

## ANEXO 2.1. Información científica sobre la vacuna mRNA-1273® (VACUNA CONTRA LA COVID-19 DE MODERNA).

Se necesitan vacunas para prevenir la enfermedad por coronavirus de 2019 (Covid-19) y para proteger a personas con mayor riesgo de complicaciones. Por lo que desde el Ministerio de Sanidad ya se ha anunciado el 11 de enero de 2021, que tras la **autorización por parte de la Comisión Europea** de la vacuna de la compañía biotecnológica Moderna, contra la Covid-19, que España recibirá “600.000 dosis de esta vacuna durante las próximas seis semanas”. El Ministro ha detallado que *“Esta vacuna es de doble dosis. Las dosis se irán recibiendo progresivamente y llegarán a un almacén central del Ministerio de Sanidad y, de ahí, distribuidas a las comunidades autónomas”*, agregó. *“La logística de distribución de la vacuna de Moderna es menos compleja que la de la compañía farmacéutica Pfizer, pues se debe conservar a -20 °C”,* y destacó que *la fase final de fabricación de este compuesto recientemente aprobado se realiza en Madrid”*.

La vacuna mRNA-1273 está basada en el ARN mensajero (ARNm), que desempeña un papel biológico fundamental, ya que transmite instrucciones del ADN a la maquinaria de producción de proteínas de las células. Estas instrucciones producen fragmentos inocuos del virus que el cuerpo humano utiliza para crear una respuesta inmunitaria a fin de prevenir o combatir la enfermedad. Cuando se administra la vacuna a una persona, sus células leerán las instrucciones genéticas y producirán una proteína espicular, una proteína en la superficie exterior del virus que este utiliza para introducirse en las células del organismo, reproducirse y causar la enfermedad. A continuación, el sistema inmunitario de la persona tratará esta proteína como extraña y producirá defensas naturales (anticuerpos y linfocitos T) contra ella. Utiliza los nucleósidos modificados encapsulados en nanopartículas de lípidos, lo que hace posible la entrada de ARN en las células huésped y provoca la expresión del antígeno S del **coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)**, induciendo la formación de anticuerpos y la inmunidad celular contra el virus que causa la Covid-19.

### **DATOS DE LOS ENSAYOS CLINICOS:**

#### **FASE I:**

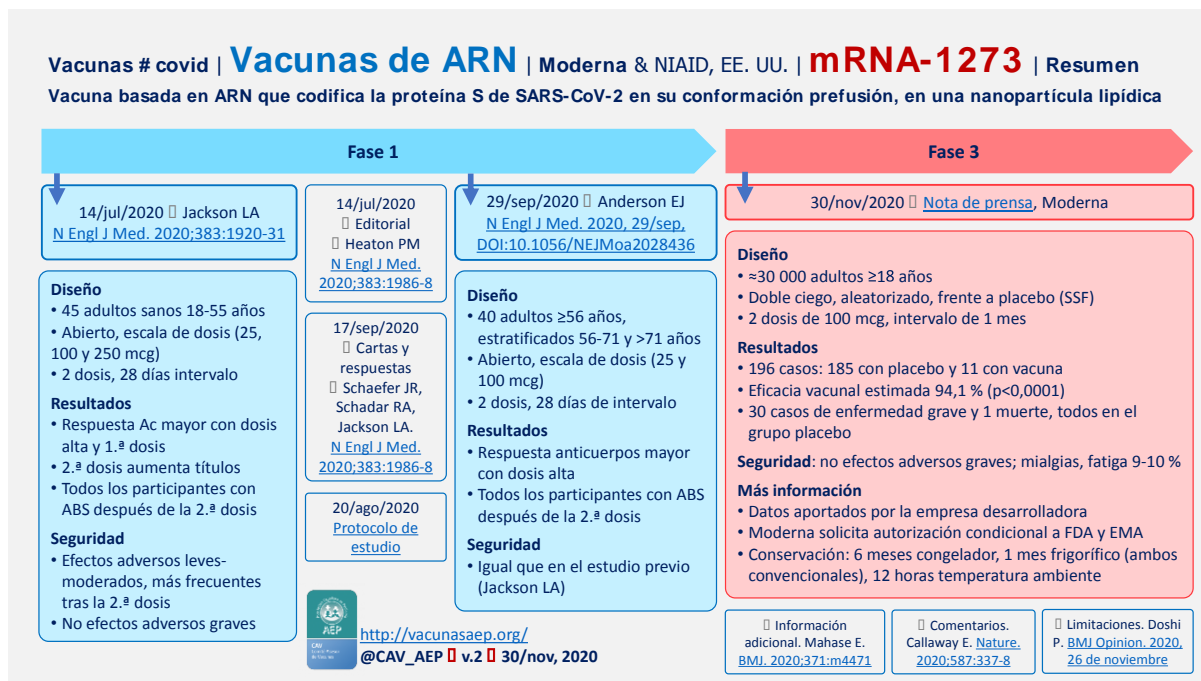
Se vacunaron 45 adultos sanos con 2 dosis separadas de 28 días con concentraciones de 25, 100 y 250 microgramos para determinar la seguridad, reactogenicidad, e inmunogenicidad de la vacuna. Los efectos adversos, como era de esperar, aumentaron con la segunda dosis y con las dosis más altas de las de 250 microgramos. Pero no aparecieron efectos adversos graves.

Desde el punto de vista de inmunogenicidad se consiguieron respuestas neutralizantes con los 25 y 100 microgramos con respuesta de células CD4-T sobre todo con 100 microgramos que fue la que se empleó en las siguientes fases de investigación. Respecto a la duración de la protección y tras la administración de la primera dosis se estimó en 119 días y tras la segunda de 90 días, todo ello con los datos de la fase I.

#### **FASE II:**

No se ha realizado una fase II tal y como la entendemos, sino que a partir de los Ensayos Clínicos (EECC) en fase I se ha permitido avanzar y diseñar una fase II/III directamente que es la que explicamos en el siguiente apartado.

Aportamos la tabla publicada por la AEP con el resumen de las fases de investigación clínica realizadas.



