

Declaración conjunta de Moderna y Takeda acerca de los lotes de vacuna suspendidos en Japón

03/09/2021

En relación a la suspensión de uso de tres lotes de vacuna frente a la COVID-19 de Moderna en Japón tras haber sido notificado el hallazgo de varios viables contaminados con partículas extrañas (en uno de esos lotes, que no llegó a emplearse) y la declaración del fallecimiento de dos varones de 30 y 38 años acontecidos tras la administración de las segundas dosis de los preparados pertenecientes a otro de los tres lotes, el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar del país nipón (MHLW), Moderna, el fabricante de vacunas – ROVI Pharma Industrial Services, SA en España-, la organización europea de fabricación por contrato de Moderna y Takeda -el distribuidor autorizado de la vacuna en Japón- han llevado a cabo una investigación exhaustiva de las incidencias y puesta en marcha de las acciones correctivas que han quedado reflejadas en un documento fechado a 1 de septiembre.

Según el informe de análisis de causa raíz, realizado por ROVI, la causa más probable de las partículas identificadas en el citado lote (cuyos viales no se llegaron a emplear) está relacionada con la fricción entre dos piezas de metal instaladas en el módulo de taponado de la línea de producción por una incorrecta instalación de las mismas.

Por ello, ROVI ya ha implementado una serie de estrictas medidas de control de calidad adicionales para corregir y prevenir futuras incidencias similares, y Takeda, como titular de la autorización de comercialización, en coordinación con las autoridades sanitarias va a retirar los tres lotes

suspendidos.

Según el análisis independiente de Moderna, la partícula del lote 3004667 identificada es acero inoxidable de grado 316 (un acero inoxidable de alto grado comúnmente utilizado en la fabricación y en el procesamiento de alimentos), hallazgo que es consistente con la determinación de la causa raíz descrita por ROVI. Este compuesto no representa un riesgo para la seguridad del paciente y no afecta negativamente el perfil de riesgo-beneficio de la vacuna, si bien estas partículas metálicas, por su tamaño, pueden provocar una reacción local en el lugar de aplicación del preparado, a nivel intramuscular.

Respecto a las dos muertes acontecidas tras la administración de la vacuna, actualmente no existe evidencia de que estuvieran relacionadas de alguna forma con la administración de la misma, si bien continúan las investigaciones con el mayor sentido de urgencia, prioridad, transparencia e integridad al objeto de poder determinar si realmente pudieran estar relacionadas con la aplicación del preparado.

Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna conjugada meningocócica tetravalente en investigación administrada como dosis de refuerzo en

niños vacunados contra la enfermedad meningocócica 3 años antes cuando eran niños pequeños: un estudio fase III, abierto y multicéntrico

03/09/2021

Plazza F, Virta M, Paassilta M et al. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered as a booster dose in children vaccinated against meningococcal disease 3 years earlier as toddlers: a phase III, open-label, multi-center study. Hum Vacc Immunother published on line 04 June, 2021

Resultados de inmunogenicidad y seguridad del ensayo clínico fase III, abierto y multicéntrico de una vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico administrada a niños tres años más tarde de haber recibido una vacuna similar, entre los 12 y los 24 meses de edad.

Las vacunas del *priming* fueron Nimenrix o MenQuadfi. La inmunogenicidad se midió mediante la actividad bactericida sérica medida con complemento humano o de conejo en muestras recogidas el día de la vacunación o treinta días más tarde.

91 niños de 4-5 años recibieron la dosis de recuerdo y en ambos grupos los hSBA aumentaron, siendo superiores en aquellos con *priming* de MenQuadfi para el serogrupo C en el día 0 y en el día 30. Los resultados al medir con rSBA fueron similares. Casi todos los participantes alcanzaron títulos $\geq 1:8$ de hSBA, mayores o comparables a los observados tras la dosis de *priming*. Respecto a la seguridad, el *booster* con MedQuadfi fue bien tolerado y similar a lo observado con Nimenrix.

Los autores concluyen con que sus resultados sugieren que la vacuna en cuestión induce robustas respuestas anamnésicas en niños que recibieron una primera dosis de vacuna conjugada con toxoide tetánico, tetravalente, tres años atrás.

- Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna conjugada meningocócica tetravalente en investigación administrada como dosis de refuerzo en niños vacunados contra la enfermedad meningocócica 3 años antes cuando eran niños pequeños: un estudio fase III, abierto y multicéntrico

Revisión de estudios clínicos que comparan las respuestas inmunitarias frente al meningococo serogrupo C inducidas por MenACYW-TT y las vacunas monovalentes

03/09/2021

Serra L, Knuf M, Martinon-Torres F et al. Review of clinical studies comparing meningococcal serogroup C immune responses induced by MenACYW-TT and monovalent serogroup C vaccines. Hum Vacc Immunother 2021;17:2205-2215

Artículo que revisa los estudios clínicos clave que comparan la respuesta inmune de la vacuna conjugada antimeningocócica C con las inducidas por las vacunas tetravalentes ACYW.

