

Eficacia y seguridad del refuerzo con la vacuna monovalente de Moderna para la prevención de COVID-19 en población pediátrica de 6 a 17 años

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA N° 01-2023-UNAGESP-CNSP/INS: Eficacia y seguridad del refuerzo con la vacuna monovalente de Moderna para la prevención de COVID-19 en población pediátrica

POBLACIÓN: Población de 6 años a 17 años de edad

TECNOLOGÍA: Vacuna mRNA-1273 fabricada por Moderna

FECHA: 25 de enero de 2023

I. ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública.
- El objetivo fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia y seguridad de la dosis de refuerzo con la vacuna monovalente contra COVID-19 desarrollada por Moderna en niños de 6 a 11 años y adolescentes de 12 a 17 años de edad.

II. ANÁLISIS

A. MÉTODOS

1. Pregunta PICO

Se consultó con la Dirección de Inmunizaciones a fines de identificar la población e intervención motivo de consulta. De acuerdo a lo coordinado con fecha 20 de enero de 2023, la pregunta PICO quedó estructurada de la siguiente manera:

- ¿En niños de 6 a 11 años de edad, la administración de una dosis de refuerzo con la vacuna mRNA-1273 es eficaz y segura para prevenir COVID-19?
- ¿En adolescentes de 12 a 17 años de edad, la administración de una dosis de refuerzo con la vacuna mRNA-1273 es eficaz y segura para prevenir COVID-19?

Tabla 1. Pregunta PICO

Población	Niños de 5 a 11 años de edad Adolescentes de 12 a 17 años de edad
Intervención	Administración de una dosis de refuerzo (3° dosis) con la vacuna mRNA-1273, desarrollada por Moderna
Comparadores	No administrar dosis de refuerzo: Haber recibido sólo el esquema primario de 2 dosis No vacunación: ninguna dosis de vacuna contra COVID-19
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad - Infección sintomática (COVID-19) - Hospitalización - COVID-19 severo/ crítico - Mortalidad En ausencia de resultados para estos desenlaces, se incluirá: - Inmunogenicidad: títulos de anticuerpos neutralizantes 2) Seguridad: - Proporción de participantes con eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de reactividad (eventos adversos locales y sistémicos)

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas o Ensayos clínicos o estudios observacionales tipo cohorte o caso-control u otro diseño observacional comparativo, que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces en la población de interés.
- 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 realizó una búsqueda en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/en/>) con fecha 20 de enero de 2023. La búsqueda se reporta en el Anexo 1. Otras fuentes consultadas fueron:

Para identificar ensayos clínicos

- Página web de la Iniciativa COVID-19 - living NMA(1)
- Información disponible en la página web de la agencia Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos(2) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)(3).

Para identificar estudios observacionales que reportan resultados para efectividad y seguridad, se revisó de forma manual los estudios incluidos en las siguientes síntesis de evidencia:

- Resumen de los resultados de estudios de efectividad de vacunas contra COVID-19 preparada por International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, la Organización Mundial de la Salud y Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) , disponible en la web de VIEW-hub, publicada el 20 de enero de 2023(4).
- Revisión rápida: What is the effectiveness of available COVID-19 vaccines for children and adolescents, including variants of concern? Desarrollada por COVID-END in Canada, versión 8.20 del 17 de enero de 2023(5).
- COVID-19 Vaccine Effectiveness and Safety Reports del CDC-EEUU, publicados en Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)(6).

Adicionalmente, se revisaron las 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 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 búsqueda, selección y extracción de los datos fue realizada por dos revisoras.

B. RESULTADOS

1. Estudios identificados

Se identificaron 2 ensayos clínicos (Tabla 2) donde se está evaluando la inmunogenicidad y seguridad de una dosis de refuerzo con la vacuna mRNA-1273, vacuna monovalente de Moderna, en niños de 6 a 11 años de edad y en adolescentes de 12-17 años respectivamente, quienes previamente recibieron un esquema primario de 2 dosis con la vacuna mRNA-1273 durante la etapa ciega de cada ensayo clínico.

Tabla 2. Ensayos clínicos en curso para evaluar la dosis de refuerzo de mRNA-1273 en población pediátrica

ID del estudio	Población	Intervención evaluada	Estado
NCT04796896 mRNA-1273-P204 Estudio KidCOVE	6 meses a <12 años	Parte 2 Para 6 a 11 años: dosis de refuerzo de 25 µg de mRNA-1273	En enrolamiento
NCT04649151 mRNA-1273-P203 Estudio TeenCOVE	12 a <18 años	Parte C Dosis de refuerzo de 50 µg de mRNA-1273	En enrolamiento

Sin embargo, ambos estudios se encuentran en desarrollo y no se identificó ninguna publicación de los resultados para la dosis de refuerzo.