## FASE III

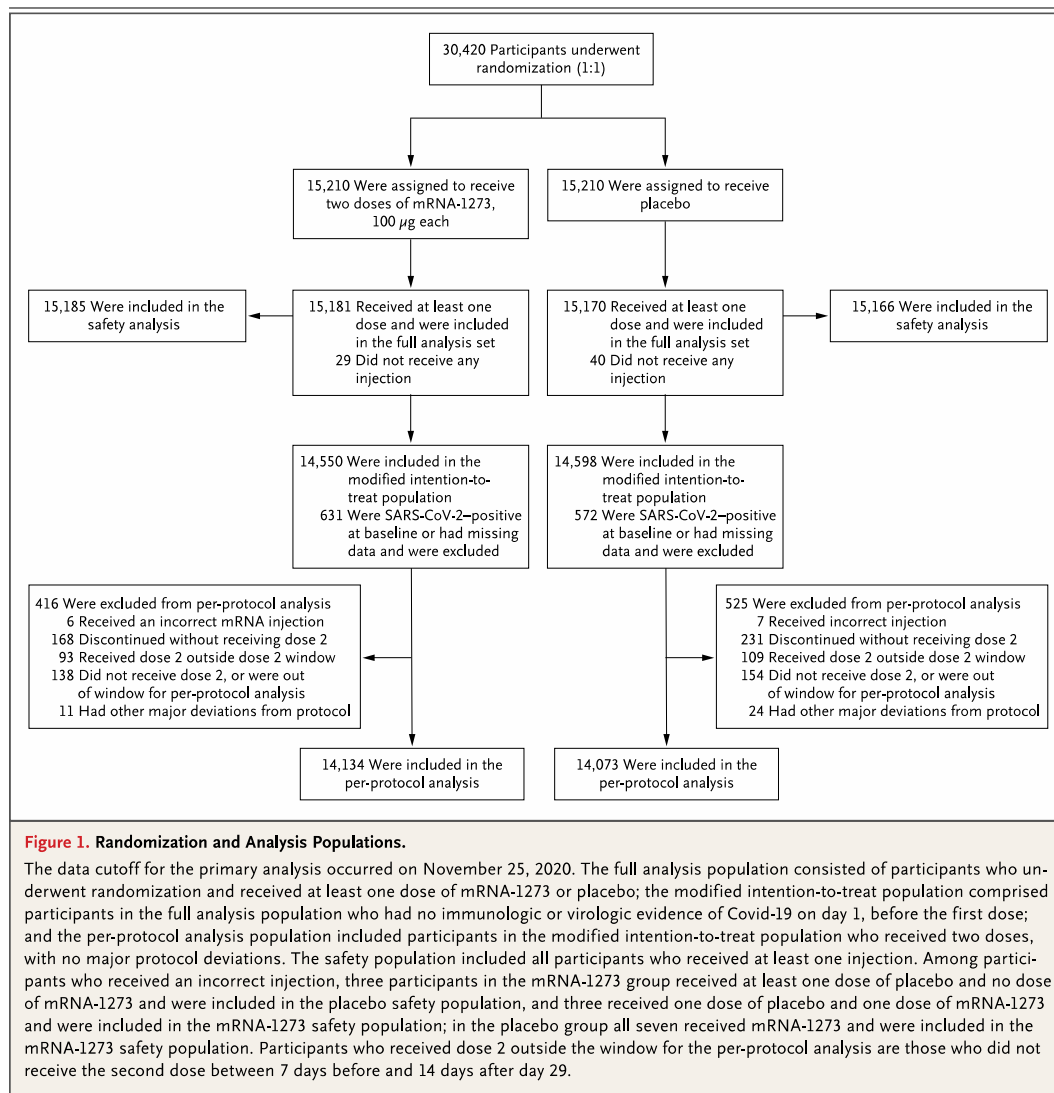
### Supervisión del estudio

Este ensayo clínico de fase III, aleatorio, estratificado, ciego al observador y controlado por placebo reclutó a adultos médicamente estables en 99 emplazamientos diferentes localizados en los Estados Unidos. Los voluntarios recibieron la primera inyección correspondiente al estudio entre el 27 de julio y 23 de octubre. El ensayo es llevado a cabo acorde con los protocolos establecidos por el Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano, las normas correspondientes a la Buena Práctica Clínica y las regulaciones gubernamentales pertinentes. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de inscribirse. La seguridad se revisa regularmente mediante un equipo de revisión de seguridad semanal protocolaria y por una junta independiente de supervisión de datos y seguridad. Moderna, el patrocinador del nuevo fármaco en investigación, se encargó de diseñar el ensayo (con el aporte de la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado, el NIAID, la Red de Prevención COVID-19, y los copresidentes del ensayo), selección de los emplazamientos y seguimiento y análisis de los datos. El ensayo sigue en curso, y los investigadores siguen sin conocer los datos de los voluntarios.

### VOLUNTARIOS, ALEATORIZACIÓN Y DATA BLINDING

Los participantes fueron personas de 18 años de edad o mayores sin antecedentes conocidos de infección por SARS-CoV-2 y con localizaciones o circunstancias que los ponen en riesgo de infección por SARS-CoV-2, un alto riesgo de Covid-19 severo, o ambos. El número de voluntarios considerados "en riesgo de enfermedad grave" durante el proceso de selección aumentó del 40% al 50%. Tanto las vacunas como el placebo fueron asignados de manera aleatoria en una proporción de 1:1 mediante el uso de un sistema tecnológico de respuesta interactiva centralizada. La asignación fue estratificada en base a criterios de edad y riesgo de complicaciones de Covid-19, en los siguientes grupos de riesgo: personas de 65 años de edad o mayores, personas menores de 65 años de edad en mayor riesgo (en riesgo) de Covid-19 severo, y personas menores de 65 años de edad sin riesgo aparente (sin riesgo). Los participantes menores de 65 años de edad fueron clasificados como de riesgo de desarrollar Covid-19 severo si tenían antecedentes de al menos uno de los siguientes factores de riesgo, basados en los criterios descritos por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) al momento del diseño del estudio: enfermedad pulmonar crónica (ej. enfisema, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística o asma moderada o grave); enfermedades cardíacas (ej. insuficiencia cardíaca, enfermedad congénita, afección de las arterias coronarias, cardiomiopatías o hipertensión pulmonar); obesidad mórbida (índice de masa corporal [ peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros]  $\geq 40$ ); diabetes (tipo 1, tipo 2 o gestacional); enfermedad hepática o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Tanto la preparación como la administración de la dosis de la vacuna fueron realizadas por farmacéuticos y administradores de vacunas que conocían las respectivas asignaciones de tratamiento pero no se encargaban de nada más allá de inyectar el fármaco durante el desarrollo del ensayo. El acceso al código de aleatorización fue estrictamente controlado en la farmacia. El comité de observación y vigilancia de datos y seguridad examinó los datos de eficacia a nivel de grupo y datos de seguridad sin cegamiento a nivel personal.



El ensayo contó con 30.420 voluntarios que fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 a recibir una vacuna o un placebo (15120 voluntarios en cada grupo). Más del 96% de los voluntarios recibieron ambas inyecciones, y 2,2% mostraban algún indicio (serológico, virológico o ambos) de infección previa por SARS-CoV-2 al inicio. En el grupo de control se confirmaron 185 casos de Covid-19 con síntomas en 185 voluntarios (56,5 por cada 1000 años-persona, intervalo de confianza del 95% [IC], 48,7 a 65,3) y en 11 el grupo de voluntarios que recibieron mRNA-1273 (3,3 por cada 1000 años-persona; IC del 95%, 1,7 a 6,0); la eficacia de la vacuna fue del 94,1% (IC del 95%, 89,3 a 96,8%;  $P < 0,001$ ). La eficacia fue similar en los principales análisis secundarios, incluida la evaluación realizada 14 días después de la primera dosis, análisis que incluían participantes que tenían indicios de infección por SARS-CoV-2 al inicio, y análisis en participantes de 65 años o de más avanzada edad. Hubo 30 casos de Covid-19 severo, entre ellos un deceso; los 30 casos reportados formaban parte del grupo de control. La reactogenicidad moderada y transitoria después de la vacunación se produjo con mayor frecuencia en el grupo del ARNm-1273. Los eventos adversos graves fueron escasos, y la incidencia fue similar en los dos grupos.

