

Lima, abril de 2022

SERIE NOTA TECNICA COVID-19 N° 24-2022

Dosis de refuerzo con la Vacuna mRNA-1273

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 24-2022: Dosis de refuerzo con la Vacuna mRNA-1273

POBLACIÓN: Población general e Inmunocomprometidos

INTERVENCIÓN: Dosis de refuerzo con la vacuna mRNA-1273 desarrollada por Moderna

PROPÓSITO: Prevención de COVID-19

FECHA: 22 de abril de 2022

ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de diferentes niveles de dosis de refuerzo con mRNA-1273.

ANÁLISIS

MÉTODOS

1. Formulación de las preguntas PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad de diferentes niveles de dosis de refuerzo de la vacuna mRNA-1273 contra SARS-CoV-2?

Población	Población general Personas con una condición de inmunosupresión
Intervención	Refuerzo con mRNA-1273 (Tercera o cuarta dosis) a diferentes niveles: <ul style="list-style-type: none">▪ 100 µg (0.5 ml)▪ 50 µg (0.25 ml)
Comparación	<ul style="list-style-type: none">▪ Placebo de la dosis de refuerzo / No administrarlo▪ Comparación entre diferentes niveles de dosis
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">▪ Infección por SARS-CoV-2 (infección sintomática o asintomática)▪ COVID-19 (Infección sintomática)▪ COVID-19 severo o crítico▪ Mortalidad▪ Reacciones adversas locales y sistémicas (reactogenicidad)▪ Eventos adversos serios

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos que comparen diferentes niveles de dosis de refuerzo para mRNA-1273 o, en su ausencia, reporten resultados para sólo un nivel de dosis. De no reportarse eficacia, se considerará resultados para inmunogenicidad.
- Estudios de cohorte que comparen diferentes niveles de dosis de refuerzo para mRNA-1273. De no reportarse efectividad, se considerará resultados para inmunogenicidad.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas, estudios transversales, series o reportes de casos
- 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 efectuó una búsqueda en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos y en MEDLINE a través de Pubmed, con fecha 21 de abril de 2022

Para recuperar ensayos clínicos aleatorizados que no hubieran sido incluidos se revisaron los estudios incluidos en la Revisión sistemática del Consorcio COVID-NMA(2) disponible en <https://covid-nma.com/> actualizada al 20 de abril de 2022.

Se realizó además una búsqueda en las páginas web oficiales de agencias reguladoras de Medicamentos como la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada de forma individual por todos los autores.

RESULTADOS

1. Información disponible a partir de agencias reguladoras de medicamentos

Tabla N° 1. Esquemas autorizados por Agencias reguladoras de medicamentos

Agencia	País	Grupos etáreo / Población	Esquema primario autorizado para mRNA-1273	Dosis de refuerzo autorizada (3° dosis)	Dosis de refuerzo autorizada (4ta dosis)	Fecha de la ficha técnica revisada
FDA	Estados Unidos	≥ 18 años	2 dosis de 100 µg (0.5ml) Intervalo de 1 mes de diferencia.	50 µg Al menos 5 meses después de la 2da dosis de la serie primaria.	Sólo en ≥ 50 años 50 µg Al menos 5 meses después de la 1ra dosis de refuerzo	29 de marzo 2022
		≥ 18 años inmunocomprometidos	2 dosis de 100 µg Intervalo de 1 mes de diferencia.	100 µg Al menos 1 mes después de la 2da dosis	50 µg Por lo menos 4 meses después de la 1ra dosis de refuerzo	
EMA	Unión Europea	6 a 11 años	2 dosis de 50 µg Intervalo de 1 mes de diferencia.	NA	NA	25 de marzo de 2022
		12 años – 17 años	2 dosis de 100 µg Intervalo de 28 días de diferencia	NA	NA	
		≥ 18 años	2 dosis de 100 µg Intervalo de 28 días de diferencia	50 µg Al menos 3 meses después de la 2da dosis	NA	
		≥ 6 años Inmunocomprometidos	De acuerdo a la edad de la vacuna primaria.	6 a 11 años: 50 µg ≥ 12 años: 100 µg Al menos 28 días después de la 2da dosis de la serie primaria	NA	
MHRA	Reino Unido	6 a 11 años	2 dosis de 50 µg Intervalo de 28 días de diferencia	NA	NA	14 abril 2022