- 2. Información disponible en la FDA y la EMA, respecto a la dosis de refuerzo (3° dosis) con la vacuna monovalente de Moderna en niños de 6 a 11 años y adolescentes de 12 a 17 años.** Se revisaron las fichas técnicas de FDA y la EMA respecto a la vacuna monovalente de Moderna, para identificar si incluían la indicación de la dosis de refuerzo (3° dosis) en niños de 6 a 11 años y adolescentes de 12 a 17 años de edad. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Indicaciones de la FDA y la EMA para la vacuna monovalente de Moderna como dosis de refuerzo en población pediátrica.

Agencia	Título del documento / Fecha de publicación	Dosis de refuerzo	Pauta de vacunación de refuerzo
FDA	Full emergency use authorization (EUA) Prescribing information Moderna COVID-19 Vaccine 6 years through 11 years of age 8 diciembre 2022 Full emergency use authorization (EUA) Prescribing information Moderna COVID-19 Vaccine 12 years and older 8 diciembre 2022	6 a 11 años: No 12 a 17 años: No	No tiene indicación como dosis de refuerzo en esta población.
EMA	Ficha técnica para Spikevax 22 diciembre 2022	6 a 11 años: Si 12 a 17 años: Si	Spikevax 0,1 mg/ml dispersión inyectable <u>Dosis de refuerzo</u> 6 a 11 años: una dosis 0.25 ml, con de 25 µg de ARNm 12 a 17 años: una dosis 0.5 ml, con 50 µg de ARNm Se puede administrar una dosis de refuerzo de Spikevax a adultos y niños a partir de los 6 años, al menos 3 meses después de la vacunación primaria con Spikevax, u otra vacuna de ARNm o una vacuna de vector adenoviral.

La ficha técnica de la EMA hace referencia a resultados de los 2 ensayos clínicos señalados en la Tabla 2.

Respecto a la dosis de refuerzo en niños de 6 a 11 años, la ficha técnica de la EMA señala:
El objetivo principal de inmunogenicidad de la fase con la dosis de refuerzo fue deducir la eficacia de la dosis de refuerzo en participantes de 6 a 11 años de edad comparando las

respuestas inmunitarias posteriores a la dosis de refuerzo (día 29) con las observadas tras la 2ª dosis de la pauta inicial (día 57) en adultos jóvenes (de 18 a 25 años de edad) del estudio en adultos, en el que se demostró una eficacia del 93%.

En una fase abierta de este estudio, los participantes de 6 a 11 años recibieron una dosis de refuerzo de Moderna al menos 6 meses después de haber completado la pauta inicial de vacunación. La población del análisis principal de inmunogenicidad estaba formada por 95 participantes del grupo de la dosis de refuerzo de 6 a 11 años de edad y por un subconjunto aleatorio de 295 participantes del estudio en adultos jóvenes que habían recibido dos dosis de Moderna con 1 mes de diferencia entre ellas. Ninguno de los grupos de participantes incluidos en la población del análisis presentaba indicios serológicos ni virológicos de infección por SARS-CoV-2 antes de la pauta inicial y antes de la dosis de refuerzo, respectivamente.

En los 95 participantes con 6 a 11 años de edad, en el día 29 tras la dosis de refuerzo, la GMC fue 5847,5 (IC del 95 %: 4999,6; 6839,1). La SRR fue de 100% (IC del 95 %: 95,9; 100,0). Se estudiaron la concentración de nAb en suero en niños de 6 a 11 años en el subconjunto de los participantes SARS-CoV-2 negativo antes de la dosis de refuerzo y se comparó con la respuesta observada en los adultos jóvenes (18 a 25 años). El cociente de medias geométricas (GMR) de los títulos de anticuerpos neutralizantes en el día 29 tras la dosis de refuerzo comparado con la GMC del día 57 de los adultos jóvenes fue 4,2 (IC del 95 %: 3,5; 5,0), cumpliendo los criterios de no inferioridad establecidos por la EMA (es decir, límite inferior del IC del 95% >0,667; la diferencia en las SRR fue del 0,7% (IC del 95 %: -3,5; 2,4), cumpliendo los criterios de no inferioridad (límite inferior del IC del 95 % para la diferencia en las SRR > -10 %).

Respecto a la dosis de refuerzo en adolescentes de 12 a 17 años, la ficha técnica de la EMA señala:

El objetivo principal de inmunogenicidad de la fase con la dosis de refuerzo de este estudio fue deducir la eficacia de la dosis de refuerzo en participantes de 12 a 17 años de edad comparando las respuestas inmunitarias posteriores a la dosis de refuerzo (día 29) con las observadas tras la 2ª dosis de la pauta inicial (día 57) en adultos jóvenes (de 18 a 25 años de edad) del estudio en adultos.

En una fase abierta de este estudio, los participantes de 12 a 17 años recibieron una dosis de refuerzo de Moderna al menos 5 meses después de haber completado la pauta inicial de vacunación (dos dosis con 1 mes de diferencia entre ellas). La población del análisis principal de inmunogenicidad estaba formada por 257 participantes del grupo de la dosis de refuerzo de este estudio y por un subconjunto aleatorio de 295 participantes del estudio en adultos jóvenes (de ≥ 18 a ≤ 25 años) que habían completaron la pauta inicial de vacunación que consistió en dos dosis de la vacuna dmRNA-1273 con 1 mes de diferencia entre ellas.