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics at Baseline.\***

| Characteristics  | Placebo<br>(N=15,170) | mRNA-1273<br>(N=15,181) | Total<br>(N=30,351) |
|--|-----------------------|-------------------------|---------------------|
| Sex — no. of participants (%)  |                       |                         |                     |
| Male   | 8,062 (53.1)          | 7,923 (52.2)            | 15,985 (52.7)       |
| Female   | 7,108 (46.9)          | 7,258 (47.8)            | 14,366 (47.3)       |
| Mean age (range) — yr  | 51.3 (18–95)          | 51.4 (18–95)            | 51.4 (18–95)        |
| Age category and risk for severe Covid-19 — no. of participants (%)† |                       |                         |                     |
| 18 to <65 yr, not at risk  | 8,886 (58.6)          | 8,888 (58.5)            | 17,774 (58.6)       |
| 18 to <65 yr, at risk  | 2,535 (16.7)          | 2,530 (16.7)            | 5,065 (16.7)        |
| ≥65 yr   | 3,749 (24.7)          | 3,763 (24.8)            | 7,512 (24.8)        |
| Hispanic or Latino ethnicity — no. of participants (%)‡              |                       |                         |                     |
| Hispanic or Latino   | 3,114 (20.5)          | 3,121 (20.6)            | 6,235 (20.5)        |
| Not Hispanic or Latino   | 11,917 (78.6)         | 11,918 (78.5)           | 23,835 (78.5)       |
| Not reported and unknown   | 139 (0.9)             | 142 (0.9)               | 281 (0.9)           |
| Race or ethnic group — no. of participants (%)‡                      |                       |                         |                     |
| White  | 11,995 (79.1)         | 12,029 (79.2)           | 24,024 (79.2)       |
| Black or African American  | 1,527 (10.1)          | 1,563 (10.3)            | 3,090 (10.2)        |
| Asian  | 731 (4.8)             | 651 (4.3)               | 1,382 (4.6)         |
| American Indian or Alaska Native                                     | 121 (0.8)             | 112 (0.7)               | 233 (0.8)           |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander                            | 32 (0.2)              | 35 (0.2)                | 67 (0.2)            |
| Multiracial  | 321 (2.1)             | 315 (2.1)               | 636 (2.1)           |
| Other  | 316 (2.1)             | 321 (2.1)               | 637 (2.1)           |
| Not reported and unknown   | 127 (0.8)             | 155 (1.0)               | 282 (0.9)           |
| Baseline SARS-CoV-2 status — no. of participants (%)§                |                       |                         |                     |
| Negative   | 14,598 (96.2)         | 14,550 (95.8)           | 29,148 (96.0)       |
| Positive   | 337 (2.2)             | 343 (2.3)               | 680 (2.2)           |
| Missing data   | 235 (1.5)             | 288 (1.9)               | 523 (1.7)           |
| Baseline RT-PCR test — no. of participants (%)                       |                       |                         |                     |
| Negative   | 14,923 (98.4)         | 14,917 (98.3)           | 29,840 (98.3)       |
| Positive   | 95 (0.6)              | 87 (0.6)                | 182 (0.6)           |
| Missing data   | 152 (1.0)             | 177 (1.2)               | 329 (1.1)           |
| Baseline bAb anti-SARS-CoV-2 assay — no. of participants (%)         |                       |                         |                     |
| Negative   | 14,726 (97.1)         | 14,690 (96.8)           | 29,416 (96.9)       |
| Positive   | 303 (2.0)             | 305 (2.0)               | 608 (2.0)           |
| Missing data   | 141 (0.9)             | 186 (1.2)               | 327 (1.1)           |
| Risk factor for severe Covid-19 — no. of participants (%)            |                       |                         |                     |
| Chronic lung disease   | 744 (4.9)             | 710 (4.7)               | 1,454 (4.8)         |
| Significant cardiac disease  | 744 (4.9)             | 752 (5.0)               | 1,496 (4.9)         |
| Severe obesity   | 1,021 (6.7)           | 1,025 (6.8)             | 2,046 (6.7)         |
| Diabetes   | 1,440 (9.5)           | 1,435 (9.5)             | 2,875 (9.5)         |
| Liver disease  | 96 (0.6)              | 100 (0.7)               | 196 (0.6)           |
| Human immunodeficiency virus infection                               | 87 (0.6)              | 92 (0.6)                | 179 (0.6)           |

## VACUNA DE ENSAYO

La vacuna mRNA-1273, suministrada en forma de líquido estéril en una concentración de 0,2 mg por mililitro, los voluntarios fueron inyectados 2 veces en la zona del músculo deltoides. Las inyecciones fueron administradas con 28 días de diferencia entre cada una, en el

mismo brazo, en un volumen de 0,5 ml que contiene 100 µg de ARNm-1273 o de solución salina. La vacuna mRNA-1273 fue almacenada a una temperatura de entre 2° y 8°C (35.6° y 46.4°F) en los establecimientos clínicos antes de su preparación y ser administradas posteriormente. No fue necesario diluir el fármaco. Las dosis aguantaron hasta 8 horas a temperatura ambiente en jeringas antes de su administración.

## EVALUACIONES DE SEGURIDAD

Las evaluaciones de seguridad incluían la vigilancia de los efectos adversos locales y sistémicos deseados en los 7 días posteriores a cada inyección; reacciones adversas no deseadas durante los 28 días posteriores a cada inyección; eventos adversos que llevan a la interrupción de una dosis, su participación en el ensayo, o ambos; además de eventos adversos que precisan atención médica y eventos adversos graves desde el día 1 hasta el día 759. Los criterios de clasificación de eventos adversos y tablas de toxicidad son descritos en el protocolo. El comité de observación y vigilancia de datos y seguridad dio seguimiento constante a los casos de Covid-19 y Covid-19 severo desde el proceso de aleatorización en adelante.

## EVALUACIONES DE EFICACIA

El criterio principal de valoración fue la capacidad de prevenir una primera aparición de Covid-19 sintomático con inicio al menos 14 días después de la segunda inyección de la vacuna experimental mRNA-1273, en la población establecida por protocolo, entre los participantes que fueron seronegativos al inicio. Los criterios de valoración fueron evaluados por un comité de adjudicación independiente que desconocía la asignación de cada grupo. Si el paciente presenta al menos dos de los síntomas siguientes se puede confirmar la presencia de Covid-19: fiebre (temperatura corporal  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), escalofríos, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta, o un nuevo trastorno olfativo o del gusto, o como ocurrió en aquellos que tuvieron al menos un indicio o síntoma respiratorio (incluida la tos, falta de aliento, o indicio clínico o radiográfico de neumonía) y al menos un hisopo nasofaríngeo, un hisopo nasal o una muestra de saliva (o muestra respiratoria, si el participante fue hospitalizado) que dio positivo en el SARS-CoV-2 confirmado por la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Los voluntarios fueron evaluados para detectar la presencia de anticuerpos vinculantes al SARS-CoV-2 específico de la proteína nucleocápside del SARS-CoV-2 (Roche Elecsys, Roche Diagnostics International) y tenían un hisopo nasofaríngeo para realizar la prueba de RT-PCR del SARS-CoV-2 (Viracor, Eurofins Clinical Diagnostics) antes de cada inyección. Se hizo un seguimiento diario de los voluntarios infectados por el SARS-CoV-2, para evaluar la gravedad de los síntomas, durante 14 días o hasta que los síntomas desaparecieran, se tendría en cuenta el periodo de mayor duración. Se tomó una muestra de los voluntarios con un hisopo nasofaríngeo para la prueba de RT-PCR y una muestra de sangre para identificar la evidencia serológica de la infección por SARS CoV-2 en los voluntarios con síntomas de Covid-19. Se evaluó la consistencia de los resultados del criterio principal de valoración en varios subconjuntos, entre los cuales destacamos grupos de edad (18 a <65 años y  $\geq 65$  años), edad y riesgo de desarrollar enfermedades graves (18 a <65 años y sin riesgo; 18 a <65 años y con riesgo; y  $\geq 65$  años), sexo (femenino o masculino), raza y etnia y riesgo de desarrollar Covid-19 severo.

