Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Datos de Calidad y Eficacia de la vacuna Moderna (mRNA 1273, Spikevax)

Q.F. José Crisóstomo Landeros MSc. Biopharmaceuticals
Evaluador Sección Registro Productos Biológicos
Subdpto. Autorizaciones y Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos
Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

02-02-2022

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

CARACTERÍSTICAS Y DATOS DE LA VACUNA DEL LABORATORIO MODERNA

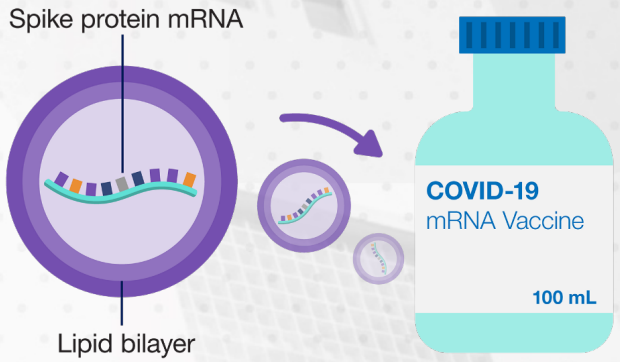
Uso: Personas de 12 años y más.
Administración esquema primario: 2 dosis (0,5 mL) intramuscular en el músculo deltoides.
Administración refuerzo: 1 dosis de (0,25 mL)
Fabricantes API:

- Lonza AG., Suiza.
- Lonza Biologics, Inc., USA
- Moderna, Norwood, USA

Fabricantes PT:

- Rovi Pharma Industrial Services, España.
- Eurofins BioPharma, Irlanda.
- Samsung Biologics.
- Baxter Pharmaceutical Solutions, USA.
- Catalent Indiana, LLC., USA.

Autorizada: Con registro sanitario, en Canadá, Suiza y Estados Unidos (31/01/2022), además de contar con autorización de emergencia en más de 50 países, entre estos Argentina, Colombia, México, Paraguay, Reino Unido y también la Unión Europea.



INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

COMPOSICIÓN DE LA VACUNA

Componente	Función
CX-024414	Principio Activo*
SM-102	Componente lipídico
Colesterol	Componente lipídico
DSPC	Componente lipídico
PEG2000-DMG	Componente lipídico
Tris	Buffer formulación
Tris-HCL	Buffer formulación
Ácido Acético Glacial	Buffer LNP
Acetato de Sodio	Buffer LNP
Sacarosa	Crioprotector
Agua para inyectables	Solvente

Principio activo*: ARN mensajero (ARNm). Las células receptoras reciben la instrucción del ARNm de sintetizar la proteína del antígeno S del SARS-CoV-2, permitiendo que el cuerpo genere una respuesta inmune y retenga esa información en las células de memoria inmunológica..
Material de envase: Vial con un volumen de llenado de 6,3 mL, que contiene un volumen suficiente para la extracción de 10 dosis de 0,5 mL.
* La vacuna no contiene adyuvantes, preservativos, materiales de origen animal, o tejido fetal.
* En su evaluación la OMS consideró que el fabricante proporcionó la información suficiente para que esta vacuna sea considerada un producto de calidad

CONDICIONES DE ESTABILIDAD Y VIDA ÚTIL

Temperatura de almacenamiento y vida útil:

- Almacenada a -20°C ± 5°C, se asegura una vida útil de 7 meses
- Almacenada entre 2 – 8°C, se asegura una vida útil de 1 mes.
- Almacenada entre 23 – 27°C, se asegura una vida útil de 12 horas.

*El vial debe ser protegido de la luz.
*Una vez descongelada no se puede volver a congelara
*Como la vacuna viene en un vial multidosis (10 dosis de 0,5 mL cada una), una vez abierto el vial, este debe ser mantenido entre 2-8°C, o a temperatura ambiente por no más de 6 horas, las dosis que superen este tiempo deben ser descartadas

ESTUDIOS CLÍNICOS Y EXPERIENCIA DEL LABORATORIO MODERNA

Moderna tiene una basta experiencia en el uso de plataformas basadas en mRNA para la creación de diversos tipos de medicamentos, incluidas las vacunas, es así como se desarrolló el producto mRNA-1273, una vacuna de mRNA encapsulado en nanopartículas lipídicas (LNP), las cuales aumentan la eficacia de la entrega del mRNA y la tolerabilidad de la vacuna.

Este mRNA es luego entregado al interior de las células, primariamente a las células presentadoras de antígenos, una vez dentro de la célula el mRNA utiliza la maquinaria traslacional para producir la proteína spike, la cual será reconocida por el sistema inmune.

ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS VACUNA MODERNA

Study Number	Test system	Dose mRNA-1273	Method of administration; immunization schedule	Study
MOD-3937	BALB/C mice F only	1 or 10 µg	Intramuscular; prime/boost (2-week interval)	Vaccination and protein re-stimulation in young BALB/c mice with enhanced respiratory disease endpoint monitoring; challenged with SARS-CoV-2 10 µg (+ alum)
MOD-3938/ MOD-3940	BALB/C mice F only	0.0025 through 20 µg	Intramuscular; prime/boost (3-week interval)	Evaluation of immunogenicity and determination of titres dynamic range of mRNA-1273
VRC01	BALB/cJ, C57BL/6J, and B6C3F1/J mice	0.01, 0.1, 1 or 10 µg	Intramuscular; prime only prime/boost (3-week interval) prime/boost (4-week interval)	Immunogenicity and protection from SARS-CoV-2 (0.01, 0.1, or 1 µg (+ SAS-adjuvant) challenge of mice immunized with mRNA-1273
VRC02	BALB/c mice, >12 months age	0.1 or 1 µg	Intramuscular; prime/boost (3-week interval)	Efficacy of mRNA-1273 and enhanced disease in aged BALB/c mice – challenged with SARS-CoV-2 0.1 µg (+ alum)
UTMB01	Syrian golden hamster M and F	1, 5, or 25 µg	Intramuscular; prime/boost (3-week interval)	Evaluation of immunogenicity and efficacy of mRNA-1273 in the Syrian golden hamster model
VRC04	Rhesus macaques	10 or 100 µg	Intramuscular; prime/boost (4-week interval)	Immunogenicity and protective efficacy of mRNA-1273 in rhesus macaques
VRC07	Rhesus macaques	2.5, 30, or 100 µg	Intramuscular; prime/boost (4-week interval)	Evaluation of immunogenicity and efficacy from expanded dose range of mRNA-1273 in rhesus macaques

- Se evaluó la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna en ratas jóvenes y envejecidas, hámsteres y macacos Rhesus. Los resultados mostraron que el producto mRNA-1273 fue bien tolerado, inmunogénico, y entregó protección contra el SARS-CoV-2.
- Se comprobó que dos dosis eran necesarias para generar una inmunidad duradera.
- En todos los modelos animales la administración de la vacuna protegió contra el SARS-CoV-2.
- Se sometieron 2 estudios de toxicología: Dosis repetida y Genotoxicidad, los resultados para ambos estudios se consideraron satisfactorios.

ESTUDIOS CLÍNICOS VACUNA MODERNA

Table 1: Ongoing Clinical Studies of mRNA-1273

Study Number	Study Design	Age Groups (years) / Dose (Planned Participants)	Vaccine Dose and Schedule
Study 301	Phase 3, randomized, stratified, observer-blind, placebo-controlled	**Age Groups:** 18+ (n=30000) **Dose Groups:** Placebo (n=15000) mRNA-1273 100 µg (n=15000) **Stratification:** Age and, if they are < 65 years of age, based on the presence or absence of risk factors for severe illness from COVID-19 based on CDC recommendation as of Mar 2020	100 µg mRNA-1273 or placebo 2 IM injections, 28 days apart
Study 201	Phase 2a, randomized, observer-blind, and placebo-controlled	**Age Groups:** **Cohort 1:** ≥ 18 to < 55 (n=300) **Cohort 2:** ≥ 55 (n=300) **Dose Groups:** Placebo (n=200) mRNA-1273 50 µg (n=200) mRNA-1273 100 µg (n=200)	50 or 100 µg mRNA-1273 or placebo 2 IM injections, 28 days apart
Study 101	Phase 1, open-label, dose ranging	**Age Groups:** 18 to 55 (n=75) 56 to 70 (n=40) ≥ 71 (n=40) **mRNA-1273 Dose Groups:** 10 µg (n=15)[a] 25 µg (n=35) 50 µg (n=35) 100 µg (n=35) 250 µg (n=35)[b]	10, 25, 50, 100, or 250 µg mRNA-1273 2 IM injections, 28 days apart

Abbreviations: IM = intramuscular.

[a] In Study 101, Cohort 13 (10 µg, 18–55 years, n=15) was not enrolled.

[b] In Study 101, dosing at the 250 µg level was discontinued after Cohort 3 (18–55 years, n=15) and prior to enrollment in Cohorts 6 (56–70 years, n=10) and 9 (≥ 71 years, n=10).

Recommendation for an EUL of COVID-19 Vaccine Moderna submitted by Moderna Biotech, Spain.

