergencia para las vacunas bivalentes contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna, para su uso como dosis de refuerzo en personas de 12 años de edad y mayores(3). Posteriormente el 12 de octubre de 2022, se efectuó una modificación, autorizándose el uso de la vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech como dosis de refuerzo única en personas de 5 años de edad y mayores y de la vacuna bivalente de Moderna como dosis de refuerzo única en personas de 6 años de edad y mayores(4).

Por su parte, el 12 de setiembre de 2022, la EMA emitió autorización condicional para el uso de la vacuna bivalente de Pfizer como dosis refuerzo en personas de 12 años de edad y mayores, luego de la recomendación emitida por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)(5). Luego, el 10 de noviembre de 2022, la EMA autorizó también el uso de esta vacuna como dosis de refuerzo en niños de 5 a 11 años de edad(6).

La vacuna bivalente de Moderna, vacuna original/Ómicron BA.4/BA.5 fue autorizada el 19 de octubre de 2022 para su uso como dosis de refuerzo en personas de 12 años de edad y mayores(1).

La Tabla 2 resume las indicaciones autorizadas por estas 2 agencias, de acuerdo a las fichas técnicas vigentes a la fecha.

Tabla 2. Autorizaciones de la FDA y la EMA para vacunas adaptadas bivalentes, dirigidas a Omicron BA.4/BA.5 y la cepa original del SARS-CoV-2

Agencia	Denominación	Indicación autorizada
FDA	Vacuna bivalente contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech Dosis: ≥ 12 años: 30µ/0.3 ml 5-11 años: 10 µg/ 0.2 ml	Prevenir COVID-19 en personas de 5 años de edad y mayores como una dosis de refuerzo única administrada al menos 2 meses después de: <ul style="list-style-type: none"> ○ Completar la vacunación primaria con cualquier vacuna COVID-19 monovalente autorizada o aprobada, o ○ Recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna COVID-19 monovalente autorizada o aprobada.
	Vacuna bivalente contra COVID-19 de Moderna Dosis ≥ 12 años: 50µg/0.5 ml 6-11 años: 25µg/0.25 ml	Prevenir COVID-19 en personas de 6 años de edad y mayores como una dosis de refuerzo única administrada al menos 2 meses después de: <ul style="list-style-type: none"> ○ Completar la vacunación primaria con cualquier vacuna COVID-19 monovalente autorizada o aprobada, o ○ Recibir la dosis de refuerzo más reciente con cualquier vacuna COVID-19 monovalente autorizada o aprobada.
EMA	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (Tozinameran y Famtozinameran) Pfizer-BioNTech Dosis ≥ 12 años: 30µg/0.3ml 5-11 años: 10 µg/ 0.2 ml	Inmunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en personas de 5 años de edad y mayores que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19. Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Comirnaty Original/Ómicron BA.4-5 y la última dosis previa de una vacuna frente a COVID-19.
	Spikevax bivalente Original/Omicron BA.4-5 Dosis ≥ 12 años: 50µg/0.5 ml	Inmunización activa para prevenir la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 12 años de edad y mayores que han recibido previamente al menos la primovacunación frente a la COVID-19. Debe haber un intervalo de al menos 3 meses entre la administración de Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 y la última dosis de una vacuna frente a la COVID-19.

Información evaluada por la FDA para decidir la autorización de la vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech (original y Omicron BA.4/BA.5).

De acuerdo al documento Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum del 11 de octubre de 2022, la FDA señaló que para emitir la autorización, consideró la siguiente información, avalando la seguridad y efectividad de la vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech:

- Datos de seguridad clínica e inmunogenicidad de un estudio en personas > 55 años de edad, que evaluó una segunda dosis de refuerzo de otra vacuna bivalente, denominada Bivalente BA.1 que contiene componentes de ARNm de la cepa original y de Omicron BA.1 y que se fabrica mediante el mismo proceso que la vacuna contra COVID-19 original de Pfizer-BioNTech y la vacuna bivalente (original y Omicron BA.4/BA.5) de Pfizer-BioNTech.
- Datos de seguridad y efectividad de ensayos clínicos y estudios observacionales que evaluaron la vacunación primaria y de refuerzo (homóloga y heteróloga) con la vacuna COVID-19 original de Pfizer-BioNTech.
- Datos de vigilancia de seguridad posteriores a la comercialización con series primarias y dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 original de Pfizer-BioNTech, y
- Datos de inmunogenicidad no clínicos de un estudio con la vacuna bivalente (original y Ómicron BA.4/BA.5) de Pfizer-BioNTech.