Un criterio secundario fue la eficacia de mRNA-1273 ante los casos de Covid-19 severo, definido por los criterios siguientes: frecuencia respiratoria de 30 o más respiraciones por minuto; frecuencia cardíaca de 125 o más latidos por minuto; saturación de oxígeno al 93% o menos mientras el voluntario respiraba aire ambiente al nivel del mar o una proporción de la presión parcial de oxígeno con la fracción de oxígeno inspirado por debajo de 300 mm Hg; insuficiencia respiratoria; síndrome de dificultad respiratoria aguda; evidencia de shock (presión

sanguínea sistólica <90 mm Hg, presión arterial diastólica <60 mm Hg, o una necesidad de vasopresores); disfunción renal, hepática o neurológica aguda clínicamente significativa; admisión en una unidad de cuidados intensivos; o muerte. Se incluyeron como criterios secundarios adicionales la eficacia de la vacuna para prevenir el Covid-19 después de una sola dosis o la prevención de Covid-19 de acuerdo con una definición del caso secundario (CDC), y menos restrictiva: tener cualquier síntoma de Covid-19 y una prueba positiva de SARS-CoV-2 por RT-PCR (véase el cuadro S1 del anexo suplementario de Lindsey R Baden, Hana M El Sahly, Brandon Essink, Karen Kotloff, Sharon Frey, Rick Novak, David Diemert, Stephen A Spector, Nadine Rouphael, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med (30 diciembre 2020) DOI: 10.1056/NEJMoa2035389).

### **RESULTADOS MÁS RELEVANTES DEL ECA FASE III**

Entre el 27 de julio de 2020 y el 23 de octubre de 2020, un total de 30.420 voluntarios fueron sometidos al proceso de aleatorización, y los 15.210 voluntarios de cada grupo recibieron dos dosis de placebo o de mRNA-1273 (100µg). Más del 96% de los participantes recibieron la segunda dosis. Los motivos más comunes para no recibir la segunda dosis fueron la retirada del consentimiento (153 participantes) y la detección del SARS-CoV-2 mediante PCR antes de la administración de la segunda dosis el día 29 (114 participantes: 69 en el grupo de control y 45 en el grupo de mRNA-1273).

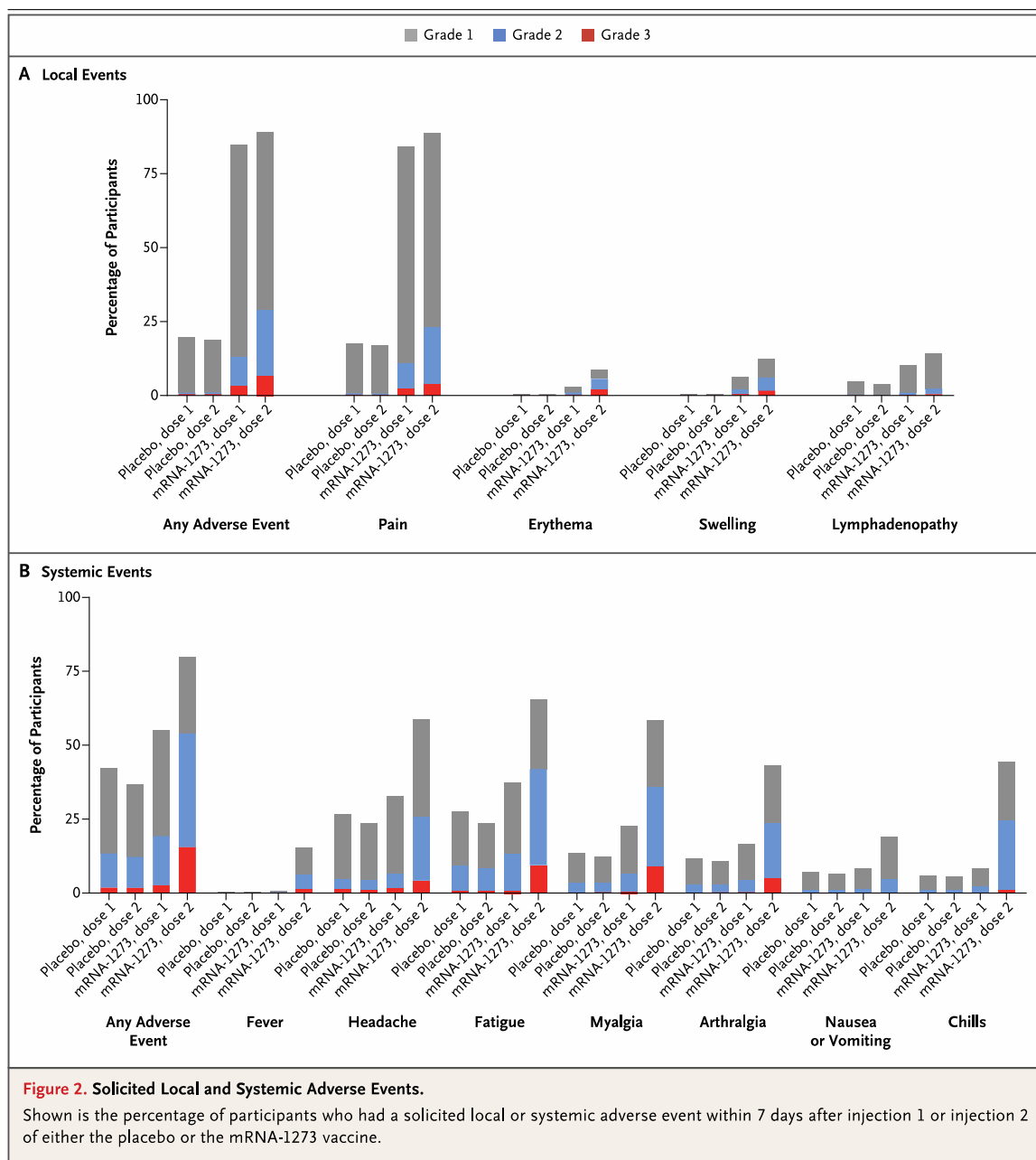
De los voluntarios que recibieron una primera inyección, se incluyeron en el análisis primario de eficacia a 14.073 de los que formaban parte del grupo de control y a 14.134 del grupo de mRNA-1273; 525 voluntarios del grupo de control y 416 en el grupo del mRNA-1273 fueron excluidos de la población por protocolo, incluidos los que no habían recibido la segunda dosis el día 29 fecha límite para registrar los datos clínicos. A 25 de Noviembre del 2020, los voluntarios tenían un período de seguimiento mediano de 64 días (rango, 0 a 97) después de la segunda dosis, y a su vez el 61% de los voluntarios dieron un seguimiento mayor a 56 días. Las características demográficas de referencia fueron equilibradas entre el grupo de control y el grupo de la vacuna mRNA-1273. La edad media de los voluntarios era de 51,4 años,