RESUMEN RESULTADOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia contra COVID-19: Los resultados primarios del estudio P301 demostró la eficacia de la vacuna contra COVID-19 en adultos ≥18 años, incluidos adultos mayores de 65 años fue de 94,1% (IC95% 89,3 – 96,8) después de los 14 días de la segunda dosis. En una análisis posterior interino la eficacia fue de 94,5%. Lo que confirmó los resultados obtenidos en el análisis primario.

Table 11: Primary Efficacy Analysis of Study 301 (Starting 14 Days After Second Injection; Per-Protocol Set)

	11 Nov 2020 Dataset[a]		25 Nov 2020 Dataset[b]	
	mRNA-1273 (N=13934)	Placebo (N=13883)	mRNA-1273 (N=14134)	Placebo (N=14073)
Number of participants with COVID-19, n (%)	5 (< 0.1)	90 (0.6)	11 (< 0.1)	185 (1.3)
Vaccine efficacy based on hazard ratio (95% CI)[c]	94.5% (86.5%, 97.8%)		94.1% (89.3%, 96.8%)	
P value[d]	<0.0001		< 0.0001	
Person-years[e]	2716.9	2697.5	3304.9	3273.7
Incidence rate per 1,000 person-years (95% CI)[f]	1.84 (0.60, 4.30)	33.365 (26.83, 41.01)	3.33 (1.66, 5.96)	56.51 (48.66, 65.27)
Vaccine efficacy based on incidence rate (95% CI)[g]	0.945 (0.87, 0.98)		0.941 (0.89, 0.97)	

[a] Interim efficacy analysis.
[b] Primary efficacy analysis.
[c] Vaccine efficacy is defined as 1 – hazard ratio (mRNA-1273 vs. placebo), and 95% CI was estimated using a stratified Cox proportional hazard model with Efron's method of tie handling and with the treatment group as a covariate, adjusting for stratification factor.
[d] One-sided p-value from stratified Cox proportional hazard model to test the null hypothesis VE ≤ 0.3.
[e] Person-years is defined as the total years from randomization date to the date of COVID-19, last date of study participation, or efficacy data cutoff date, whichever is earlier.
[f] Incidence rate is defined as the number of participants with an event divided by the number of participants at risk and adjusted by person-years (total time at risk) in each treatment group. The 95% CI was calculated using the exact method (Poisson distribution) and adjusted by person-years.
[g] Vaccine efficacy is defined as 1 – ratio of incidence rate (mRNA-1273 vs placebo). The 95% CI of the ratio was calculated using the exact method conditional upon the total number of cases, adjusting for person-years.

Source: mRNA-1273-P301 Table 14.2.2.1.1.1.1 (11 Nov 2020) and Table 14.2.2.1.1.1.1 (25 Nov 2020).

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DATOS EFICACIA VACUNA MODERNA EN SUBGRUPOS

Table 13: Subgroup Analyses, by Race, of VE of mRNA-1273 to Prevent COVID-19 in Study 301 (Per-Protocol Set; 25 Nov 2020 Dataset)

	# Events/N		Vaccine Efficacy (95% CI)
	mRNA-1273	Placebo	
Overall	11/14,134	185/14073	94.1% (89.3, 96.8)
White	11/11,253	166/11,174	93.5% (88.0, 96.5)
Black or African American	0/1,385	6/1,349	100%
Asian	0/620	5/689	100%
American Indian or Alaskan Native	0/108	1/111	100%
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0/35	0/31	100%
Other	0/299	2/295	100%
Multiple	0/295	3/307	100%
Not Reported	0/86	1/64	100%
Unknown	0/53	1/53	100%