Agencia	País	Grupos etáreo / Población	Esquema primario autorizado para mRNA-1273	Dosis de refuerzo autorizada (3° dosis)	Dosis de refuerzo autorizada (4ta dosis)	Fecha de la ficha técnica revisada
		12 a 17 años	2 dosis de 100 µg Intervalo de 28 días de diferencia	NA	NA	
		≥ 18 años	2 dosis de 100 µg Intervalo de 28 días de diferencia	50 µg Al menos 6 meses después de la 2da dosis	NA	
		≥ 6 años Inmunocomprometidos	De acuerdo a la edad de la vacuna primaria.	6 a 11 años: 50 µg ≥ 12 años: 100 µg Al menos 28 días después de la 2da dosis de la serie primaria	NA	

NA: No aplica

2. Estudios identificados

2.1. Ensayos clínicos

No se identificaron ensayos clínicos que compararan diferentes niveles de dosis de refuerzo (50 ug vs 100 ug) para mRNA-1273.

4 ensayos clínicos reportaron resultados para desenlaces de inmunogenicidad y seguridad para una 3° dosis de mRNA-1273, dos de ellos emplearon dosis de 100ug. Uno de los ensayos clínicos incluyó a pacientes inmunocomprometidos (Tabla 2)

2.2. Estudios observacionales

Se identificó un único estudio tipo cohorte prospectiva realizado en Tailandia, que evaluó la respuesta inmune humoral y celular así como la reactogenicidad en adultos que recibieron una dosis de refuerzo con mRNA-1273 a niveles de 50 µg (n=51) y 100 µg (n=58).

No se reportaron resultados de efectividad comparando estas dosis. (Tabla 3)

Tabla N°2. Ensayos clínicos donde se evalúan dosis de refuerzo con mRNA-1273

Autor y año	Diseño / Lugar	Población	Variantes	Esquema primario	Dosis de refuerzo	Desenlaces reportados	Resultados principales
Chu 2022(1)	EC no aleatorizado etiqueta abierta Fase 2 NCT04405076 Estados Unidos	N=344 Población general, adultos - Edad, promedio(rango): 52 años (18-87 años)	Delta	mRNA-1273 2 dosis de 50 µg (n=173) ó 2 dosis de 100 µg (n=171)	3° dosis: 50 µg 6-8 meses luego de la 2° dosis	<p>Inmunogenicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Títulos de AC neutralizantes (28d) - Sero-respuesta (28d) <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones adversas locales y sistémicas (Hasta 7d) - Eventos adversos serios (EAS): Hasta 28d 	<p>3° dosis vs esquema primario</p> <p>Inmunogenicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los títulos de AC neutralizantes frente a Delta a los 28d del refuerzo fueron 2.1 (IC 95%: 1.8-2.4) veces más altos que aquellos observados luego de 28d post 2° dosis - La tasa de serorespuesta (incremento 4 veces del basal) a los 28d fue del 100% comparado con 98.3% luego del esquema primario <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - La frecuencia de reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas fue similar a lo observado con el esquema primario. - No se reportaron EAS.
Poh 2022(2) (pre-print)	ECA NCT05142319 Singapur	N=100 Población general e inmunocomprometidos Adultos - ≥60 años: 47% - % personas con condición inmunosupresora: ND	Omicron	BNT162b22 2 dosis de 30 µg	<p>3° dosis: mRNA-1273 50 µg (n=49)</p> <p>3° dosis BNT162b2 30 µg (n=51)</p> <p>6-9 meses luego de la 2° dosis</p>	<p>Inmunogenicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Actividad neutralizante (28d): capacidad de inhibición frente a Omicron <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones adversas locales y sistémicas (hasta 7 d) - EAS (hasta 28d) 	<p>Refuerzo con mRNA-1273 vs BNT162b2</p> <p>Inmunogenicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> - La capacidad de inhibición frente a Omicron a los 28 días del refuerzo fue del 84% (mRNA-1273) vs 83% (BNT162b2). En adultos ≥60 años, las diferencias fueron estadísticamente significativas (84% vs 73%), a favor de mRNA-1273 <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - La frecuencia de reacciones adversas locales y sistémicas fue similar para el refuerzo con mRNA-1273 y BNT162b2 - La reacción adversa local más frecuente fue dolor en el lugar de la inyección: 87% (mRNA-1273) y 89% (BNT162b2) - La reacción adversa sistémica más frecuente fue fatiga: 67% (mRNA-1273) y 70% (BNT162b2), seguido de mialgias: 56% (mRNA-1273) y 61% (BNT162b2). - En adultos ≥60 años, la frecuencia de fiebre y debilidad fue mayor con el refuerzo de mRNA-1273 (35%) vs BNT162b2 (5%) - No se reportaron EAS