El 47,3% de los voluntarios eran mujeres, el 24,8% tenían 65 años o más, y el 16,7% eran menores de 65 años y tenían condiciones médicas predisponentes que los ponían en riesgo de desarrollar Covid-19 severo. Hubo indicios de la presencia del SARS-CoV-2 al inicio en 2,3% de los voluntarios del grupo de mRNA-1273 y un 2,2% en el grupo de control, detectado gracias a un ensayo serológico o por prueba RT-PCR.

### **DATOS DE SEGURIDAD**

Hubo una mayor incidencia de eventos adversos locales en la zona de inyección en el grupo que recibió mRNA-1273 que en el grupo de control tanto después de la primera (84.2%, vs. 19.8%) como de la segunda inyección (88.6%, vs. 18.8%).





En el grupo de mRNA-1273, los eventos en la zona inyectada fueron en su mayoría de grado 1 o 2 de severidad y duraron una media de 2,6 y 3,2 días después de la primera y segundas dosis, respectivamente.

El evento más común en la zona inyectada fue dolor después de la inyección (86.0%). Se observaron reacciones tardías en la zona inyectada (aquellos con inicio en o después del día 8) en 244 participantes (0,8%) después de la primera dosis y en 68 participantes (0,2%) después de la segunda dosis. Las reacciones observadas principalmente fueron eritema, induración y sensibilidad, y desaparecieron en los siguientes 4 o 5 días. Los eventos adversos sistémicos ocurrieron más a menudo en el grupo de mRNA-1273 que en el grupo de control, tanto después de la primera dosis (54,9%, vs. 42,2%) como de la segunda (79,4%, vs. 36,5%). La gravedad de



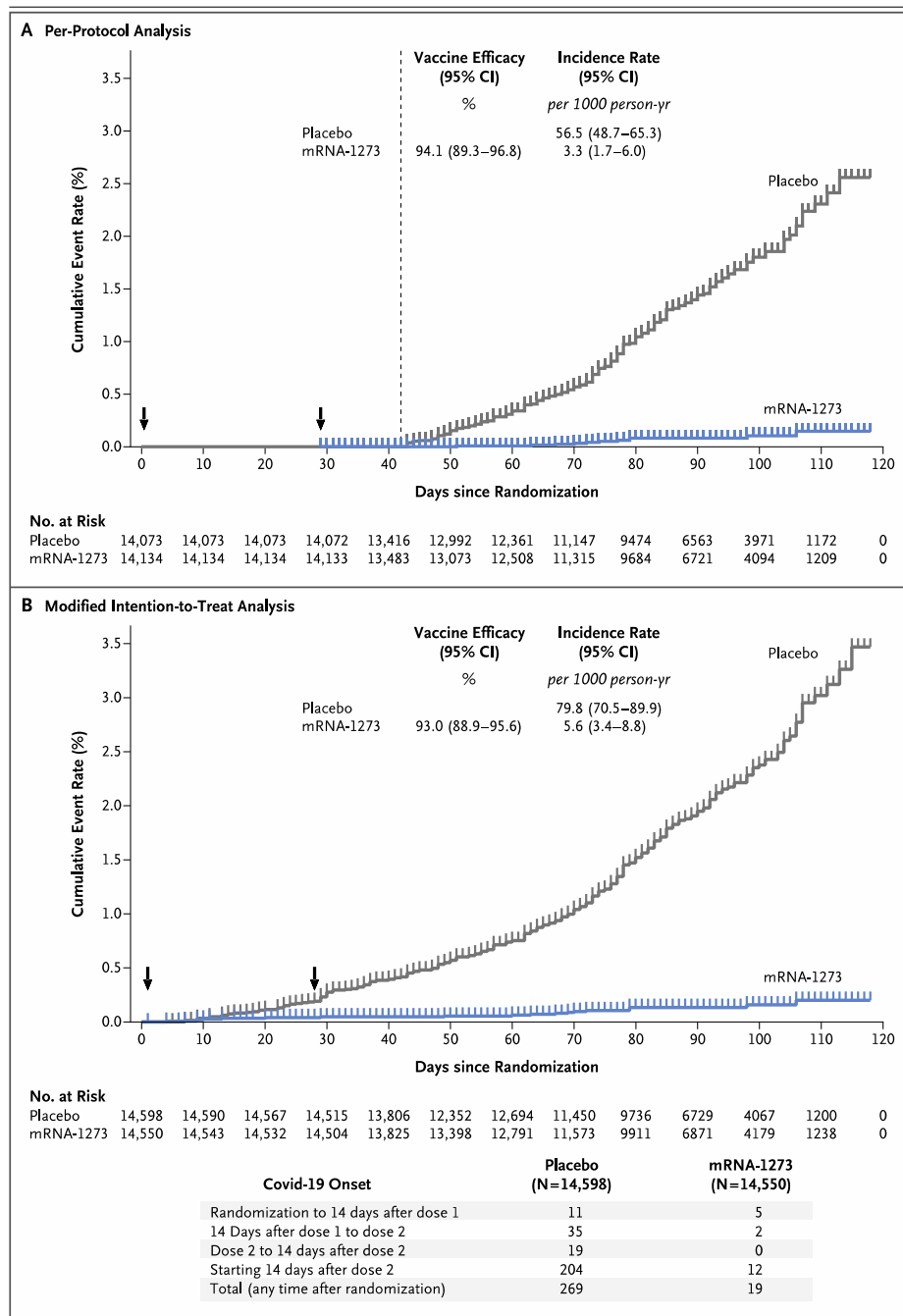
los eventos sistémicos no deseados aumentó después de recibir la segunda dosis en el grupo del mRNA-1273, con un incremento notable en los eventos de grado 2 (del 16,5% después de la primera dosis al 38,1% después de la segunda dosis) y los eventos de grado 3 (del 2,9% al 15,8%). Los eventos adversos sistémicos no deseados en el grupo de mRNA-1273 duraron una media de 2,6 días y 3,1 días después de la primera y segunda dosis, respectivamente. Tanto los eventos locales en la zona de inyección como los eventos adversos sistémicos fueron más comunes entre los voluntarios más jóvenes (18 a <65 años de edad) que entre los voluntarios de más avanzada edad ( $\geq 65$  años de la edad). Los eventos adversos locales fueron menos comunes en los participantes que dieron positivo en SARS CoV-2 al inicio del estudio que en los que tuvieron una prueba negativa al inicio. La frecuencia de los eventos adversos no deseados, los acontecimientos adversos graves no deseados y los acontecimientos adversos graves notificados durante los 28 días posteriores a la inyección fue en general similar entre los voluntarios de los dos grupos. Hubo 3 muertes en el grupo de control (una por perforación intraabdominal, una por paro cardiopulmonar y una por síndrome inflamatorio sistémico grave en un participante con leucemia linfocítica crónica y sarpullido difuso) y dos en el grupo que recibió la vacuna (uno de un paro cardiopulmonar y uno por suicidio). La frecuencia de los eventos adversos de grado 3 en el grupo de control (1,3%) fue similar a la del grupo de la vacuna (1,5%), así como las frecuencias de los eventos adversos que precisaron atención médica (9,7% vs. 9,0%) y los eventos adversos graves (0,6% en ambos grupos). Se notificó hipersensibilidad en el 1,5% y el 1,1% de los participantes en los grupos de la vacuna y control, respectivamente. Se notificaron casos de parálisis de Bell tanto el grupo vacunado (3 voluntarios [ $<0,1\%$ ]) y en el grupo de control (1 voluntario [ $<0,1\%$ ]) durante el período de observación del ensayo (más de 28 días después de la inyección). En general, el 0,5% de los participantes en el grupo de control y el 0,3% en el grupo de mRNA-1273 tuvieron eventos adversos que resultaron en que no recibieron la segunda dosis, y menos del 0,1% de los participantes en ambos grupos interrumpieron su participación en el ensayo debido a eventos adversos después de cualquiera de las 2 dosis.