- Para respaldar el uso en personas de 5 a 11 años, la FDA tomó en cuenta la evidencia derivada de la vacunación primaria y refuerzo con la vacuna original, la información obtenida con la vacuna bivalente BA.1 en adultos mayores de 55 años así como la información de fabricación y calidad del producto para la presentación de la vacuna bivalente en niños de 5-11 años; concluyendo que los beneficios conocidos y potenciales superan los riesgos conocidos y potenciales.

Información evaluada por la FDA para decidir la autorización de la vacuna bivalente de Moderna (mRNA-1273.222)

De acuerdo al documento Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum del 11 de octubre de 2022, la FDA señaló que para emitir la autorización consideró la siguiente información, que avaló la seguridad y efectividad de la vacuna bivalente de Moderna:

- Datos de seguridad clínica e inmunogenicidad de un estudio que evaluó una segunda dosis de refuerzo de otra vacuna bivalente de Moderna, denominada mRNA-1273.214 que contiene componentes de ARNm de la cepa original y de Omicron BA.1 y que se fabrica mediante el mismo proceso que la vacuna mRNA-1273 (Vacuna original) y mRNA-1273.222, que es la vacuna bivalente (original y Omicron BA.4/BA.5) de Moderna.
- Datos de seguridad y efectividad de ensayos clínicos y estudios observacionales que evaluaron la vacunación primaria y de refuerzo (homóloga y heteróloga) con la vacuna COVID-19 original de Moderna.
- Datos de vigilancia de seguridad posteriores a la comercialización con series primarias y dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 original de Moderna
- Datos de inmunogenicidad no clínicos de un estudio con mRNA-1273.222
- Para respaldar el uso en personas de 6 a 17 años, la FDA tomó en cuenta la evidencia derivada de la vacunación primaria y de refuerzo con la vacuna original, incluyendo datos de efectividad y seguridad del refuerzo con la vacuna original en personas de 6-17 años de edad, así como la información obtenida con la vacuna bivalente BA.1 en adultos ≥ 18 años; concluyendo que los beneficios conocidos y potenciales superan los riesgos conocidos y potenciales.

4.3 Resultados de la búsqueda

4.3.1 Evidencia respecto a la efectividad

Se identificó un estudio de casos y controles (*Link-Gelles et al. 2022*)(9), tipo test negativo, realizado por CDC de Estados Unidos, donde se evaluó la efectividad del refuerzo con una vacuna bivalente (que contiene Ómicron BA.4/BA.5, desarrollada por Pfizer o Moderna) contra la **infección sintomática** por SARS-CoV-2, utilizando datos del programa nacional de detección de SARS-CoV-2 *Increasing Community Access to Testing (ICATT)* el cual fue desarrollado para aumentar el acceso comunitario a las pruebas para SARS-CoV-2.

El periodo analizado en el estudio comprende desde el **14 de setiembre al 11 de noviembre de 2022**, durante el predominio de los linajes BA.4/BA.5 de la variante Ómicron y sus sublinajes, en adultos ≥ 18 años que informaron uno o más síntomas compatibles con COVID-19 y que se sometieron a pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, por sus siglas en inglés) rápidas o de laboratorio (total de 360626 pruebas analizadas), excluyendo a: aquellos con alguna condición de inmunocompromiso, los que recibieron vacunas contra COVID-19 no basadas en ARNm, los que habían recibido solo una dosis única de vacuna de ARNm monovalente o > 4 dosis de vacuna ARNm monovalente, o que habían recibido su última dosis de vacuna monovalente < 2 meses antes de la prueba SARS-CoV-2 y se excluyeron también las pruebas de personas con un resultado positivo durante los 90 días anteriores.

Los **casos** correspondieron a personas que recibieron un resultado positivo de una prueba NAAT rápida o de laboratorio, mientras que los **controles** fueron aquellos que recibieron un resultado negativo. Este estudio incluyó a 121687 adultos ≥ 18 años con síntomas de COVID-19 durante el periodo analizado y que tuvieron un resultado de prueba NAAT positiva para SARS-CoV-2 (casos) y 238939 personas con síntomas y un resultado negativo (controles). Ver Tabla 1.

