

Lima, mayo de 2023

SERIE NOTA TECNICA N° 02-2023

Eficacia/efectividad y seguridad de la administración de vacunas bivalentes de ARNm para prevenir COVID-19 en población de 6 meses a 5 años de edad

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA N° 02-2023-UNAGESP-CNSP/INS: Eficacia/efectividad y seguridad de la administración de vacunas bivalentes de ARNm para prevenir COVID-19 en población de 6 meses a 5 años de edad

POBLACIÓN: Población de 6 meses a 5 años de edad

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

FECHA: 12 de mayo de 2023

I. ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), que solicita la evaluación de los estudios sobre vacunación con la vacuna bivalente en población de 6 meses a 4 años.
- Dos vacunas bivalentes cuentan con registro sanitario en el país. La vacuna bivalente contra COVID-19 desarrollada por Pfizer-BioNTech corresponde a una vacuna de ARNm, adaptada de la vacuna original y que está dirigida a Ómicron BA.4/BA.5 además de la cepa original del SARS-CoV-2. Por su parte la vacuna bivalente de Moderna, es también una vacuna de ARNm, adaptada de la vacuna original (mRNA-1273) y que está dirigida frente a Ómicron BA.4/BA.5 además de la cepa original del SARS-CoV-2. Esta vacuna también es referida como mRNA-1273.222.
- El objetivo del presente informe fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia/efectividad y seguridad de las vacunas bivalentes adaptadas para Ómicron BA.4/BA.5 desarrolladas por Pfizer-BioNTech y Moderna administradas como parte de un esquema primario y/o dosis de refuerzo en población de 6 meses a 5 años de edad.

II. ANÁLISIS

1. Preguntas PICO

Luego de la coordinación con la Dirección de Inmunizaciones de DGIESP, se formularon las siguientes dos preguntas clínicas:

1. ¿En población general, cuál es la eficacia/efectividad y seguridad de la administración de un esquema primario con una vacuna bivalente original/ómicron BA.4/BA.5 en población de 6 meses a 5 años de edad?
2. ¿En población general, cuál es la eficacia/efectividad y seguridad de la administración de una dosis de refuerzo con una vacuna bivalente original / ómicron BA.4/BA.5 en población de 6 meses a 5 años de edad?

Tabla 1. Pregunta PICO 1 (Esquema primario con vacuna bivalente)

Población	Población de 6 meses a 5 años de edad
Intervención	Esquema primario con: - Vacuna contra COVID-19 bivalente adaptada para Ómicron BA.4/BA.5 desarrollada por Pfizer-BioNTech (3 dosis) ó - Vacuna contra COVID-19 bivalente adaptada para Ómicron BA.4/BA.5 desarrollada por Moderna (2 dosis)
Comparador	- Ninguna vacuna contra COVID-19
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad - Incidencia de COVID-19 (infección sintomática)

	<ul style="list-style-type: none"> - 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

Tabla 2. Pregunta PICO 2 (Dosis de refuerzo con vacuna bivalente)

Población	Población de 6 meses a 4 años de edad
Intervención	<p>Dosis de refuerzo con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vacuna contra COVID-19 bivalente adaptada para Ómicron BA.4/BA.5 desarrollada por Pfizer-BioNTech, ó - Vacuna contra COVID-19 bivalente adaptada para Ómicron BA.4/BA.5 desarrollada por Moderna
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> - No administrar refuerzo: haber completado un esquema primario con vacuna monovalente dirigida contra la cepa original del SARS-CoV-2 - Dosis de refuerzo con vacuna contra COVID-19 monovalente dirigida contra la cepa original del SARS-CoV-2
Desenlaces	<p>3) Eficacia y efectividad</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>4) 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 de ensayos clínicos controlados que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces en la población de interés.
- Ensayos clínicos controlados que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces en la población de interés. En su ausencia, estudios observacionales tipo cohorte o caso-control.
- 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 5 de diciembre de 2022 (fecha de búsqueda de la Nota Técnica N° 46) al 8 de mayo de 2023.
- 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).
- 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 8.22 del 29 de marzo de 2023(1).
- 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(2).
- COVID-19 Vaccine Effectiveness and Safety Reports del CDC-EEUU, publicados en Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)(3).
- 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 Evidencia de eficacia / efectividad, inmunogenicidad o seguridad a partir de estudios publicados

No se identificó ningún estudio publicado con resultados para los desenlaces considerados en la población objetivo de ambas preguntas clínicas.