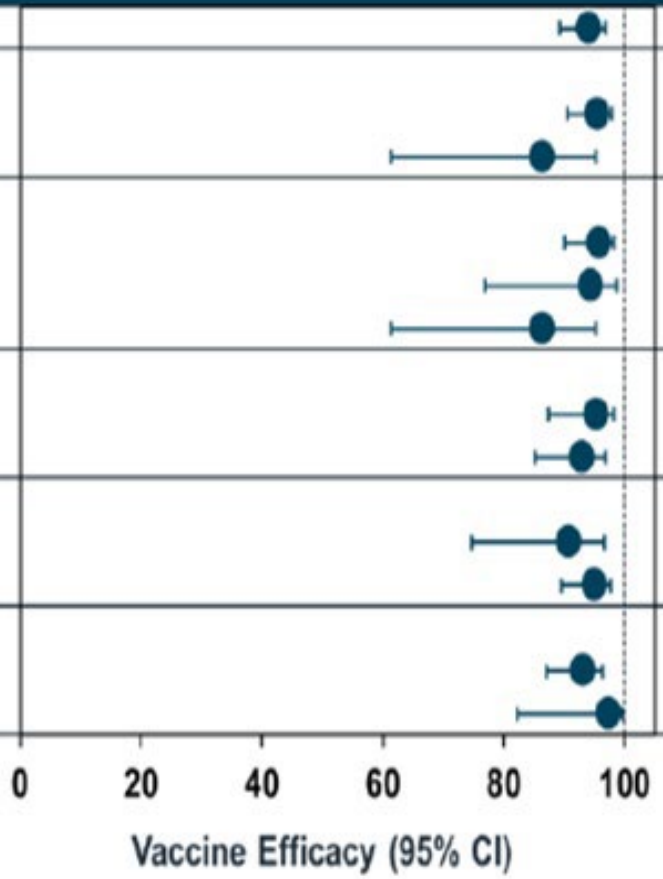
Source: mRNA-1273-P301 Table 14.2.2.1.1.6.5.1 (25 Nov 2020).

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DATOS EFICACIA VACUNA MODERNA EN SUBGRUPOS

Figure 3: Forest Plot of Subgroup Analyses of VE of mRNA-1273 to Prevent COVID-19 in Study 301 (Per-Protocol Set; 25 Nov 2020 Dataset[a])

Subgroup	# Events / N mRNA-1273 N=14,134	# Events / N Placebo N=14,073	Vaccine Efficacy (95% CI)
Overall	11 / 14,134	185 / 14,073	94.1% (89.3%, 96.8%)
Age (years)			
18 to < 65	7 / 10,551	156 / 10,521	95.6% (90.6%, 97.9%)
≥ 65	4 / 3,583	29 / 3,552	86.4% (61.4%, 95.2%)
Age and risk			
18 and < 65 and not at risk	5 / 8,396	121 / 8,403	95.9% (90.0%, 98.3%)
18 and < 65 and at risk	2 / 2,155	35 / 2,118	94.4% (76.9%, 98.7%)
≥ 65	4 / 3,583	29 / 3,552	86.4% (61.4%, 95.2%)
Sex			
Male	4 / 7,366	87 / 7,462	95.4% (87.4%, 98.3%)
Female	7 / 6,768	98 / 6,611	93.1% (85.2%, 96.8%)
At risk for severe			
Yes	4 / 3,206	43 / 3,167	90.9% (74.7%, 96.7%)
No	7 / 10,928	142 / 10,906	95.1% (89.6%, 97.7%)
Race and Ethnicity			
White	10 / 9,023	144 / 8,916	93.2% (87.1%, 96.4%)
Communities of Color	1 / 5,088	41 / 5,132	97.5% (82.2%, 99.7%)