Tabla 3. Características del estudio identificado

Característica	Casos (Prueba + para SARS-CoV-2) N= 121687	Controles (Prueba - para SARS-CoV-2) N= 238939
Nº de dosis de vacuna recibida antes de la fecha de la prueba (autoreporte)	- No vacunados: 24% - 2 dosis monovalente: 30% - 3 dosis monovalente: 34% - 4 dosis monovalente: 8% - ≥ 2 dosis monovalente: 72% - ≥ 2 dosis monovalente + refuerzo bivalente: 5%	- No vacunados: 30% - 2 dosis monovalente: 30% - 3 dosis monovalente: 27% - 4 dosis monovalente: 5% - ≥ 2 dosis monovalente: 63% - ≥ 2 dosis monovalente + refuerzo bivalente: 7%
Grupo etario	18-49 años: 62% 50-64 años: 25% ≥ 65 años: 14% (n=16779)	18-49 años: 72% 50-64 años: 18% ≥ 65 años: 10% (n=24635)
Sexo masculino	44%	37%
Antecedente de prueba positiva para SARS-CoV-2 >90 días antes (autoreporte)	22%	43%
Una o más comorbilidad (autoreporte)	23%	21%
Marco de tiempo de realización de la prueba*	14 set-29 Oct 2022: 81% 30 Oct - 11 Nov 2022: 19%	14 set - 29 Oct 2022: 81% 30 Oct - 11 Nov 2022: 19%
Tiempo desde la última dosis (en aquellos que recibieron sólo dosis de vacuna monovalente)	2-3 meses: 3% 4-5 meses: 6% 6-7 meses: 5% ≥ 8 meses: 60%	2-3 meses: 3% 4-5 meses: 6% 6-7 meses: 5% ≥ 8 meses: 53%

*De acuerdo a COVID Data Tracker(10), del 14 de setiembre al 29 de octubre, predominó BA.5 (82% hasta 57%) y a partir del 5 de noviembre, los casos debido a otros sublinajes fueron aumentando, principalmente BQ.1 y BQ.1.1. Para el 5 de noviembre, el 50.5% de los casos se debió a: BQ.1(14.9%), BQ.1.1 (12.8%), BF.7 (7.1%), BA.4.6 (6.3%), otros (9.4%). Para el 12 de noviembre, BQ.1 representó el 18.9% de los casos y BQ.1.1 el 16.4%.

La efectividad relativa se calculó comparando las posibilidades (Odds) de recibir una dosis de refuerzo bivalente (después de 2, 3, o 4 dosis de vacuna monovalente) versus no recibir una dosis de refuerzo bivalente (pero recibió 2, 3 o 4 dosis de vacuna monovalente) y se exploró según intervalo desde la recepción de la dosis de vacuna monovalente más reciente entre quienes no habían recibido el refuerzo bivalente (2–3 meses, 4–5 meses, 6–7 meses y ≥ 8 meses). Los cocientes de posibilidades (Odds ratio: OR) se obtuvieron mediante regresión logística multivariable, que incluyó un **ajuste según** edad, género, raza, etnicidad, índice de vulnerabilidad social del lugar de la prueba, presencia o no de comorbilidades, estado de residencia de la persona, cadena de farmacia donde se hizo la prueba, incidencia local (casos por 100 000 según código postal del sitio durante los 7 días anteriores a la fecha de la prueba) y la fecha de la prueba. La efectividad de la vacuna se calculó como $(1 - OR) \times 100$. Se ha priorizado la extracción

La Tabla 4 muestra la efectividad relativa para prevenir infección sintomática (COVID-19) en los diferentes grupos etarios.

Tabla 4. Efectividad relativa frente a infección sintomática. Refuerzo con vacuna bivalente luego de 2, 3 o 4 dosis de vacuna monovalente versus No administrarlo (vacunación con 2, 3 o 4 dosis de vacuna monovalente).