En vista de ello, este informe sintetiza la información vinculada al uso de las vacunas bivalentes en la población de interés, a partir de fuentes de información procedentes de agencias reguladoras de medicamentos como la FDA de Estados Unidos y la EMA y recomendaciones emitidas por la OMS y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los CDC de Estados Unidos.

4.2 Información disponible a través de agencias reguladoras de medicamentos como la FDA de Estados Unidos y la EMA.

4.2.1 Fuentes de información seleccionadas

Respecto a la autorización del uso de ambas vacunas bivalentes en la población de interés, se seleccionaron los siguientes recursos:

- Materiales publicados de la 178° Reunión del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados de la FDA de Estados Unidos, realizada el 26 de enero de 2023(4):
 - *FDA Briefing Document Future Vaccination Regimens Addressing COVID-19*(5).
 - Presentación efectuada por Pfizer/BioNTech: COVID-19 Vaccines(6)
 - Presentación efectuada por Moderna: Moderna COVID-19 Bivalent Vaccines Primary Series and Booster(7).
- Fichas técnicas para las vacunas bivalentes de Pfizer/BioNTech(8) y Moderna(9) emitidas por la FDA el 28 de abril y 18 de abril de 2023, respectivamente.

- Fichas técnicas para las vacunas bivalentes de Pfizer/BioNTech(10) y Moderna(11) emitidas por la EMA el 24 de marzo y 12 de abril de 2023, respectivamente.

4.2.2 Hallazgos

A. Autorización de uso de emergencia emitida por la FDA de Estados Unidos.

De acuerdo al documento *FDA Briefing Document Future Vaccination Regimens Addressing COVID-19*(5) del 26 de enero de 2023, el Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados de la FDA de Estados Unidos(4) se reunió a fines de evaluar y discutir la información disponible para tomar las siguientes decisiones:

- Composición de la vacuna: Armonizar la composición de cepas de vacunas de la serie primaria y las dosis de refuerzo en los EE. UU. en una sola composición, por ejemplo, la composición de todas las vacunas administradas actualmente sería una vacuna bivalente (Original más Ómicron BA.4/BA. 5).
- Esquema de vacunación: Simplificación del esquema de vacunación para autorizar o aprobar una serie de dos dosis en ciertos niños pequeños, y en adultos mayores y personas con inmunidad comprometida, y solo una dosis en todas las demás personas.
- Actualización periódica de las vacunas contra el COVID-19: Consideración de actualizaciones periódicas de la composición de la vacuna COVID-19, incluidas las vacunas actualmente autorizadas o aprobadas que estarán disponibles para su uso en los EE. UU. en el otoño de 2023.

La decisión efectuada por el grupo asesor estuvo informada por lo siguiente:

- Tasas de cobertura de vacunación, estratificadas por número de dosis de vacunas anteriores recibidas y por edad
- Tasas de infección por SARS-CoV-2, estratificadas por número de infecciones previas y por edad
- Tasas de COVID-19 estratificadas por gravedad (leve, moderada y grave) y por edad
- Presunta exposición a la proteína S (vacunación, infección o una combinación de ambas), estratificada por número de exposiciones y por edad
- Tasas de seroprevalencia, estratificadas por edad
- Modelamiento que combina infección natural e inmunidad inducida por la vacuna para las estimaciones actuales de la inmunidad basada en la población por estratos de edad.
- Datos disponibles de inmunogenicidad, efectividad y seguridad de las vacunas bivalentes en todos los grupos de edad, reportada por los fabricantes, identificadas a partir de la literatura científica y de estudios observacionales realizados en EE.UU. (CDC) e Israel.
- Aspectos operativos en la implementación de la vacunación contra COVID-19

Respecto de la vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech en la población de interés.

De acuerdo a la presentación efectuada por el fabricante en dicha reunión(6), se encuentra en desarrollo un ensayo clínico no aleatorizado de fase 1/2/3 ([NCT05543616](#), estudio C4591048) para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna bivalente BNT162b2 original/Ómicron BA.4/BA.5 en niños sanos de 6 meses a 11 años(13). Este ensayo se encuentra en etapa de enrolamiento, tiene planificado enrolar a 3020 participantes y se estima finalizar en noviembre de 2025. El ensayo está dividido en 4 subestudios según el grupo de edad y el historial previo de vacunas contra la COVID-19:

- Subestudio A: incluye participantes de 6 meses a menos de 4 años y 3 meses de edad que no han recibido una vacuna contra el coronavirus (*naïve* para la vacuna COVID-19) y recibirán 3 dosis de la vacuna bivalente como serie primaria, que puede ser seguida por una cuarta dosis.