Autor y año	Diseño / Lugar	Población	Variantes	Esquema primario	Dosis de refuerzo	Desenlaces reportados	Resultados principales
Munro(3) 2021	ECA Fase II EudraCT 2021-002175-19 Reino Unido	N=3498 Población general, adultos	-	2 dosis de AZD1222 2 dosis de BNT162b2	7 vacunas para 3° dosis: mRNA127 100 µg (n=223) AZD1222, NovaVax, BNT162b2, Valneva, Ad26.COV2.S, CureVac y control (anti- meningocócica) 10 a 12 semanas después de la 2° dosis	Immunogenicidad (1 mes del refuerzo): - Actividad neutralizante - Inmunidad celular Seguridad - Reacciones adversas locales y sistémicas	- Todas las vacunas aumentaron la capacidad neutralizante y de anticuerpos después del esquema primario con ChAd/ChAd y todas excepto la vacuna VLA después de BNT/BNT, - Todas las vacunas del estudio, excepto ChAd, VLA y la mitad de VLA, administradas como 3° dosis, indujeron significativamente respuestas celulares - Los participantes vacunados con BNT/BNT informaron reacciones locales y sistémicas más frecuentes después de recibir mRNA-1273, CVn, ChAd y Ad26 como 3° dosis, en comparación con otras vacunas y el control. - Entre todas las vacunas de ARNm, m1273 fue la más reactogénica - Entre todas las vacunas de ARNm, m1273 fue la más reactogénica
Hall 2021(4)	ECA NCT04885907 Canadá	N=120 Adultos Inmunocomprometidos: receptores de trasplante de órgano sólido con tratamiento inmunosupresor - Edad. Mediana: 67 años (RIC: 63-71) - Tiempo desde el trasplante, mediana (RIC): 3 años (2-6)	ND	mRNA-1273 2 dosis	3° dosis: mRNA- 1273 (100 µg) (n=60) 3° dosis: Placebo (n=60) 2 meses luego de la 2° dosis	Immunogenicidad (1 mes del refuerzo): - Actividad neutralizante - Inmunidad celular Seguridad - Reacciones adversas locales y sistémicas	Refuerzo con mRNA-1273 vs placebo Immunogenicidad - El porcentaje de neutralización fue del 71% para mRNA-1273 vs 13% para placebo - Seropositivos para Ac neutralizantes: 60% vs 25%: 2.4 veces mayor con el refuerzo que con placebo. - La mediana de los recuentos de células T específicas frente a SARS-CoV-2 fue mayor con mRNA-1273 que con placebo (432 vs 67 células por 10° células T CD4+; (IC 95% de la diferencia: 46 a 986). Hubo una respuesta mínima de células T CD8+ polifuncionales en ambos grupos. Seguridad - La frecuencia de reacciones adversas locales y sistémicas fue mayor para el refuerzo con mRNA-1273 que con placebo y la intensidad fue leve a moderada. - Más frecuentes (>20%): Dolor: 77% vs 12%; Fatiga: 50% vs 29%; mialgias: 30% vs 20%; escalofríos: 23% vs 10%

Tabla N°4 . Estudios observacionales para diferentes niveles de dosis de refuerzo con mRNA-1273