No se hallaron indicios de enfermedades respiratorias relacionadas con las vacunas y se observaron menos casos de Covid-19 grave o cualquier Covid-19 entre los participantes que recibieron mRNA-1273 que entre los que recibieron el placebo. Los eventos adversos que el equipo del ensayo consideró que estaban relacionados con la vacuna o el placebo fueron reportados entre 4,5% de los participantes en el grupo de control y 8,2% en el grupo de mRNA-1273. Los eventos adversos más comunes relacionados directamente con el tratamiento (aquellos reportados en al menos el 1% de los participantes) en el grupo de control y en el grupo de mRNA-1273 fueron fatiga (1,2% y 1,5%) y dolor de cabeza (0,9% y 1,4%). En la población total, la incidencia de los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento fue más alta en el grupo de mRNA-1273 (71 participantes [0,5%]) que en el grupo de control (28 participantes [0,2%]). La incidencia relativa de estos eventos adversos según el grupo de la vacuna no se vio afectada por la edad.

## EFICACIA

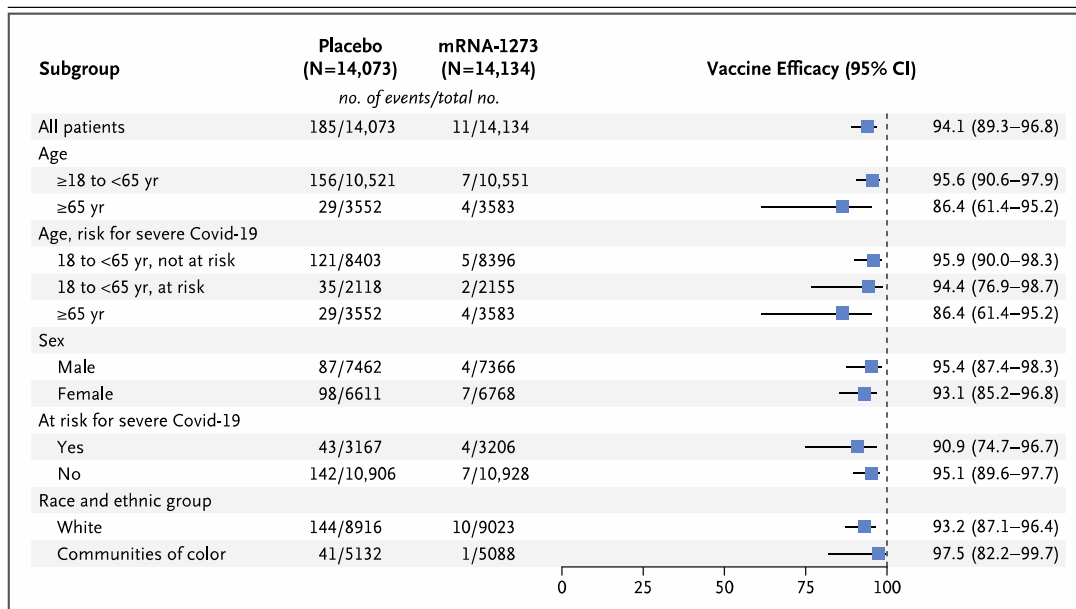
Después del primer día y hasta el 25 de noviembre de 2020, se identificaron un total de 269 casos de Covid-19, con una incidencia de 79,8 casos por cada 1000 años-persona (intervalo de confianza [IC] del 95%, 70,5 a 89,9) entre los participantes del grupo de control sin indicios de infección previa por SARS-CoV-2. Para el análisis primario, se diagnosticaron 196 casos de Covid-19: 11 casos en el grupo de la vacuna (3,3 por cada 1000 años-persona; IC del 95%, 1,7 a 6,0) y 185 casos en el grupo de control (56,5 por 1000 años-persona; IC del 95%, 48,7 a 65,3), lo

que indica una eficacia del 94,1% de la vacuna mRNA-1273 (IC del 95%, 89,3 a 96,8%; P<0,001) para la prevención de la infección sintomática por SARS-CoV-2 en comparación con el placebo.



Las conclusiones fueron similares en los análisis secundarios, incluyendo la evaluación que comenzó 14 días después de la primera dosis (225 casos con placebo, vs. 11 con mRNA-1273, lo que indica una eficacia de la vacuna del 95,2% [IC del 95%, 91,2 a 97,4]), y la evaluación incluyendo voluntarios que eran inmunes al SARS-CoV-2 al inicio del análisis por protocolo (187 casos con placebo, vs. 12 con mRNA-1273 ; un voluntario asignado para recibir mRNA-1273 recibió un placebo involuntariamente), indicando una eficacia de la vacuna del 93,6% [95% CI,

88,6 a 96.5]). Entre los días 1 y 42, se identificaron siete casos de Covid-19 en el grupo de mRNA-1273 en comparación con los 65 casos del grupo control.



**Figure 4. Vaccine Efficacy of mRNA-1273 to Prevent Covid-19 in Subgroups.**

The efficacy of the RNA-1273 vaccine in preventing Covid-19 in various subgroups in the per-protocol population was based on adjudicated assessments starting 14 days after the second injection. Vaccine efficacy, defined as 1 minus the hazard ratio (mRNA-1273 vs. placebo), and 95% confidence intervals were estimated with the use of a stratified Cox proportional hazards model, with Efron's method of tie handling and with the treatment group as a covariate, adjusting for stratification factor if applicable. Race and ethnic group categories shown are White (non-Hispanic) and communities of color (all others, including those whose race and ethnicity were both reported as unknown, were not reported, or were both missing at screening). Data for communities of color were pooled owing to limited numbers of participants in each racial or ethnic group, to ensure that the subpopulations would be large enough for meaningful analyses.