- Subestudio B: incluye participantes desde los 6 meses hasta los 5 años de edad que han recibido 2 o 3 dosis previas de BNT162b2 (vacuna monovalente, original) y recibirán la vacuna bivalente como su tercera o cuarta dosis.
- Subestudio C: incluye participantes de 6 meses a menos de 5 años que hayan recibido 3 dosis previas de BNT162b2 y recibirán la vacuna del estudio como su cuarta dosis.
- Subestudio D: incluye participantes de 5 a 12 años de edad que han recibido 2 o 3 dosis previas de BNT162b2 y recibirán la vacuna del estudio como su tercera o cuarta dosis.

Pfizer-BioNTech presentó los resultados preliminares para el subestudio C, respecto a un subconjunto de 60 participantes de 6 meses a 4 años de edad que habían completado 3 dosis de la vacuna monovalente BNT162b2 (vacuna original) y recibieron una dosis de 3 µg de la vacuna bivalente como cuarta dosis, luego de una mediana de 6.5 meses. Se reportó que una dosis de refuerzo (cuarta) de la vacuna bivalente adaptada Omicron BA.4/BA.5 ocasionó un aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes contra Omicron BA.4/BA.5 [media geométrica de los títulos (GMT) pre 4º dosis versus post 4º dosis: 192 vs 1695.2] en comparación con participantes que recibieron tres dosis de la vacuna original [GMT pre 3º dosis versus post 3º dosis: 70.5 vs 607.9]. Este aumento fue consistente en los participantes de 6-23 meses y 2 a < 5 años de edad. Respecto a la seguridad, se informó que el perfil de seguridad para esta vacuna bivalente fue consistente con lo reportado para la vacuna original(6). No se presentaron datos para el subestudio donde se evalúa el uso como serie primaria. Los resultados aún no están publicados, por lo que la información es limitada para valorar los resultados reportados.

Adicionalmente, se tomó en cuenta la seguridad y efectividad de la vacuna monovalente contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech (vacuna original) en personas de 6 meses de edad y mayores, así como la información de la inmunogenicidad de una vacuna bivalente previa (original y Ómicron BA.1) en personas mayores de 55 años. La FDA señaló que los datos acumulados para estas vacunas eran relevantes para la vacuna bivalente ómicron/BA.4/BA.5 dado que estas vacunas son fabricadas siguiendo el mismo proceso(5).

Respecto a la efectividad de una dosis única, la FDA consideró como sustento los datos de estudios observacionales de Inglaterra en individuos de 12 a 17 años de edad que habían recibido solo una dosis de la vacuna monovalente, observándose que aquellos que tenían evidencia de infección previa con variantes alfa, delta u ómicron tuvieron una mayor protección contra la infección sintomática de ómicron en comparación con aquellos sin evidencia de infección previa(5).

Respecto de la vacuna bivalente de Moderna en la población de interés.

No se identificó información reportada de estudios donde se evalué la vacuna bivalente Omicron BA.4/BA.5 (mRNA-1273.222) en la población de interés. En su lugar, el fabricante presentó datos preliminares de la Parte 1 de un ensayo clínico no aleatorizado de fase 3 ([NCT05436834](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05436834), estudio P306) donde se evalúa la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna mRNA-1273.214, vacuna bivalente Original / Omicron BA.1 en participantes de 6 meses a <6 años, cuando se administra como una serie primaria en participantes que no han recibido vacunación previa contra el SARS-CoV-2 (Parte 1) y una única dosis de refuerzo administrada a participantes que recibieron previamente 2 dosis de la vacuna mRNA-1273 como serie primaria (Parte 2)(14). Estos datos fueron presentados a la FDA el 14 de enero de 2023 (información no publicada). De acuerdo al análisis efectuado por la FDA, si bien la vacuna cumplió con los criterios de valoración primarios de inmunogenicidad mostrando superioridad y no inferioridad de las concentraciones medias geométricas de anticuerpos neutralizantes contra Omicron BA.1 y D614G (cepa original), respectivamente, después de una serie primaria de mRNA-1273.214 en comparación con mRNA-1273, existía un desbalance en el estado serológico

previo frente al SARS-CoV-2 entre los participantes del estudio que limitaba la interpretación de estos resultados. Cuando el análisis se restringió a una muestra limitada de participantes seronegativos para SARS-CoV-2 (n=26), el estudio reunió el criterio requerido para declarar superioridad frente a Omicron BA.1 pero no logró demostrar la no inferioridad para el criterio de valoración coprimario frente a D614G(5).