Grupo etario / Tiempo desde la última dosis de vacuna monovalente	Efectividad relativa (IC 95%) según N° dosis de vacuna monovalente recibida			
	2 dosis	3 dosis	4 dosis	≥2 dosis
18-49 años				
2-3 meses	45 (31–56)	24 (14–33)	Grupo etario no era elegible para 4° dosis	30 (22–37)
4-5 meses	47 (35–57)	41 (35–47)		43 (38–48)
6-7 meses	42 (30–52)	47 (42–52)		46 (41–50)
≥8 meses	53 (45–60)	58 (56–61)		56 (53–58)
50-64 años				
2-3 meses	No mostrado por el estudio*	15 (–4–31)	33 (24–41)	31 (24–38)
4-5 meses	44 (18–62)	31 (18–42)	36 (29–43)	36 (30–41)
6-7 meses	46 (22–62)	36 (25–45)	40 (32–47)	38 (32–43)
≥8 meses	61 (49–70)	51 (45–55)	Datos insuficientes para el análisis	48 (45–51)
≥ 65 años				
2-3 meses	No mostrado por el estudio*	No mostrado por el estudio*	32 (23–40)	28 (19–35)
4-5 meses	No mostrado por el estudio*	21 (1–36)	36 (29–42)	33 (27–39)
6-7 meses	No mostrado por el estudio*	14 (–6–30)	40 (33–46)	36 (29–41)
≥8 meses	45 (27–58)	42 (35–48)	Datos insuficientes para el análisis	43 (39–46)

*Algunos estimados de la efectividad no fueron reportados debido a imprecisión (intervalos de confianza muy amplios).

Los autores señalaron que los resultados limitados al período de predominio de Omicron BA.4/BA.5 (donde está la mayoría de los datos analizados: 81%) no fueron significativamente diferentes de los resultados que incluyeron los datos del período en que los sublinajes BA.4/BA.5 (incluidos BA.4.6, BA.5.2.6, BF.7, BQ.1 y BQ.1.1) predominaron.

Limitaciones de la evidencia identificada:

- El estudio no reportó el número de casos y controles que contribuyeron a cada análisis y varios estimados de la efectividad relativa no fueron reportados (potencial riesgo de sesgo de reporte selectivo de resultados)
- Potencial riesgo de sesgo de confusión, ya sea residual, debido a que algunas variables de control como antecedente de infección previa y presencia de comorbilidades fueron obtenidas del autoreporte; o por factores no controlados, como la aplicación de otras medidas preventivas, o diferente riesgo de exposición al SARS-CoV-2 entre los grupos o diferencias en los comportamientos que conducen a realizarse la prueba entre personas vacunadas con el refuerzo y las que no lo recibieron.
- La variable exposición (Número de dosis) fue obtenida del autoreporte con potencial de riesgo de sesgo por una mala clasificación de las exposiciones.

Respecto a la efectividad para prevenir hospitalizaciones, enfermedad severa y mortalidad: No se identificaron estudios que reporten la efectividad del refuerzo con las vacunas bivalentes para prevenir hospitalizaciones, enfermedad severa o mortalidad

4.3.2 Evidencia sobre la inmunogenicidad inducida por la vacuna bivalente (Original/Ómicron BA.4/BA.5) de Pfizer-BioNTech frente a diferentes sublinajes de Ómicron.

Zou et al. (2022)(12) en un análisis descriptivo financiado por Pfizer, aún no revisado por pares, analizaron la capacidad de neutralización frente a Ómicron BA.4/BA.5, los sublinajes BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1 y XBB.1 y frente al virus salvaje, un mes después del refuerzo (dosis 4) con la vacuna bivalente versus refuerzo con la vacuna monovalente original BNT162b2, en un subgrupo de 76 adultos ≥ 55 años que habían recibido tres dosis previas con la vacuna BNT162b2, conformando 2 grupos de estudio:

- Grupo Dosis 4 con vacuna bivalente: Estos participantes ($n=38$) recibieron una dosis de vacuna bivalente Original/Ómicron BA.4/BA.5 (30 μ g) alrededor de 11.3 meses después de la 3^o dosis con la vacuna monovalente BNT162b2. Corresponden a participantes que proceden del estudio C4591044 (ensayo clínico de fase 2/3, registro NCT05472038, en personas desde los 12 años de edad para evaluar refuerzo con la vacuna original y 3 tipos de vacunas bivalentes).
- Grupo Dosis 4 con vacuna monovalente BNT162b2: Estos participantes ($n=40$) recibieron el refuerzo con BNT162b2 (30 μ g) alrededor de 6.3 meses después de la 3^o dosis. Corresponden a participantes que proceden del estudio C4591031 (ensayo clínico fase 3, registro NCT04955626, para evaluar dosis adicionales de BNT162b2 o vacuna bivalente frente a Ómicron BA.1, en adultos ≥ 55 años previamente vacunados).