Con la ayuda de un criterio de evaluación secundario se evaluó la eficacia del mRNA-1273 para prevenir el Covid-19 severo. Treinta voluntarios tuvieron Covid-19 severo; los 30 formaban parte del grupo de control (lo que indica una eficacia de la vacuna del 100% [IC del 95%, no se pudo estimar en 1,0]), y una muerte entre estos participantes se atribuyó al Covid-19. La eficacia de la vacuna para prevenir el Covid-19 fue uniforme en todos los subconjuntos estratificados por las características demográficas iniciales: grupos de edad (18 a <65 años de edad y ≥65 años), presencia de riesgo de Covid-19 severo, sexo y raza y etnia (blancos no hispanos y comunidades de color). Entre los voluntarios que dieron positivo en SARS-CoV-2, certificado por pruebas serológicas o virológicas, realizadas al inicio (337 en el grupo de control y 343 en el grupo de mRNA-1273), se diagnosticó un caso de Covid-19 mediante pruebas de RT-PCR en un receptor de placebo y no se diagnosticaron casos en los receptores de mRNA-1273. Entre los participantes que dieron negativo en SARS-CoV-2 al inicio (por RT-PCR o prueba de anticuerpos), además de los casos sintomáticos de Covid-19, 39 (0,3%) en el grupo de control y 15 (0,1%) en el grupo de mRNA-1273 se retiró una muestra con hisopo nasofaríngeo que confirmó el positivo en SARS-CoV-2 por RT-PCR al momento de recibir la segunda dosis (hisopo de vigilancia) pero no mostraron indicios de síntomas de Covid-19.

## CONCLUSIONES

El ensayo COVE demuestra la eficacia a corto plazo de la vacuna mRNA-1273 en la prevención de la infección del SARS-CoV-2 sintomático en una población adulta diversa que participó en el ensayo. Cabe destacar que el ensayo fue diseñado para subsistir una tasa de ataque de infección del 0,75%, lo que habría requerido un período de seguimiento de 6 meses después de las dos dosis de la vacuna para acumular un total 151 casos entre los 30.000 voluntarios. Es importante destacar que todos los casos severos de Covid-19 se dieron en el grupo de control, lo que sugiere que es probable que mRNA-1273 tenga un efecto en la prevención de enfermedades graves, que es la principal causa del uso de la atención médica, las complicaciones y la muerte. La menor incidencia de casos de SARS-CoV-2 después de una sola dosis de mRNA-1273 es esperanzadora; sin embargo, el ensayo no se diseñó para evaluar la eficacia de una sola dosis, y es necesario llevar a cabo una evaluación más exhaustiva.

La eficacia de la vacuna del mRNA-1273 para prevenir la infección sintomática por el SARS-CoV-2 es mayor que la eficacia observada en las vacunas contra los virus respiratorios, como la vacuna inactivada contra la gripe sintomática, enfermedad confirmada virológicamente en adultos, para la cual los estudios han demostrado una eficacia conjunta del 59%. La aparente alta eficacia de mRNA-1273 se basa en datos a corto plazo, y la disminución de su eficacia a lo largo del tiempo ha sido demostrada por otras vacunas.

La eficacia de mRNA-1273 concuerda con los resultados de BNT162b2 la vacuna de ARNm recientemente aprobada. El ensayo COVE sigue en curso, y el seguimiento longitudinal permitirá evaluar los cambios de eficacia a lo largo del tiempo y en condiciones epidemiológicas distintas.

En general, las reacciones locales a la vacunación fueron leves; sin embargo, los efectos secundarios sistémicos moderados o severos, como la fatiga, la mialgia, la artralgia, y el dolor de cabeza, se observaron en alrededor del 50% de los participantes en el grupo del mRNA-1273 después de la segunda dosis. Estos efectos secundarios fueron transitorios, comenzando alrededor de 15 horas después de la vacunación y desapareciendo, en la mayoría de los voluntarios después de 2 días, sin secuelas. El grado de reactogenicidad después de una dosis de mRNA-1273 fue menor que el observado para el zóster y el adyuvante recombinante recientemente aprobado y después de la segunda dosis de mRNA-1273 fue similar a la de la vacuna del zóster. Las reacciones tardías en la zona inyectada, con inicio a los 8 días o más después de la inyección, fueron poco comunes. La incidencia general de los eventos adversos no deseados notificados hasta 28 días después de la vacunación y de los eventos adversos severos notificados a lo largo de todo el ensayo fue similar tanto en el mRNA-1273 como en el placebo. En ocasiones se observó un riesgo de hipersensibilidad aguda con las vacunas; sin embargo, en el ensayo COVE no se dio tal riesgo de forma manifiesta, aunque la capacidad de detectar eventos raros es limitada, dado el tamaño de muestra del ensayo. El hallazgo anecdótico de un ligero exceso de parálisis de Bell en este ensayo y en el ensayo de la vacuna BNT162b2 suscita cierta preocupación de que pueda ser más que un evento fortuito, y con lo cual será vigilado muy de cerca.

La vacuna mRNA-1273 no demostró a corto plazo un aumento de las enfermedades respiratorias después de la infección, una inquietud que surgió de los modelos animales utilizados en la evaluación de algunas vacunas contra el SARS y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS). Un sello distintivo de las enfermedades respiratorias es una respuesta inmune de Th2 y una infiltración pulmonar eosinofílica en el examen histopatológico. Cabe destacar que las pruebas preclínicas de las vacuna mRNA-1273 y otras vacunas contra el SARS-


CoV-2 en una evaluación clínica avanzada han mostrado una respuesta de Th1 y la ausencia de infiltraciones patológicas en los pulmones. Se desconoce si la vacunación con mRNA-1273 produce un aumento de la enfermedad por exposición al virus a largo plazo.

**Las principales limitaciones** de los datos son la corta duración del seguimiento en cuanto a seguridad y eficacia. El ensayo sigue en curso y se prevé un seguimiento de 2 años, con posibles cambios en el diseño del ensayo para permitir la retención de los participantes y la recopilación continua de datos. Otra limitación es la falta de una correlación en las políticas de protección, una herramienta esencial para futuros estudios puente. Hasta la fecha límite para registrar datos, se habían detectado 11 casos de Covid-19 en el grupo mRNA-1273, un hallazgo que limita nuestra capacidad para detectar una correlación en la protección. Según los casos se vayan acumulando y la inmunidad disminuye, puede ser posible determinar tal correlación. Además, aunque el ensayo demostró que mRNA-1273 reduce la incidencia de la infección sintomática por el SARS-CoV-2, los datos no fueron suficientes para evaluar la infección asintomática, aunque los resultados de un análisis exploratorio preliminar sugieren que se puede obtener un cierto nivel de protección después de la primera dosis. Se está evaluando la incidencia de las infecciones asintomáticas o subclínicas y diseminación viral después de la infección, para determinar si la vacunación afecta a la infecciosidad. Los datos a largo plazo del ensayo pueden permitir una evaluación más cuidadosa de la eficacia de la vacuna en estos grupos. Las mujeres embarazadas y los niños fueron excluidos de este ensayo, y se planea una evaluación adicional de la vacuna en estos grupos.