Por otro lado, la FDA también consideró la seguridad y efectividad reportada para la vacuna monovalente mRNA-1273 en población de 6 meses de edad y mayores y la información de inmunogenicidad para otra vacuna bivalente previa (original/ Omicron BA.1). La FDA señaló que los datos acumulados para estas vacunas eran relevantes para la vacuna bivalente ómicron/BA.4/BA.5 dado que estas vacunas son fabricadas siguiendo el mismo proceso(5).

Respecto a la información que sustenta la efectividad de una dosis única, se consideró el análisis de los datos de la respuesta inmunitaria de estudios clínicos en los que participaron 145 personas de 6 años de edad y mayores que tenían evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 y 1376 personas de 6 años de edad y mayores sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 que habían recibido dos dosis de la vacuna monovalente. La respuesta inmunitaria después de una dosis de vacuna entre los participantes con evidencia de infección previa fue comparable a la respuesta inmunitaria después de dos dosis entre los participantes sin evidencia de infección previa(5).

Aspectos operativos considerados(5):

- Varias presentaciones de vacunas en todo el espectro de edad, que se administran en diferentes volúmenes, algunos después de una dilución y con intervalos que van desde tres semanas hasta varios meses.
- El hecho de que las vacunas empleadas para la serie primaria son las vacunas monovalentes (basadas en la cepa original) mientras que las bivalentes se usan para la vacunación de refuerzo, duplica la cantidad de viales que requiere un médico o una farmacia para vacunar adecuadamente a todos los destinatarios de la vacuna.
- La simplificación de la composición de la vacuna (usar una misma composición de vacuna para la vacunación primaria y de refuerzo) debería reducir la complejidad de la vacunación, disminuir los errores de administración de la vacuna debido a la complejidad dada la cantidad de diferentes presentaciones de viales, permitir una comunicación más clara y potencialmente aumentar la cobertura de vacunación.

Finalmente, el documento de la FDA señala que la revisión de la totalidad de la evidencia disponible sobre la exposición previa y la vacunación contra el SARS-CoV-2 sugiere que, en el futuro, es posible que la mayoría de las personas solo necesiten recibir una dosis de una vacuna COVID-19 aprobada o autorizada para restaurar la inmunidad protectora durante un período de tiempo. Es posible que se necesiten dos dosis de una vacuna COVID-19 para inducir la inmunidad protectora esperada para aquellos que tienen una baja probabilidad de exposición previa (los niños muy pequeños) o aquellos que pueden no generar una respuesta inmunitaria protectora (adultos mayores y personas con inmunocompromiso). Respecto a la efectividad, la FDA reconoció la existencia de brechas de evidencia críticas y la falta de datos completos que puedan abordar esas brechas de evidencia actuales para respaldar una simplificación de la composición de la vacuna y el calendario de inmunizaciones(5).

En base a las recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados, la FDA modificó las autorizaciones de uso de emergencia de las vacunas de ARNm bivalentes contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna para simplificar el programa de vacunación para la mayoría de las personas(15). Los cambios se resumen en:

- Se autoriza el uso de las vacunas bivalentes (cepas originales y ómicron BA.4/BA.5) para todas las dosis administradas a personas de 6 meses de edad y mayores, incluso para una dosis o dosis adicionales en ciertas poblaciones.
- Las vacunas monovalentes contra COVID-19 de Pfizer-BioNTech y Moderna ya no están autorizadas para su uso en los Estados Unidos.

Las fichas técnicas emitidas por la FDA contienen la pauta de dosificación autorizada para ambas vacunas bivalentes en la población de 6 meses y mayores(8,9) (Ver Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Autorizaciones de la FDA para la vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech dirigida frente a Ómicron BA.4/BA.5 y la cepa original del SARS-CoV-2 en población inmunocompetente(8).