El 50% de los participantes incluidos en el estudio tenían antecedente de infección previa por SARS-CoV-2 o un resultado de prueba NAAT positivo al ingreso. Para medir la actividad de neutralización se empleó el ensayo de neutralización por reducción del foco de fluorescencia (FFRNT), reportando los títulos de neutralización del 50% (FFRNT₅₀) obtenidos al mes de recibir la dosis de refuerzo. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de inmunogenicidad de la vacuna bivalente BA.4/5 vs BNT162b2, administradas como 2^o dosis de refuerzo (4^o dosis) en personas ≥ 55 años.

Linaje / Sublinaje	n	GMT (IC95%) Dosis 4 con Bivalente BA.4/5 (n=37 a 38)		GMFR (IC 95%)	GMT (IC95%) Dosis 4 con BNT162b2 (n=37 a 38)		GMFR (IC 95%)
		Previos al refuerzo	1 mes después		Previos al refuerzo	1 mes después	
Virus salvaje	74	572.0 (357.4, 915.3)	3327.7 (2317.6, 4778.0)	5.8 (4.0, 8.5)	874.3 (479.7, 1593.3)	2604.7 (1863.6, 3640.7)	3.0 (2.1, 4.3)
Ómicron BA.4/5	74	65.7 (38.8, 111.3)	855.6 (552.2, 1325.8)	13.0 (8.0, 21.1)	82.1 (47.6, 141.8)	236.3 (148.6, 375.7)	2.9 (2.1, 3.9)
Ómicron BA.4.6	76	81.5 (47.0, 141.4)	905.1 (589.5, 1389.6)	11.1 (7.1, 17.3)	101.1 (58.9, 173.5)	232.2 (149.3, 361.1)	2.3 (1.9, 2.8)
Ómicron BA.2.75.2	76	29.3 (19.2, 44.8)	195.6 (124.6, 306.9)	6.7 (4.4, 10.2)	48.0 (29.1, 79.0)	99.3 (62.4, 158.1)	2.1 (1.7, 2.5)
Ómicron BQ.1.1	76	29.1 (17.8, 47.4)	252.4 (164.7, 387.0)	8.7 (5.7, 13.3)	31.4 (21.4, 45.9)	58.1 (39.2, 86.1)	1.8 (1.6, 2.2)
Ómicron XBB.1	76	17.6 (13.1, 23.7)	84.5 (57.5, 124.2)	4.8 (3.3, 6.9)	27.1 (18.9, 38.8)	41.4 (27.5, 62.3)	1.5 (1.3, 1.8)

GMT: media geométrica de los títulos de anticuerpos, GMFR: aumento de la media geométrica de los títulos de anticuerpos, n: número de participantes analizados

Las personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 desarrollaron títulos de anticuerpos neutralizantes más altos que aquellos sin antecedentes de infección, en la medición de 1 mes después de la dosis de refuerzo.

4.3.3 Evidencia sobre la inmunogenicidad inducida por la vacuna bivalente (Original/Ómicron BA.4/BA.5) de Moderna.

No se encontraron estudios publicados ni artículos disponibles como pre-impresión, hasta la fecha de búsqueda.

En una nota de prensa del 14 de noviembre de 2022(13), Moderna anunció resultados preliminares para las vacunas bivalentes ARNm-1273.214 (Bivalente Ómicron BA.1) y mRNA-1273.222 (bivalente Ómicron BA.4/BA.5), datos procedentes de un ensayo clínico aleatorizado de fase 2/3 (Registro [NCT05472038](#)) donde se está evaluando la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de éstas vacunas. En este estudio, participantes con edad ≥ 18 años recibieron la vacuna mRNA-1273.222 y mRNA-1273 aproximadamente 9.5 meses y 4.5 meses después de la vacunación anterior, respectivamente, encontrándose que:

- Una dosis de refuerzo de 50 μg de mRNA-1273.222 indujo una respuesta de anticuerpos neutralizantes superior contra las variantes de Ómicron BA.4/BA.5 en comparación con una dosis de refuerzo de 50 μg de mRNA-1273 en 511 participantes que habían recibido el esquema primario y una dosis de refuerzo (edades 19-89 años)
- El cociente de la media geométrica (GMR) de los títulos de anticuerpos frente a Omicron BA.4/BA.5 de la vacuna ARNm-1273.222 versus ARNm-1273 fueron 5.11 (IC 95 %: 4.10 a 6.36) y 6.29 (IC 95 %: 5.27 a 7.51) para los participantes con y sin infección por SARS-CoV-2 previa al refuerzo, respectivamente.
- En todos los participantes, los títulos frente a Omicron BA.4/BA.5 incrementaron 15.1 veces (IC 95 %: 13.3 a 17.1) con respecto a los niveles previos al refuerzo. El aumento fue mayor en aquellos sin infección previa por SARS-CoV-2 (26.4 veces vs 9.8 veces) Los resultados fueron consistentes entre los participantes de 65 años o más y los de 18 a 65 años.
- Ambas vacunas bivalentes cumplieron con los criterios de inmunogenicidad de no inferioridad con respecto a la cepa original.
- En un análisis exploratorio (n=40 participantes), ambas vacunas bivalentes mostraron actividad neutralizante contra Omicron BQ.1.1, aunque los títulos fueron 5 veces menores que los obtenidos frente a BA.4/BA.5.
- La frecuencia de reacciones adversas con mRNA-1273.222 y mRNA-1273.214 fue similar o menor que los observados con una 2^o o 3^o dosis de la vacuna original. No se identificaron nuevos problemas de seguridad después de aproximadamente un mes y tres meses de seguimiento, respectivamente.

4.3.4 Evidencia sobre la seguridad

Se identificó un estudio descriptivo transversal(11) donde CDC y la FDA de Estados Unidos analizaron los reportes de eventos adversos ingresados a dos sistemas nacionales de vigilancia de la seguridad de vacunas contra COVID-19: v-safe y el Sistema de Informe de Eventos Adversos de Vacunas (VAERS), para el periodo del 31 de agosto de 2022 al 23 de octubre de 2022. Este estudio fue incluido, dada la ausencia de evidencia procedente de ensayos clínicos o estudios observacionales analíticos. El periodo analizado abarca desde la fecha de la autorización de las vacunas bivalentes de Pfizer-BioNTech (para ≥ 12 años) y de Moderna (≥ 18 años) por parte de la FDA (31 de agosto de 2022) así como la emisión de la recomendación del Comité del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) para el uso de vacunas bivalentes basadas en ARNm a partir de los 12 años de edad y mayores (1 de setiembre de 2022).

v-safe, es un sistema de registro voluntario de vigilancia de seguridad que funciona a través de registros en teléfonos inteligentes y que fue establecido por CDC para monitorear los eventos adversos después de la vacunación contra el COVID-19. Mientras que VAERS, es un sistema de vigilancia pasiva de seguridad de vacunas administrado por CDC y la FDA.

Durante el periodo analizado, aproximadamente 14.4 millones de personas ≥ 12 años recibieron una dosis de refuerzo con la vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech y 8.2 millones de adultos ≥ 18 años recibieron una dosis de refuerzo con la vacuna bivalente de Moderna. Los reportes efectuados en v-safe corresponden a 211959 personas, donde el 42.0% (n=89006) recibió una dosis de refuerzo con la vacuna bivalente de Moderna y el 58.0% (n=122953) fue inmunizado con la vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech. El 64% de las personas vacunadas fue de sexo femenino, el 60.3% tenía edad de 18 a 64 años seguido de un 39.0% con edad ≥ 65 años y 0.7% con edad de 12 a 17 años. La mayoría eran personas de raza blanca (84%), la mitad (50.2%) reportó que con el refuerzo con la vacuna bivalente sumaban un total de 5 dosis de vacuna contra COVID-19 recibidas, en tanto que un 45.4% refirió que el refuerzo con la vacuna bivalente correspondió a su 4° dosis. Asimismo, más de un tercio (39.8%) de los registrados informó haber recibido al menos otra vacuna en la misma visita donde se aplicó el refuerzo con la vacuna bivalente, siendo la vacuna contra influenza, la otra vacuna recibida en el 98.3% de estos casos.

Del total de personas con registros en v-safe (N=211959), la frecuencia de reacciones adversas locales y sistémicas hasta 7 días luego de la vacunación fue de 60.8% y 54.8% respectivamente. Las reacciones más comunes fueron dolor en el lugar de la inyección (57.3%), fatiga (40.4%), cefalea (30.6%), mialgia (29.6%) y fiebre (16.4%). La frecuencia fue mayor entre las personas de 12-17 años y 18-49 años en comparación a los de mayor edad. Respecto al impacto en la salud debido a estas reacciones adversas, el 14.8% de los registrados reportó incapacidad para completar las actividades normales de la vida diaria y el 0.8% de los registrados refirió haber necesitado de atención médica (0.3% por telesalud, 0.3% visita médica, 0.1% visita a la emergencia).

