

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)

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA N° 045-2022-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: 21 de noviembre de 2022

I. ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública.
- UNAGESP elaboró la 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, cuyo objetivo fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia/efectividad y seguridad de dos vacunas bivalentes contra COVID-19 adaptadas para Ómicron BA.4/BA.5 desarrolladas por Pfizer/BioNTech y Moderna.
- Este informe concluyó que no se habían identificado ningún estudio en seres humanos con resultados para estas dos vacunas 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>
- 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	1) Eficacia y efectividad <ul style="list-style-type: none">- Infección por SARS-CoV-2- Incidencia de COVID-19 (infección sintomática)- Incidencia de COVID-19 severo o crítico- Mortalidad En ausencia de resultados para estos desenlaces, se incluirá: <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 reatogenicidad (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) 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 el 19 de setiembre de 2022 (fecha de búsqueda de la Nota Técnica N° 38) al 17 de noviembre 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 y no se efectuó una evaluación de riesgo de sesgo de los estudios identificados.

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 famtozinameran (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 ozinamerán y 10 μg de famtozinameran.

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 famtozinameran 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 μ g/0.5 ml) contiene 25 μ g de ARNm que codifica la proteína S de la cepa original (elasomerán) y 25 μ g 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 μ g). 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(3) en personas de 12 años de edad y mayores. 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). Mientras que 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: 30 μ /0.3 ml 5-11 años: 10 μ g/ 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	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

Agencia	Denominación	Indicación autorizada
	≥ 12 años: 50µg/0.5 ml 6-11 años: 25µg/0.25 ml	○ 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) Dosis ≥ 12 años: 30µg/0.3ml	Immunización activa para prevenir la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2, en personas de 12 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	Immunización 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 primovacuna 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

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 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.

En consecuencia, para el momento en que se emitió este informe de autorización por parte de la FDA, no se encontró datos disponibles de estudios en seres humanos para la vacuna bivalente Ómicron BA.4/BA.5 de Pfizer-BioNTech.

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.

En consecuencia, para el momento en que se emitió este informe de autorización por parte de la FDA, no se encontró datos disponibles de estudios en seres humanos para la vacuna bivalente Ómicron BA.4/BA.5 de Moderna.

4.3 Resultados de la búsqueda

4.3.1 Evidencia respecto a la eficacia, efectividad o respuesta inmune.

No se identificó ningún estudio publicado donde se reporten resultados de eficacia, efectividad o inmunogenicidad de las vacunas contra COVID-19 bivalentes dirigidas frente a Ómicron BA.4/BA.5 y la cepa original del SARS-CoV-2, desarrolladas por Pfizer-BioNTech o por Moderna. Únicamente se encontraron dos notas de prensa, emitidas por Pfizer-BioNTech y Moderna, anunciando resultados de inmunogenicidad favorables para el refuerzo con la vacuna bivalente que han desarrollado, cuando se compararon con una dosis de refuerzo con la vacuna original.

4.3.2 Evidencia sobre la seguridad

Se identificó un estudio descriptivo(8) 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.

Dentro de las limitaciones del estudio se incluyen que los datos derivan de registros voluntarios, con potencial riesgo de sesgo de notificación y los datos pueden no ser representativos de la población en donde se recomienda administrar la dosis de refuerzo. Finalmente los datos corresponden a un periodo de tiempo corto (7 semanas).

4.3.3 Información señalada por el fabricante respecto a las vacunas bivalentes contra COVID-19 (Original/Ómicron BA.4/BA.5)

En una nota de prensa de Pfizer-BioNTech del 4 de noviembre de 2022(9), respecto a la vacuna bivalente, el fabricante anunció resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado de fase 2/3 (Registro [NCT05472038](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05472038)) donde se está evaluando la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de diferentes vacunas candidatas como refuerzo (4° dosis)

en personas ≥ 12 años de edad para prevenir COVID-19. Los datos corresponden a un subgrupo de participantes de 18 a 55 años ($n=38$) y mayores de 55 años ($n=36$) con una evaluación hasta un mes después del refuerzo con 30 μg de la vacuna bivalente en comparación a los datos de participantes mayores de 55 años ($n=40$) de un estudio previo, donde recibieron una dosis de refuerzo de 30 μg (cuarta dosis) de la vacuna COVID-19 original. Los resultados preliminares corresponden a:

- El refuerzo con la vacuna bivalente indujo títulos de anticuerpos neutralizantes aproximadamente 4 veces más altos contra los sublinajes Ómicron BA.4/BA.5 en comparación con la vacuna COVID-19 original en personas mayores de 55 años.
- Un mes después de una dosis de refuerzo de 30 μg de la vacuna bivalente, los títulos de anticuerpos neutralizantes frente a Ómicron BA.4/BA.5 aumentaron 13.2 veces (IC 95% 8.0 a 21.6) con respecto a los niveles previos a la dosis de refuerzo en adultos mayores de 55 años y 9.5 veces (IC 95%: 6.7 a 13.6) en adultos de 18 a 55 años de edad, en comparación con un aumento de 2.9 veces (IC 95% 2.1 a 3.9) en adultos mayores de 55 años que recibieron como refuerzo a la vacuna original.
- El perfil de seguridad y tolerabilidad del refuerzo bivalente es favorable y similar al de la vacuna original.

También comunicaron que en setiembre 2022 han iniciado un ensayo clínico de fase 1/2/3 para evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de diferentes dosis y regímenes de dosificación de la vacuna bivalente adaptada Omicron BA.4/BA.5 en niños de 6 meses a 11 años de edad (NCT05543616).

Por su parte, Moderna anunció también resultados preliminares para las vacunas bivalentes ARNm-1273.214 (Bivalente Ómicron BA.1) y mRNA-1273.222 (bivalente Ómicron BA.4/BA.5), en una nota de prensa del 14 de noviembre de 2022(10), datos procedentes de un ensayo clínico aleatorizado de fase 2/3 (Registro [NCT05472038](#)) donde se está evaluando la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de estas 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 3° dosis de la vacuna original. No se identificaron nuevos problemas de seguridad después de aproximadamente un mes y tres meses de seguimiento, respectivamente.

III. 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.
- Las notas de prensa de cada fabricante han anunciado resultados favorables de un ensayo clínico en curso en la respuesta inmune en un subgrupo de participantes adultos, donde 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 donde se reporten resultados de eficacia, efectividad o inmunogenicidad con estas vacunas.
- Un análisis de los reportes de eventos adversos en 2 sistemas de vigilancia de Estados Unidos, principalmente de personas ≥ 18 años de edad, desde el 31 de agosto al 23 de octubre de 2022, informó que la frecuencia de 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. Asimismo, el 4.5% de los registros efectuados correspondieron a eventos adversos serios, 5 de ellos fueron casos de miocarditis y 4 de pericarditis. Se estima que durante el periodo analizado se habrían administrado aproximadamente 22.6 millones de dosis de una vacuna bivalente en personas ≥ 12 años.

IV. 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 noviembre 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 noviembre 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. 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>
7. 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>
8. 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>
9. Pfizer Inc. Pfizer and BioNTech Announce Updated Clinical Data for Omicron BA.4/BA.5-Adapted Bivalent Booster Demonstrating Substantially Higher Immune Response in Adults Compared to the Original COVID-19 Vaccine | Pfizer [Internet]. 2022 [citado el 17 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-updated-clinical-data-omicron>
10. 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>

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 19 de setiembre al 17 de noviembre 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)	14