Autor y año	Diseño / Lugar	Población	Variantes	Esquema primario	Dosis de refuerzo	Desenlaces reportados	Resultados principales para mRNA-1273
Kanokudom 2022(5) (pre-print)	Cohorte prospectiva Tailandia	N=222 Población general, adultos - Edad, promedio para el grupo mRNA-1273: 39 y 37 años	Delta Omicron	CoronaVac 2 dosis	3° dosis: mRNA-1273 (n=109) - 50 µg (n=51) - 100 µg (n=58) 3° dosis BNT162b2 (n=113) - 15 µg (n=59) - 30 µg (n=54) 6 meses luego del esquema primario	<p>Immunogenicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Actividad neutralizante frente a Omicron (28d) - Inmunidad celular (28d) <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacciones adversas locales y sistémicas (Hasta 7d luego del refuerzo) 	<p>Inmunogenicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> - La capacidad de inhibición contra Omicron a los 28 días del refuerzo fue del 61% (50 µg) y del 77% (100 µg) - No hubieron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 niveles de dosis respecto a la media geométrica de títulos de Ac neutralizantes frente a Omicron - No hubieron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 niveles de dosis respecto a recuentos de células TCD8+, TCD4+ <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - La frecuencia de artralgia y escalofríos fue mayor con 100 µg que con 50 µg (% diferencia: 19% y 32% respectivamente) - No se reportaron eventos adversos de intensidad severa

CONCLUSIONES

- El objetivo de este informe fue sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de diferentes niveles de dosis de refuerzo con mRNA-1273
- Se identificó un único estudio observacional realizado en población adulta de Tailandia, que compara 2 niveles de dosis para el refuerzo (3° dosis) con la vacuna de Moderna, administrada a los 6 meses luego de un esquema primario de 2 dosis con CoronaVac
- No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis respecto a la actividad neutralizante frente a Omicron o los niveles de células T inducidos por el refuerzo, medido a los 28 días después.
- La dosis de refuerzo de 100 ug fue más reactogénica en comparación a 50 ug: diferencia del 19% y 32% respecto a la frecuencia de artralgias y escalofríos. Ninguna reacción adversa fue de intensidad severa. El seguimiento fue hasta de 7 días luego del refuerzo.
- Se identificaron 4 ensayos clínicos, 2 de ellos evaluaron la respuesta inmune y seguridad de la dosis de 50 ug y 2 para la dosis de 100 ug (uno de ellos en receptores de trasplantes de órganos sólidos).
- En los estudios donde se empleó la dosis de 50 ug, se reportó una frecuencia de reacciones adversas locales y sistémicas similar al esquema primario (2 dosis).
- En los estudios donde se empleó la dosis de 100 ug, la reactogenicidad fue mayor en comparación a otras vacunas o frente al placebo
- Los ensayos clínicos no reportaron eventos adversos serios para la dosis de refuerzo durante el seguimiento.

REFERENCIAS

1. Chu L, Vrbicky K, Montefiori D, Huang W, Nestorova B, Chang Y, et al. Immune response to SARS-CoV-2 after a booster of mRNA-1273: an open-label phase 2 trial. *Nat Med.* el 3 de marzo de 2022;
2. Xuan Ying Poh, Chee Wah Tan, I. Russel Lee, Jean-Marc Chavatte, Siew-Wai Fong, Tessa Prince, et al. Antibody Response of Heterologous vs Homologous mRNA Vaccine Boosters Against the SARS-CoV-2 Omicron Variant: Interim Results from the PRIBIVAC Study, A Randomized Clinical Trial. SSRN [Internet]. 2022; Disponible en: <http://www.epistemonikos.org/documents/675777fbfacb52ed8f83e4d6cc0f7e91d012dcf7>
3. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Lond Engl.* el 18 de diciembre de 2021;398(10318):2258–76.
4. Hall VG, Ferreira VH, Ku T, Ierullo M, Majchrzak-Kita B, Chaparro C, et al. Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients. *N Engl J Med.* el 23 de septiembre de 2021;385(13):1244–6.
5. Kanokudom S, Assawakosri S, Suntronwong N, Auphimai C, Nilyanimit P, Vichaiwattana P, et al. Safety and Immunogenicity of the Third Booster Dose with Inactivated, Viral Vector, and mRNA COVID-19 Vaccines in Fully Immunized Healthy Adults with Inactivated Vaccine. *Vaccines* [Internet]. enero de 2022 [citado el 23 de marzo de 2022];10(1):86. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-393X/10/1/86>

Autores

Fabiola Huaroto Ramírez¹
Diana Gonzales Zurita¹
Daniel Rojas Bolívar¹
Lucía Villar¹

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.
Los autores declaran que no tienen 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.