## Moderna COVID-19 Vaccine

Vaccine Preparation and Administration Summary



» **General Information**

Vaccine: COVID-19 vaccine (Moderna)

Multidose vial: 10 doses per vial

Dosage: 0.5 mL

Do NOT mix with a diluent.  
Discard vial when there is not enough vaccine to obtain a complete dose. Do NOT combine residual vaccine from multiple vials to obtain a dose.








» **Thawing Frozen Vaccine**

- » Vaccine may be thawed in the refrigerator or at room temperature.
- » Refrigerator: Between 2°C and 8°C (36°F and 46°F) for 2 hours and 30 minutes

» **Expiration Date**

To determine the expiration date, scan the QR code located on the vial or carton. The QR code will bring up a website; then choose the lookup option, enter the lot number, and the expiration date will be displayed.  
An alternate option is accessing the website directly: <http://www.modernatx.com/covid19vaccine-eus>.  
CDC's expiration date tracking tool (<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/pfizer/downloads/expiration-tracker.pdf>) can facilitate documenting expiration dates.

» **Prepare and Administer the Vaccine**

|   |   |
|---|---|
| <p>Assess recipient status:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Screen for contraindications and precautions.</li> <li>○ Review vaccination history.</li> </ul>                              |   |
| <p>Follow aseptic technique. Perform hand hygiene before vaccine preparation, between patients, when changing gloves (if worn), and any time hands become soiled.*</p>                                |  |
| <p>Unpunctured vials: Check the expiration date. Never use expired vaccine.<br/>Punctured vials: Check the beyond-use time. Never use vaccine after the beyond-use time.</p>                          |  |
| <p>With the vial upright, gently swirl the vaccine. <b>Do NOT shake.</b> If the vial is shaken, contact the manufacturer.<br/>Note: Gently swirl the vaccine before withdrawing subsequent doses.</p> |  |
| <p>Examine the vaccine. It should be white to off-white in color and may contain white particulate. Do not use if liquid contains other particulate matter or is discolored.</p>                      |  |
| <p>Using a new, sterile alcohol prep pad, cleanse the stopper of the multidose vaccine vial.</p>  |  |
| <p>Choose the correct equipment, including the correct needle size. Use a new, sterile needle and syringe for each injection.</p>   |  |

» **Age Indications**


18 years of age and older

» **Schedule**

2-dose series separated by 28 days  
A series started with COVID-19 vaccine (Moderna) should be completed with this product.







» **Administer**

Intramuscular (IM) injection in the deltoid muscle



» Room temperature: Between 15°C and 25°C (59°F and 77°F) for 1 hour

» Vials that have not been punctured may be kept between 8°C and 25°C (46°F and 77°F) for up to 12 hours.  
Do **NOT** refreeze thawed vaccine.

|  |  |
|--|--|
| <p>Withdraw 0.5 mL of vaccine into the syringe.†<br/>Ensure the prepared syringe is not cold to the touch.</p>   |  <p>0.5 ml</p> |
| <p>Note the date and time the vial was first punctured. Keep the vaccine between 2°C and 25°C (36°F and 77°F) for up to 6 hours. Discard any unused vaccine after 6 hours.</p>   |               |
| <p>Bring the dose of vaccine from the designated preparation area immediately to the patient treatment area for administration.</p>  |               |
| <p>Ensure staff has the correct PPE before administering vaccines and implement policies for the use of face coverings for vaccine recipients older than 2 years of age (if tolerated).</p>  |               |
| <p>Administer the vaccine immediately by intramuscular (IM) injection in the deltoid muscle.</p>   |               |
| <p>Observe recipients after vaccination for an immediate adverse reaction:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Persons with a history of anaphylaxis (due to any cause): 30 minutes</li> <li>○ All other persons: 15 minutes</li> </ul> |               |

\*Gloves are not required unless the person administering the vaccine is likely to come in contact with potentially infectious body fluids or has open lesions on the hands. If worn, perform hand hygiene and change gloves between patients.  
†Changing needles between drawing vaccine from a vial and injecting it into a recipient is not necessary unless the needle has been damaged or contaminated.

### CONCLUSIONES FINAL DEL ECA FASE III

La vacuna mRNA-1273 mostró una eficacia del 94,1% (IC del 95%, 89,3 a 96,8%; p<0,001) en la prevención de la enfermedad de Covid-19, incluyendo los casos graves. Aparte de las reacciones locales y sistémicas transitorias, ninguna preocupación de seguridad fue identificada. (Financiado por la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado y el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas; COVE: Coronavirus Efficacy and Safety Study ClinicalTrials.gov número, NCT04470427.)

### **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts Pc et al. An ARNm Vaccine against SARS-CoV-2 Preliminary report. N Engl J Med 2020 nov 12;383(20): 1920-31
2. Widge AT, Roupael NG, Jackson LA, et al. Durability of responses after sars-CoV-2 ARNm-1273 vaccination. N Engl J Med (3 diciembre 2020)  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2032195?articleTools=true>
3. <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/covid-vacunas-ARN-mRNA-1273-Moderna>
4. Lindsey R Baden, Hana M El Sahly, Brandon Essink, Karen Kotloff, Sharon Frey, Rick Novak, David Diemert, Stephen A Spector, Nadine Roupael, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med (30 diciembre 2020) DOI: 10.1056/NEJMoA2035389
5. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Moderna.html>

**Documento elaborado por:** el Comité de expertos Asesor en Vacunas de la Comunidad de Madrid (CAVCM)

### **Miembros del CAVCM:**

- **Araceli Arce Arnáez.** Subdirectora de Epidemiología
- **Pilar Arrazola Martínez.** Jefe de Sº de Medicina Preventiva. HU 12 Octubre
- **Soledad Cañellas Llabrés.** TSSP Sº Prevención de la Enfermedad. DGSP
- **Ángel Carrasco Sanz.** Pediatra CS Potosí. Miembro de la AEP
- **Joaquín Coloma Ortiz.** Técnico de apoyo del Sº Prevención de la Enfermedad. DGSP
- **Ángel Gil Miguel.** Catedrático de Medicina Preventiva - Universidad Rey Juan Carlos
- **Isabel Jimeno Sanz.** Médico de familia. CS Isla de Oza. Miembro de la SEMG
- **Mª Dolores Lasheras Carbajo.** Jefa de Sº Prevención de la Enfermedad. DGSP
- **María Ordobás Gavín.** Jefa de Sº Epidemiología. DGSP
- **Rosa Ramírez Fernández.** Subdirectora General de Promoción, Prevención y Educación para la Salud. DGSP
- **Esther Redondo Margüello.** Médico de familia. CVI – Ayto. de Madrid. Miembro de SEMERGEN
- **Jesús Ruiz Contreras.** Jefe de Sº de Pediatría. HU 12 Octubre
- **Amaya Sanchez Gomez.** TSSP Sº Prevención de la Enfermedad. DGSP
- **Carmen Solano Villarubia.** Enfermera CS Ensanche de Vallecas. DA Sureste
- **Virginia Tejedor Garcia.** Pediatra. Referente del Prog. de salud materno-infantil. Ayto Madrid
- **Margarita del Val Latorre.** Investigadora CSIC Inmunología Viral. Académica de la RANF

**Coordinadores:** Ángel Gil Miguel; Isabel Jimeno Sanz

**Fecha:** 11 enero de 2020