Durante el periodo analizado se registraron 5542 reportes en VAERS. Respecto a las características de los registrados, la mediana de edad fue de 60 años, el 64.2% eran mujeres y un 16.9% señaló que se recibió al menos otra vacuna en la misma visita que la vacunación de refuerzo, de las cuales la vacuna contra la influenza se administró con mayor frecuencia (90.7 %).

Del total de registros en VAERS, un 34.5% correspondió a eventos relacionados con errores de vacunación, de los cuales un 11.8% habría conducido a un evento adverso. El 95.5% de los informes en VAERS correspondieron a eventos adversos no serios, siendo los eventos informados con mayor frecuencia: cefalea (11.9 %), fatiga (10.9%), fiebre (10.6 %), dolor (9.9 %) y escalofríos (8.7 %).

El 4.5% (n=251) de los registros fueron eventos adversos serios, de los cuales 5 correspondieron a miocarditis (3 de ellos verificados con la historia clínica), 4 de pericarditis y 20 fueron reportes de COVID-19. Se informaron 36 muertes, aunque la causa del fallecimiento sólo estuvo disponible para 4 reportes, que incluyó paro cardíaco, demencia, cáncer de próstata metastásico e infarto de miocardio.

Limitaciones de la evidencia identificada

- Estudio descriptivo, ausencia de grupo de comparación.
- Los datos derivan de registros voluntarios y pueden no ser representativos de la población en donde se recomienda administrar la dosis de refuerzo.
- Potencial riesgo de sesgo de notificación.
- Periodo de tiempo corto (7 semanas) para el seguimiento de desenlaces de seguridad, principalmente para eventos serios poco frecuentes

CONCLUSIONES

- El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible respecto a la eficacia/efectividad y seguridad de las vacunas bivalentes contra COVID-19, desarrolladas por Pfizer-BioNTech y Moderna, las cuales contienen dos componentes de ARN mensajero del SARS-CoV-2, uno de la cepa original y el otro de los linajes BA.4 y BA.5 de la variante Ómicron.
- La efectividad para prevenir la **infección sintomática** al comparar el refuerzo con la vacuna bivalente (Pfizer o Moderna) versus no administrarlo, en diferentes grupos etarios, se estimó:
 - En adultos de **18 a 49 años: 56% (IC 95%: 53%–58%)** cuando se comparó con haber recibido ≥ 2 dosis de vacuna monovalente, habiendo transcurrido ≥ 8 meses desde la última dosis.
 - En adultos de **50-64 años: 48% (45%–51%)** cuando se comparó con haber recibido ≥ 2 dosis de vacuna monovalente, habiendo transcurrido ≥ 8 meses desde la última dosis. La efectividad se redujo a 40% cuando se comparó con aquellos que ya habían recibido 4 dosis de vacuna monovalente, habiendo transcurrido 6-7 meses desde la última dosis.
 - En adultos ≥ 65 años: **43% (39%–46%)** cuando se comparó con haber recibido ≥ 2 dosis de vacuna monovalente, habiendo transcurrido ≥ 8 meses desde la última dosis. La efectividad fue del **40%** cuando se comparó con aquellos que ya habían recibido 4 dosis de vacuna monovalente, habiendo transcurrido 6-7 meses desde la última dosis.
 - La evidencia procede de un único estudio, diseño test negativo, realizado en Estados Unidos, durante un periodo donde predominó Ómicron BA.5 (14 de setiembre al 11 de noviembre de 2022). Existen un potencial riesgo de sesgo de confusión, reporte selectivo de resultados y mala clasificación de las exposiciones evaluadas.
- La vacuna bivalente desarrollada por Pfizer- BioNTech indujo títulos más altos de anticuerpos neutralizantes frente a Ómicron BA.4/5, los sublinajes derivados de BA.5 (BA.4.6, BQ.1.1 y XBB.1) y el sublinaje derivado de BA.2 (BA.2.75.2) en comparación a los obtenidos con la vacuna monovalente BNT162b2, cuando se administraron como una cuarta dosis:
 - Vacuna bivalente: aumentos entre 4.8 veces a 13 veces en comparación a la medición basal
 - Vacuna monovalente BNT162b2: aumentos entre 1.5 a 2.9 veces en comparación a la medición basal,
 - Los títulos frente a BA.2.75.2, BQ.1.1 y XBB.1 fueron más bajos que los obtenidos contra BA.4/5 y BA.4.6, en ambos grupos evaluados. Para la vacuna bivalente, los títulos frente a Ómicron BA.4/5 aumentaron 13 veces respecto al basal, pero frente a XBB.1, el aumento fue sólo 4.8 veces.
 - Evidencia procedente del análisis de muestras de 76 adultos ≥ 55 años, de 2 estudios distintos, tiempo de seguimiento de 1 mes, reporte aún no revisado por pares.
 - No es posible determinar a partir de estos resultados el efecto en la efectividad frente a casos originados por estos sublinajes.
- La frecuencia de personas ≥ 12 años que reportaron reacciones adversas locales y sistémicas hasta 7 días, luego de recibir el refuerzo con alguna de las vacunas bivalentes, fue del 61% y 55% respectivamente, de un total de 211959 reportes. Asimismo, el 4.5% de los registros efectuados correspondieron a eventos adversos serios, 5 de ellos fueron casos de miocarditis y 4 de pericarditis. La evidencia procede de un estudio descriptivo que incluyó los reportes de eventos adversos en 2 sistemas de vigilancia de Estados Unidos, desde el 31 de agosto al 23 de octubre de 2022. El tiempo de seguimiento fue corto para detectar eventos serios poco frecuentes y el estudio tiene un potencial sesgo de notificación de los eventos.