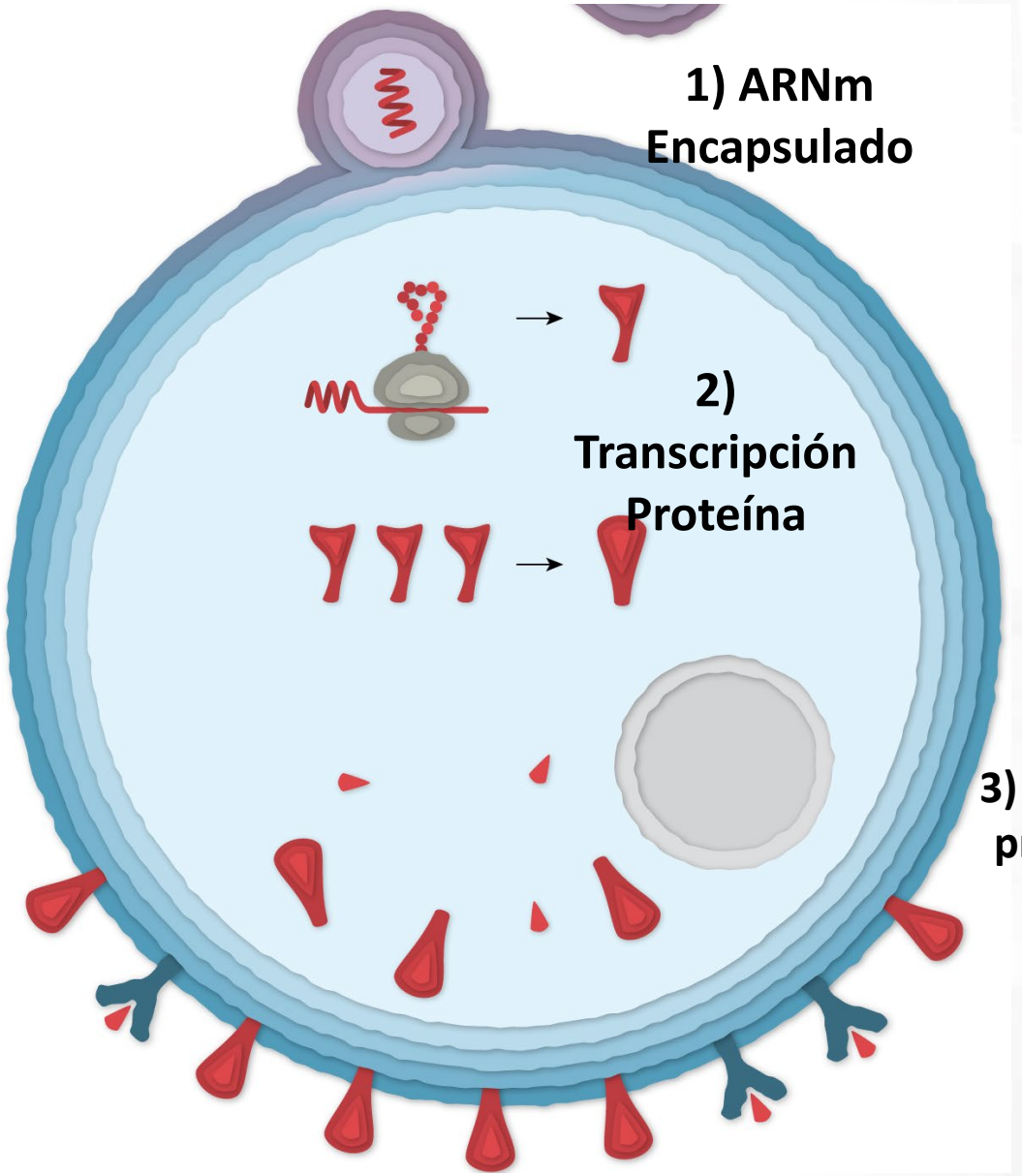


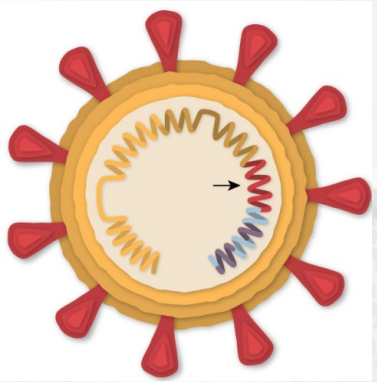
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

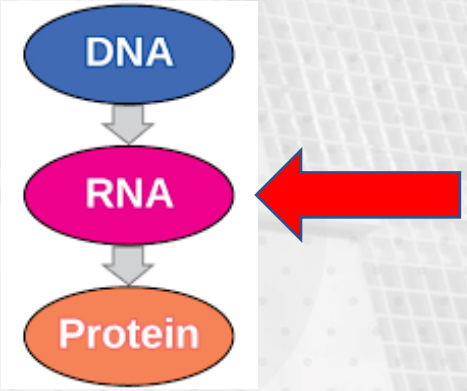
NEUTRALIZACIÓN EN CONTRA DE VARIANTES DE PREOCUPACIÓN

- No existió un impacto significativo en la neutralización de la variante B.1.1.7 (Alfa).
- Se observó una disminución de la neutralización contra la variante B.1.35 (Beta). Pero aún así la protección sería superior al 90%.
- Un estudio realizado arrojó una eficacia del 86,7% contra la variante Delta.
- Aún no existen estudios concluyentes sobre la eficacia de esta vacuna en contra de la variante Ómicron, pero se cree sería similar al de la vacuna Pfizer. Un estudio preliminar, mostró que los anticuerpos fueron alrededor de 50 veces menos efectivos para neutralizar esta variante, y que con una dosis de refuerzo los anticuerpos se incrementaban alrededor de 37 veces (*https://s29.q4cdn.com/745959723/files/doc_news/Moderna-Announces-Preliminary-Booster-Data-and-Updates-Strategy-to-Address-Omicron-Variant-2021.pdf*).
- Otro análisis de 200.000 casos mostró que la eficacia de 3 dosis de esta vacuna generaba una eficacia de alrededor del 88% contra la hospitalización.
- El laboratorio Moderna ya comenzó los estudios clínicos incluyendo una dosis de refuerzo específica contra esta variante.

MECANISMO DE ACCIÓN







3) Presentación de la proteína Spike para reconocimiento sistema inmune

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

GRACIAS