Edad	N° de dosis previa de la vacuna monovalente de Pfizer-BioNTech	Pauta de dosificación
Personas de 6 meses de edad y mayores, que <u>no han sido vacunados previamente</u> con una vacuna contra COVID-19		
6 meses a 4 años	Ninguna	3 dosis de la vacuna bivalente (0.2 ml/3 ug c/u) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis 1: Semana 0 • Dosis 2: Semana 3 • Dosis 3: ≥ 8 semanas después de la Dosis 2.
5-11 años	Ninguna	Dosis única (0.2 ml/10 ug)
12-64 años	Ninguna	Dosis única (0.3 ml/30 ug)
≥ 65 años	Ninguna	Dosis única (0.3 ml/30 ug) Se puede administrar una dosis adicional (0.3 ml/30 ug) ≥ 4 meses después de la 1° dosis de una vacuna bivalente contra COVID-19 autorizada
Personas de 6 meses a 4 años de edad, <u>previamente vacunadas</u> con la vacuna monovalente de Pfizer-BioNTech		
6 meses a 4 años	1 dosis previa	2 dosis de la vacuna bivalente (0.2 ml/3 ug c/u) <ul style="list-style-type: none"> • Dosis 1: 3 semanas después de haber recibido la vacuna monovalente BNT162b2 • Dosis 2: ≥ 8 semanas después de la Dosis 1.
6 meses a 4 años	2 dosis previas	Dosis única (0.2 ml/3 ug) ≥ 8 semanas después de haber recibido la 2° dosis de la vacuna monovalente BNT162b2
6 meses a 4 años	3 dosis previas	Dosis única (0.2 ml/3 ug) ≥ 2 meses después de haber recibido la 3° dosis de la vacuna monovalente BNT162b2.
Personas de 5 años de edad y mayores, <u>previamente vacunadas</u> con 1 o más dosis de una vacuna monovalente contra COVID-19¹		
Edad	Pauta de dosificación	
5-11 años	Dosis única (0.2 ml/10 ug) ≥ 2 meses después de la vacuna monovalente contra COVID-19	
12-64 años	Dosis única (0.3 ml/30 ug) ≥ 2 meses después de una vacuna monovalente contra COVID-19	
≥ 65 años	Dosis única (0.3 ml/30 ug) ≥ 2 meses después de la vacuna monovalente contra COVID-19 Se puede administrar una dosis adicional (0.3 ml/30 ug) ≥ 4 meses después de la 1° dosis de una vacuna bivalente contra COVID-19 autorizada.	

¹ Monovalente se refiere a una vacuna contra COVID-19 que contiene o codifica la proteína S del SARS-CoV-2 original únicamente.

Tabla 4. Autorizaciones de la FDA para la vacuna bivalente de Moderna dirigida frente a Ómicron BA.4/BA.5 y la cepa original del SARS-CoV-2 en población inmunocompetente(9).

Edad	Nº de dosis previa de la vacuna monovalente de Moderna	Pauta de dosificación
Personas de 6 meses de edad y mayores, que <u>no han sido vacunados previamente</u> con una vacuna contra COVID-19		
6 meses a 5 años	Ninguna	2 dosis de la vacuna bivalente (0.25 ml/ 25 ug c/u) • Dosis 1: Mes 0 • Dosis 2: Mes 1
6-11 años	Ninguna	Dosis única (0.25 ml/ 25 ug)
12-64 años	Ninguna	Dosis única (0.5 ml/ 50 ug)
≥ 65 años	Ninguna	Dosis única (0.5 ml/ 50 ug) Se puede administrar una dosis adicional (0.5 ml/ 50 ug) ≥4 meses después de la 1º dosis de una vacuna bivalente contra COVID-19 autorizada
Personas de 6 meses a 5 años de edad, <u>previamente vacunadas</u> con la vacuna monovalente de Moderna		
6 meses a 5 años	1 dosis previa	Dosis única (0.25 ml /25 ug) Un mes después de haber recibido la vacuna monovalente de Moderna.
6 meses a 5 años	2 dosis previas	Dosis única (0.2 ml/10 ug) ≥ 2 meses después de haber recibido la vacuna monovalente de Moderna.
Personas de 6 años de edad y mayores, <u>previamente vacunadas</u> con 1 o más dosis de cualquier vacuna monovalente contra COVID-19²		
Edad	Pauta de dosificación	
6-11 años	Dosis única (0.25 ml/25 ug) ≥ 2 meses después de la vacuna monovalente contra COVID-19	
12-64 años	Dosis única (0.5 ml/50 ug) ≥ 2 meses después de una vacuna monovalente contra COVID-19	
≥ 65 años	Dosis única (0.5 ml/50 ug) ≥ 2 meses después de la vacuna monovalente contra COVID-19. Se puede administrar una dosis adicional (0.5 ml/50 ug) ≥4 meses después de la 1º dosis de una vacuna bivalente contra COVID-19 autorizada.	

B. Autorización emitida por la EMA.

Respecto de la vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech en la población de interés.

La ficha técnica del 24 de marzo de 2023 incluye la autorización para el uso de la vacuna bivalente Original/Ómicron BA.4-BA.5 de Pfizer-BioNTech como dosis refuerzo en personas de 5 años de edad y mayores que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19. Por lo tanto, hasta la fecha de este informe, esta vacuna bivalente no está autorizada por la EMA para su uso en población de 6 meses a 4 años de edad(10).