El objetivo es si se puede sustituir la vacuna monovalente por

la tetravalente. Ocho estudios, ensayos clínicos fase II o fase III aleatorizados y controlados, cumplieron los criterios de inclusión, de los que uno era de lactantes, cuatro de niños de uno a dos años y tres de niños mayores y adolescentes. Respecto a las vacunas, las comparaciones se llevan a cabo entre MenC conjugada con TT o con CRM y para las tetravalentes, solo se evalúa MenACYW-TT. Utilizan la actividad bactericida sérica medida con complemento humano o con complemento de conejo para medir los títulos al mes de la vacunación:

- Lactantes: esquema de 2, 4 y 12 meses que reciben mono o tetra. Porcentaje con $rABS \geq 1:8$ para MenC oscilando de 98.7% y 100% para MenACYW y MenC-TT, respectivamente.
- 12-24 meses: comparativa de 1 dosis para ambas vacunas. $\geq 97.3\%$ tenían títulos $rABS \geq 1:8$ y el porcentaje fue mayor para MenACYW-TT.
- Niños y adolescentes: más del 98.6% tuvieron títulos $rABS \geq 1:8$ y todos los que recibieron la vacuna mono o tetra como *boostert* tuvieron títulos $rABS \geq 1:8$.

Las respuestas inmunes al polisacárido C inducidas por la vacuna MenACYW-TT son robustas y, en general, comparables o superiores a las obtenidas por las vacunas MenC.

- Revisión de estudios clínicos que comparan las respuestas inmunitarias frente al meningococo serogrupo C inducidas por MenACYW-TT y las vacunas monovalentes

Inmunogenicidad a largo plazo

frente al sarampión tras la recepción de la vacuna o tras la infección natural: un estudio de cohortes retrospectivo en Italia

03/09/2021

Bianchi F, Mascipinto S, Stefanizzi P et al. Long-term immunogenicity after measles vaccine vs wild infection: an Italian retrospective cohort study. Hum Vacc Immunother 2021;17:2078-2084

Estudio retrospectivo de cohortes que tiene como objetivo evaluar la proporción de individuos seroprottegidos en dos poblaciones, los que recibieron dos dosis de vacuna triple vírica y aquellos con una historia de infección por sarampión. Adicionalmente se evalúa la media geométrica de los títulos de anticuerpos en ambos.

El estudio se llevó a cabo en Apulia (Italia) donde la cobertura de vacunación es del 91%. Incluyó 611 estudiantes de medicina y residentes, 201 en los infectados y 410 en los vacunados. Los primeros contrajeron el sarampión a los 6.6 ± 3.3 años y los vacunados recibieron la primera dosis a los 17 ± 3 meses y la segunda a los 10.9 ± 3.6 años.

El 15% de todos los tests séricos carecían de títulos protectores de IgG. Hubo diferencias en la proporción de participantes sin anticuerpos y en las GMT's en el reclutamiento, más en los vacunados y con mayores títulos en los que padecieron la enfermedad. Siete de los doce de este último grupo no seroprottegidos que recibieron dos dosis de vacuna seroconvirtieron, mientras que de 54 de los seronegativos postvacunales que recibieron un *booster* (tercera

dosis), 42 seroconvirtieron.

Los autores consideran que una importante proporción de vacunados carecen de títulos protectores de IgG en los años posteriores a la vacunación y es mucho menor (hasta 3-4 veces) en los que padecieron la enfermedad. Los resultados debieran ser considerados en las fases de la pre-eliminación del sarampión, dado el resurgimiento de la enfermedad en individuos vacunados años atrás, especialmente si no se someten a *boosters* naturales periódicos.

- [Inmunogenicidad a largo plazo frente al sarampión tras la recepción de la vacuna o tras la infección natural: un estudio de cohortes retrospectivo en Italia](#)
-

Evaluación prevacunal (Comirnaty) de pacientes con importante trasfondo alérgico

03/09/2021

En la revista [JAMA Network Open](#) investigadores israelíes evalúan la vacunación de 429 personas con importante trasfondo alérgico con Comirnaty, de las que el 71% eran mujeres y la edad media era de 52 años. Definieron los pertenecientes al grupo “altamente alérgico” a aquellos con historia de trastornos de mastocitos, alergias múltiples a fármacos, alergias múltiples y aquellos con historia de anafilaxia a fármacos o medicinas. Los de “bajo riesgo” se vacunaron en su lugar habitual con un periodo de observación postvacunal de treinta minutos e incluyeron a las urticarias crónicas y aquellos con sensibilidad a alimentos, venenos y a neuroalérgenos.

Tras la primera dosis en los de alto riesgo, el 97.9% no tuvo ningún episodio alérgico inmediato, el 1.4% desarrolló respuestas alérgicas menores y el 0.7% presentó una reacción anafiláctica. Tras la segunda dosis, el 98.2% no tuvo ninguna reacción y en el 1.8% presentaron reacciones alérgicas menores.

Los autores concluyen que los altamente alérgicos pueden vacunarse con Comirnaty utilizando un algoritmo que incluya remisión a un centro de referencia, un cuestionario de evaluación de riesgos, un espacio para poder vacunar bajo supervisión médica y una supervisión durante dos horas.