III. REFERENCIAS

1. EMA. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado el 17 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
2. EMA. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado el 17 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>
3. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose [Internet]. FDA. FDA; 2022 [citado el 17 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>
4. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna and Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose in Younger Age Groups [Internet]. FDA. FDA; 2022 [citado el 17 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-and-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines>
5. EMA. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants original SARS-CoV-2 recommended for approval [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado el 17 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>
6. EMA. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products Human Use (CHMP) 7-10 November 2022 [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado el 5 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-7-10-november-2022>
7. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine, Bivalent (Original and Omicron BA.4/BA.5) [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/162410/download>
8. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum. Moderna COVID-19 Vaccine, Bivalent (Original and Omicron BA.4/BA.5) [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/162515/download>
9. Link-Gelles R. Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection — Increasing Community Access to Testing Program, United States, September–November 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 [citado el 2 de diciembre de 2022];71. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7148e1.htm>
10. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado el 6 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
11. Hause AM. Safety Monitoring of Bivalent COVID-19 mRNA Vaccine Booster Doses Among Persons Aged ≥ 12 Years — United States, August 31–October 23, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 [citado el 17 de noviembre de 2022];71. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7144a3.htm>
12. Zou J, Kurhade C, Patel S, Kitchin N, Tompkins K, Cutler M, et al. Improved Neutralization of Omicron BA.4/5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent BA.4/5 Vaccine [Internet]. bioRxiv; 2022 [citado el 30 de noviembre de 2022]. p. 2022.11.17.516898. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.11.17.516898v1>
13. Moderna, Inc. Moderna's BA.4/BA.5 Targeting Bivalent Booster, mRNA-1273.222, Meets Primary Endpoint of Superiority Against Omicron Variants Compared to Booster Dose of mRNA-1273 in Phase 2/3 Clinical Trial [Internet]. 2022 [citado el 17 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Modernas-BA.4BA.5-Targeting-Bivalent-Booster-mRNA-1273.222-Meets-Primary-Endpoint-of-Superiority-Against-Omicron-Variants-Compared-to-Booster-Dose-of-mRNA-1273-in-Phase-23-Clinical-Trial/default.aspx>

IV. IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE INTERESES

Autora

Fabiola Huaroto Ramírez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

La autora declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Base electrónica: Plataforma L·OVE de la Fundación Epistemonikos

Fecha: Del 17 de noviembre de 2022 al 5 de diciembre de 2022

Búsqueda	Resultado
((Pfizer OR BioNTech OR BNT162b2 OR tozinameran OR Moderna OR mRNA-1273 OR Spikevax) AND (Bivalent OR "Omicron BA.4/BA.5" OR "Omicron BA.4-5")) OR (mRNA1273.222 OR famtozinameran)	6