Respecto de la vacuna bivalente de Moderna en la población de interés.

La ficha técnica del 12 de abril de 2023 señala la autorización para el uso de la vacuna bivalente Original/Ómicron BA.4-BA.5 de Moderna como dosis refuerzo en personas de 12

² Monovalente se refiere a una vacuna contra COVID-19 que contiene o codifica la proteína S del SARS-CoV-2 original únicamente.

años de edad y mayores que hayan recibido previamente al menos una pauta de vacunación primaria frente a COVID-19. Por lo tanto, hasta la fecha de este informe, esta vacuna bivalente no está autorizada por la EMA para su uso en población de 6 meses a 4 años de edad(11).

4.3 Recomendaciones de vacunación contra COVID-19 en población de 6 meses a 5 años de edad

Se revisaron las recomendaciones respecto al esquema de vacunación contra COVID-19 para la población de 6 meses a 5 años de edad, emitidas por:

- Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización (SAGE), incluidas en el documento: Hoja de ruta del SAGE de la OMS sobre el uso de las vacunas contra la COVID-19 en el contexto de la variante ómicron y de la elevada inmunidad de la población. Actualización al 30 de marzo de 2023(16).
- Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, disponibles en el documento: *Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States* actualizadas al 1 de mayo de 2023(17).

4.3.1 Recomendaciones de la OMS(16)

Se emitieron recomendaciones provisionales para el uso óptimo de las vacunas contra la COVID-19: primovacunación y dosis de refuerzo en el contexto de la variante Ómicron y la elevada inmunidad de la población.

La población de niños y adolescentes sanos de 6 meses a 17 años de edad es considerada un grupo de prioridad baja. Respecto a la pauta de vacunación en esta población se recomienda lo siguiente

- La primovacunación para los niños y adolescentes sanos solo debe considerarse en algunos entornos según las condiciones del país, como la carga de morbilidad en este grupo etario, la rentabilidad y los costos de oportunidad.
- No se recomienda la dosis de refuerzo de forma sistemática, es decir, no se recomienda incluir estas vacunas en los programas ordinarios. La OMS considera que el beneficio y la rentabilidad de vacunar a los niños y adolescentes sanos es considerablemente menor en comparación con los grupos de prioridad alta³ y media⁴ y en comparación con casi todas las demás enfermedades prevenibles mediante vacunación en la infancia. Se reconoce que algunos países pueden optar por ofrecer tales dosis como parte del programa sistemático de vacunación, en función de los riesgos asociados de la población, la epidemiología de la enfermedad o las prioridades de salud.

Asimismo, el documento señala lo siguiente:

- La eficacia de las vacunas actuales, que se basan en la cepa inicial, se mantiene elevada contra la enfermedad grave en el contexto de la variante ómicron y sus sublinajes, según la evaluación realizada por el Grupo Consultivo Técnico sobre la Composición de las Vacunas contra la COVID-19 (TAG-CO-VAC)
- Los países también pueden examinar la posibilidad de realizar la primovacunación con la vacuna bivalente de ARNm de la subvariante BA.5.
- La OMS recomienda utilizar para la vacunación de refuerzo cualquiera de las vacunas contra la COVID-19 incluidas en la lista de la OMS para uso de emergencia o las vacunas bivalentes de ARNm que contienen variantes autorizadas.

³ Grupos de prioridad alta: adultos mayores (a partir de 50 o 60 años), adultos mayores con varias comorbilidades importantes, adultos más ancianos (por ejemplo 75 u 80 años), adultos más jóvenes con comorbilidades importantes u obesidad grave (IMC > 40), adultos, adolescentes y niños mayores de 6 meses con enfermedades que causan inmunodepresión de moderada a grave, Adultas y adolescentes embarazadas, trabajadores de la salud.

⁴ Grupos de prioridad media: Adultos más jóvenes sanos (de 18 a 59 años o de 18 a 49 años), niños y adolescentes con obesidad grave o comorbilidades que los ponen en mayor riesgo de COVID-19 grave.

- A la hora de decidir si se administran dosis de refuerzo adicionales, cada país debe tener en cuenta la estructura de la población por edades; la carga actual y posible de la COVID-19 grave y de las hospitalizaciones; la disponibilidad y el acceso a las vacunas, incluidas las vacunas que contienen variantes; así como los costos de oportunidad, las tasas de cobertura con la pauta de primovacunación y la aceptación de las dosis de refuerzo por parte de la comunidad.