El GMR de la GMC del día 29 tras la dosis de refuerzo en adolescentes se comparó con el de los adultos jóvenes: el GMR del día 57 fue 5,1 (IC del 95 %: 4,5; 5,8), cumpliendo los criterios de no inferioridad de la EMA (es decir, límite inferior del IC del 95 % >0,667 (1/1,5); estimación puntual $\geq 0,8$); la diferencia en las SRR fue del 0,7 % (IC del 95 %: -0,8; 2,4), cumpliendo los criterios de no inferioridad (límite inferior del IC del 95 % para la diferencia en las SRR >-10 %).

En los 257 participantes, la GMC de los nAb antes de la dosis de refuerzo (día 1 de la dosis de refuerzo) fue 400,4 (IC del 95 %: 370,0; 433,4); en el día 29 tras la dosis de refuerzo, la GMC fue de 7172,0 (IC del 95 %: 6610,4; 7781,4). En el día 29 tras la dosis de refuerzo, la GMC se había multiplicado aproximadamente por 18 respecto a la GMC observada antes de la dosis de refuerzo, mostrando la potencia de esta dosis en los adolescentes. La SRR fue de 100% (IC del 95 %: 98,6; 100,0).

Respecto a los datos de seguridad, la ficha técnica indica que no se observaron nuevas reacciones adversas previamente a las descritas en la parte ciega del estudio donde se evaluó el esquema primario de 2 dosis.

Cabe precisar que la información de la ficha técnica resume la data reportada por el fabricante a esta agencia. Como ya ha sido señalado, hasta el momento de la elaboración de este informe, no se han publicado los resultados de ambos estudios. La información disponible en la ficha técnica no permite determinar las características del estudio y su metodología entre otros aspectos que permitan valorar adecuadamente los resultados de inmunogenicidad y seguridad.

III. CONCLUSIONES

- El objetivo fue identificar y sintetizar la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de la dosis de refuerzo con la vacuna mRNA-1273 (vacuna monovalente desarrollada por Moderna, también denominada Spikevax) en niños de 6 a 11 años y en adolescentes de 12 a 17 años de edad.
- Se identificaron dos ensayos clínicos, actualmente en ejecución, donde se está evaluando la dosis de refuerzo con mRNA-1273 en población pediátrica que previamente completó el esquema primario de 2 dosis con mRNA-1273. Los resultados aún no han sido publicados en revistas científicas.
- La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha autorizado la administración de una dosis de refuerzo de mRNA-1273 a adultos y niños a partir de los 6 años, al menos 3 meses después de la vacunación primaria con mRNA-1273, u otra vacuna de ARNm o una vacuna de vector adenoviral. Para la concentración de Spikevax 0,1 mg/ml dispersión inyectable, los adolescentes a partir de 12 años reciben 50 microgramos por dosis y los niños de 6 a 11 años reciben 25 microgramos por dosis.

IV. REFERENCIAS

1. Ferrand G, Cohen-Boulakia S, Martinez R, Kapp P, Coquery E, Baudry J, et al. RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19. COVID-19 Vaccine Effectiveness (Randomized evidence) [Internet]. Zenodo; 2022 [citado el 25 de febrero de 2022]. Disponible en: https://covid-nma.com/vaccines/index.php?Treat_type=RNA%20based%20vaccine#table_essais
2. US Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 Vaccines. FDA [Internet]. el 1 de noviembre de 2023 [citado el 25 de enero de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccines>
3. EMA. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado el 25 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>
4. International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, World Health Organization, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. VIEW-hub Report: Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review. Weekly Summary Tables. Updated January 20, 2023. Disponible en: [https://view-hub.org/resources?field_resource_type_value=All&field_vaccine_category\[\]=1280&year=all](https://view-hub.org/resources?field_resource_type_value=All&field_vaccine_category[]=1280&year=all)
5. McMaster Health Forum. COVID-END in Canada. What is the effectiveness of available COVID-19 vaccines for children and adolescents, including variants of concern?. Version 8.20: 17 Jan 2023. (Living evidence synthesis (LES 8.20)). Disponible en: https://www.mcmasterforum.org/docs/default-source/product-documents/living-evidence-syntheses/covid-19-living-evidence-synthesis-8.20---what-is-the-effectiveness-of-available-covid-19-vaccines-for-children-and-adolescents-including-variants-of-concern.pdf?sfvrsn=4e2f4bb6_5
6. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report: COVID-19 Vaccine Effectiveness and Safety. [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/covid19_vaccine_safety.html

V. IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Autoras

Fabiola Huaroto Ramírez¹

Patricia Socualaya Sotomayor¹

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.

Las autoras declaran no tener conflictos de interés en relación con 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 de datos: L·OVE

Fecha de búsqueda: 20/01/2023

N°	Búsqueda	Resultado
1	By PICO / Prevention or treatment / Moderna COVID-19 vaccine	220
2	Filtros: Systematic reviews	75
3	Filtros: Primary studies Type of study: RCT, Reporting data	55