Consideraciones provisionales ECDC sobre la tercera dosis de la vacuna

03/09/2021

Con fecha 1 de septiembre, el Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC) ha publicado un [documento](#) en el que trata de proporcionar una serie de consideraciones relativas a la administración de terceras dosis de vacuna frente a la COVID-19 a las autoridades sanitarias de los países que conforman la Unión Europea/Espacio Económico Europeo. En él, se resumen brevemente la evidencia más reciente sobre la efectividad de las vacunas en la prevención de la infección sintomática y asintomática originadas por las variantes circulantes, sobre la duración de la inmunidad y sobre las políticas de vacunación que se están implementando en cada uno de los países en lo relativo a este asunto.

Como mensajes y elementos clave enfatiza en los siguientes:

- Los programas de vacunación frente a la COVID-19 deben continuar considerando como prioritaria la administración del régimen de vacunación recomendado a todas las personas elegibles.
- Las dosis de refuerzo en personas que respondieron adecuadamente a las series primarias de vacunación no son comparables a las dosis adicionales que pueden precisar aquellas personas con un sistema inmunitario debilitado que puede condicionar una respuesta subóptima al esquema de vacunación habitual. Es necesario matizar que las dosis de refuerzo se emplean para restaurar la protección después de que ésta haya disminuido en las personas que han completado una serie primaria de vacunación. Por otra parte, pueden administrarse dosis adicionales como parte de una serie de vacunación primaria a personas con sistemas inmunitarios gravemente debilitados, ya que es posible que tras la misma no se alcance un adecuado nivel de protección.
- Al evaluar la necesidad de posibles dosis de refuerzo desde la perspectiva de la salud pública, es importante tener en cuenta el objetivo principal de la estrategia de vacunación sigue siendo el de evitar los casos graves de COVID-19. La eficacia/efectividad de la vacuna en la prevención de la enfermedad grave debe elegirse preferiblemente como el resultado primario de interés para evaluar si existe una clara necesidad de aplicar una dosis de refuerzo en determinados grupos de población.
- La evidencia disponible en el momento actual con respecto a la efectividad de la vacuna y la duración de la protección conferida muestra que todas las vacunas autorizadas en la UE/EEE son altamente protectoras para evitar la hospitalización, enfermedad grave y muerte

relacionada con la COVID-19, por lo que no hay urgencia en la necesidad de considerar la administración de dosis de refuerzo a la población general correctamente inmunizada.

- La opción de administrar una dosis de vacuna adicional a las personas inmunosuprimidas debe considerarse como una extensión de la serie de vacunación primaria y no como un refuerzo. Asimismo, se podría considerar la posibilidad de proporcionar una dosis adicional como medida de precaución a las personas mayores y frágiles, en particular a las que residen en entornos cerrados o están institucionalizadas.
- Debe considerarse la vacunación completa de todos los convivientes y contactos estrechos de las personas inmunodeprimidas y altamente vulnerables, incluida la de los profesionales que proporcionan cuidados o atención sanitaria.
- La monitorización de la efectividad vacunal debe continuar para perfilar mejor la posibilidad de infecciones "*breakthrough*", particularmente entre las personas institucionalizadas y los grupos de personas más vulnerables de padecer COVID-19 grave. En caso de objetivarse una disminución sustancial en la efectividad en éstos, se deberán adoptar las decisiones oportunas en consecuencia.
- El distanciamiento físico, el empleo de mascarillas y la higiene de manos y respiratoria continúan siendo medidas fundamentales para reducir el riesgo de transmisión de SARS-CoV- 2, por lo que éstas siempre deben complementar la vacunación.
- Son necesarios datos más sólidos para implementar futuras políticas de administración de dosis de refuerzo. Las lagunas de conocimiento están particularmente relacionadas con: la correlación

adecuada de protección a considerar para los diferentes grupos de población, el tiempo que debe transcurrir desde la serie de vacunación primaria hasta la administración de la dosis de refuerzo, la duración de la inmunidad en los diferentes grupos de edad y riesgo en función de las vacunas empleadas, su intervalo de aplicación, las variantes y la administración de un esquema de vacunación homólogo/heterólogo.

- Los beneficios y riesgos de las dosis de refuerzo deben describirse y compararse claramente. Los beneficios pueden incluir una mayor protección frente a la COVID-19 grave, leve o moderada, frente a la COVID prolongada, la infección por el SARS-CoV-2 y/o la transmisión del mismo. Los riesgos incluyen posibles problemas de seguridad y las implicaciones para la salud pública que pueden comportar, por ejemplo, el impacto en la confianza y aceptación de las vacunas o la disponibilidad global de las mismas.
- La comunicación sobre las posibles dosis adicionales debe considerarse cuidadosamente y proporcionarse de forma transparente, proactiva y clara para evitar afectar la confianza en la vacunación.
- En el contexto actual, muchos países luchan todavía por recibir y administrar suficientes dosis de vacuna a sus poblaciones, por lo que se debe prestar especial atención a este hecho, ya que podría empeorar aún más esta delicada situación si se opta por aplicar dosis de refuerzo de forma generalizada en los países de la UE/EEE.