4.3.2 Recomendaciones de ACIP de CDC-EE. UU(17)

Las recomendaciones para la vacunación de la población de 6 meses a 5 años de edad con las vacunas bivalentes de Pfizer-BioNTech y Moderna siguen la pauta de dosificación señalada por la FDA y que se resumen en:

- El número de dosis de la vacuna bivalente varía según la edad, la vacuna, las vacunas contra el COVID-19 previamente recibidas y la presencia de compromiso inmunológico moderado o grave.
- Para las personas que no están moderada o gravemente inmunocomprometidas:
 - Para la vacunación inicial, según la vacuna bivalente a administrar, se recomienda que los niños de 6 meses a 4 años reciban 2 dosis (vacuna bivalente de Moderna) o 3 dosis (vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech) de una vacuna bivalente de ARNm. Se recomienda que los niños de 5 años reciban 1 o 2 dosis de una vacuna bivalente de ARNm (una dosis si se trata de la vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech y 2 dosis en caso de la vacuna bivalente de Moderna).
 - Se recomienda que las personas de 6 años en adelante que no estén vacunadas contra COVID-19 o que hayan recibido previamente solo dosis de una vacuna monovalente, reciban 1 dosis de vacuna bivalente de ARNm.
 - Las personas ≥ 65 años tienen la opción de recibir 1 dosis adicional de vacuna bivalente de ARNm.

III. CONCLUSIONES

- El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible respecto a la eficacia/efectividad y seguridad de las vacunas contra COVID-19 bivalentes de ARNm adaptadas para Ómicron BA.4/BA.5 desarrolladas por Pfizer-BioNTech y Moderna como parte de un esquema primario y/o dosis de refuerzo en población de 6 meses a 5 años de edad.
- Se identificó un ensayo clínico en ejecución donde se evalúa la administración de la vacuna bivalente de Pfizer-BioNTech como parte de un esquema primario o como dosis de refuerzo en niños sanos de 6 meses a 11 años de edad. Sin embargo, el estudio aún no ha sido publicado.
- En abril de 2023, la FDA de Estados Unidos modificó las indicaciones autorizadas para el uso de ambas vacunas bivalentes, con el fin de simplificar el esquema de vacunación y así reducir su complejidad, disminuir los errores en la administración, permitir una comunicación más clara y aumentar la cobertura de vacunación. Esta simplificación comprende:
 - Autorización del uso de las vacunas bivalentes de ARNm de Pfizer-BioNTech y Moderna en personas de 6 meses de edad y mayores, en un esquema primario o como dosis de refuerzo. El número de dosis varía según la edad, la vacuna bivalente empleada, las vacunas contra el COVID-19 previamente recibidas y la presencia de compromiso inmunológico moderado o grave.
 - Las vacunas monovalentes de Pfizer-BioNTech y Moderna ya no están autorizadas para su uso en los Estados Unidos.
- La decisión de la FDA estuvo informada por la evaluación de la cobertura de vacunación según número de dosis recibidas y edad, las tasas de COVID-19 según número de infecciones previas y

edad, las tasas de seroprevalencia según edad, para Estados Unidos, así como resultados de modelamiento del efecto de la infección natural e inmunidad inducida por la vacuna según edad, la evidencia de inmunogenicidad, efectividad y seguridad de las vacunas monovalentes y vacunas bivalentes cepa original/ómicron BA.1, información preliminar proporcionada por los fabricantes que aún no ha sido publicada y aspectos operativos de la implementación de la vacunación.

- Hasta el momento, ninguna de las vacunas bivalentes ha sido autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en población de 6 meses a 4 años de edad.
- Las recomendaciones de CDC de Estados Unidos para la vacunación de la población de 6 meses a 5 años de edad son consistentes con la pauta de dosificación autorizada por la FDA para las vacunas bivalentes de Pfizer-BioNTech y Moderna.
- La OMS recomienda que la vacunación primaria para niños y adolescentes sanos sólo debe considerarse en algunos entornos según las condiciones del país, como la carga de morbilidad en este grupo etario, la rentabilidad y los costos de oportunidad. Asimismo, no recomienda la dosis de refuerzo de forma sistemática, aunque reconoce que algunos países pueden optar por ofrecer tales dosis como parte del programa sistemático de vacunación, en función de los riesgos asociados de la población, la epidemiología de la enfermedad o las prioridades de salud.
- Es conclusión, sobre el uso de las vacunas bivalentes en población de 6 meses a 5 años de edad, todavía no han concluido los estudios clínicos y agencias reguladoras de medicamentos como la FDA y la EMA difieren en las indicaciones autorizadas para estas vacunas, siendo que la FDA autoriza su uso en esta población a diferencia de la EMA, donde se autorizó su uso como refuerzo para otros grupos etarios. Con respecto a las agencias sanitarias, la OMS no contempla la vacunación universal a este grupo etario y más bien recomienda considerarla en algunos contextos específicos. El CDC de EE.UU. emitió recomendaciones consistentes con la FDA.

IV. REFERENCIAS

1. Bacon SL, Wu N, Joyal-Desmarais K, Vieira AM, Sanuade C, Jagwani M, et al. COVID-19 living evidence synthesis #10 (version 10.13): What is the long-term effectiveness of available COVID-19 vaccines for adults, including for variants of concern and over time frames beyond 112 days in those with a primary series and beyond 84 days in those with a primary series and an additional dose? [Internet]. The Montreal Behavioural Medicine Centre, META group; 2022 dic [citado el 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end/resources-specific-to-canada/for-decision-makers/scan-evidence-products>
2. 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 May 4, 2023 [Internet]. 2023 may [citado el 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://view-hub.org/resources>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report: COVID-19 Vaccine Effectiveness and Safety. [Internet]. 2022 [citado el 8 de mayo de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/covid19_vaccine_safety.html
4. U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee January 26, 2023 Meeting Announcement - 01/26/2023 [Internet]. FDA. 2023 [citado el 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-january-26-2023-meeting-announcement>
5. US Food and Drug Administration. FDA Briefing Document: Future Vaccination Regimens Addressing COVID-19. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting; January 26, 2023 [Internet]. EE.UU; 2023 ene. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/164699/download>
6. Swanson KA. Pfizer/BioNTech COVID-19 Vaccines [Internet]. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee January 26, 2023 Meeting; 2023 ene 26; United States. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/164813/download>
7. Lozito A. Moderna COVID-19 Bivalent Vaccines Primary Series and Booster [Internet]. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee January 26, 2023 Meeting; 2023 ene 26; United States. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/164810/download>
8. US Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines. FDA [Internet]. el 5 de noviembre de 2023 [citado el 12 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/coronavirus-covid-19-cber-regulated-biologics/pfizer-biontech-covid-19-vaccines>
9. US Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 Vaccines. FDA [Internet]. el 5 de enero de 2023 [citado el 12 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/coronavirus-covid-19-cber-regulated-biologics/moderna-covid-19-vaccines>
10. European Medicines Agency. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citado el 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
11. European Medicines Agency. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado el 11 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>

12. 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>
13. BioNTech SE. A MASTER PHASE 1/2/3 PROTOCOL TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY OF BIVALENT BNT162b2 RNA -BASED VACCINE CANDIDATE(S) IN HEALTHY CHILDREN [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 abr [citado el 8 de mayo de 2023]. Report No.: NCT05543616. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05543616>
14. ModernaTX, Inc. An Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of the mRNA-1273.214 Vaccine for SARS-CoV-2 Variants of Concern in Participants Aged 6 Months to < 6 Years [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 abr [citado el 8 de mayo de 2023]. Report No.: NCT05436834. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05436834>
15. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Changes to Simplify Use of Bivalent mRNA COVID-19 Vaccines [Internet]. FDA. FDA; 2023 [citado el 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-changes-simplify-use-bivalent-mrna-covid-19-vaccines>
16. Organización Mundial de la Salud. Hoja de ruta del SAGE de la OMS sobre el uso de las vacunas contra la COVID-19 en el contexto de la variante ómicron y de la elevada inmunidad de la población: criterio para optimizar el impacto mundial de las vacunas contra la COVID-19 en un momento en que la variante ómicron y sus sublinajes son las variantes preocupantes dominantes en circulación, sobre la base de los objetivos de salud pública, las características epidemiológicas en evolución y la creciente inmunidad de la población, primera publicación: 20 de octubre de 2020, actualización: 13 de noviembre de 2020, actualización: 16 de julio de 2021, actualización: 21 de enero de 2022, actualización: 30 de marzo de 2023 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2023 [citado el 9 de mayo de 2023]. Report No.: WHO/2019-nCoV/Vaccines/SAGE/Prioritization/2023.1. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/367330>
17. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines: Appendices, References, and Previous Updates [Internet]. 2023 [citado el 9 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us-appendix.html>

V. 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 electronica: Plataforma L·OVE de la Fundación Epistemonikos

Fecha: Del 5 de diciembre de 2022 al 08 de mayo de 2023

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)	44