ANEXOS

Anexo 1: Estrategias de búsquedas

Búsqueda de ensayos clínicos para mRNA-1273

Plataforma L·OVE de la Fundación Epistemonikos

Fecha de búsqueda: 21 de abril 2022

Búsqueda	Resultado
By PICO / Prevention or treatment/ Vaccination / SARS-CoV-2 vaccines / Nucleic acid vaccines / RNA vaccines / Moderna vaccine	841
Filtros: Primary studies / RCT / Reporting data	26

Búsqueda de estudios para dosis de refuerzo de mRNA-1273

Plataforma L·OVE de la Fundación Epistemonikos

Fecha de búsqueda: 21 de abril 2022

Términos	Resultado
(mRNA-1273 OR Moderna) AND (booster or boost* OR "Third dose" OR "three doses" or "3 doses" OR "3rd dose" OR "fourth dose" OR "four doses" or "4 doses" OR "4th dose" OR "Half dose")	308
Filtros: Primary studies / Reporting data / Type of publication: Journal, Unpublished, Pre-print Publication year: 2021 to Present	210

MEDLINE / Pubmed

Fecha de búsqueda: 21 de abril 2022

Nº	Términos	Resultado
1	((2019-nCoV Vaccine mRNA-1273[MeSH Terms]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract])) OR (Moderna[Title/Abstract])	1399
2	("Immunization, Secondary"[MeSH Terms]) OR (("prime-boost vaccination"[Title/Abstract]) OR ("booster"[Title/Abstract]))	19,092
3	(((((("Three Doses"[Title/Abstract]) OR ("third dose"[Title/Abstract])) OR ("third-dose"[Title/Abstract])) OR ("third COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])) OR ("3rd dose"[Title/Abstract])) OR ("3 doses"[Title/Abstract])) OR ("three-dose"[Title/Abstract]))	16,802
4	(((((("Four Doses"[Title/Abstract]) OR ("fourth dose"[Title/Abstract])) OR ("fourth-dose"[Title/Abstract])) OR ("fourth COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])) OR ("4th dose"[Title/Abstract])) OR ("second booster"[Title/Abstract])) OR ("4 doses"[Title/Abstract])) OR ("four-dose"[Title/Abstract]))	5,835
5	((("half doses"[Title/Abstract]) OR ("half dose"[Title/Abstract])) OR ("fractional doses"[Title/Abstract]))	1571
6 (1 and 2)	((2019-nCoV Vaccine mRNA-1273[MeSH Terms]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract])) OR (Moderna[Title/Abstract]) AND (("Immunization, Secondary"[MeSH Terms]) OR (("prime-boost vaccination"[Title/Abstract]) OR ("booster"[Title/Abstract]))	146
7 (1 and 3)	((2019-nCoV Vaccine mRNA-1273[MeSH Terms]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract])) OR (Moderna[Title/Abstract]) AND ((((((("Three Doses"[Title/Abstract]) OR ("third dose"[Title/Abstract])) OR ("third-dose"[Title/Abstract])) OR ("third COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])) OR ("3rd	48

Nº	Términos	Resultado
	dose"[Title/Abstract])) OR ("3 doses"[Title/Abstract])) OR ("three-dose"[Title/Abstract]))	
8 (1 and 4)	((((2019-nCoV Vaccine mRNA-1273[MeSH Terms]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract])) OR (Moderna[Title/Abstract])) AND (((((((("Four Doses"[Title/Abstract]) OR ("fourth dose"[Title/Abstract])) OR ("fourth-dose"[Title/Abstract])) OR ("fourth COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])) OR ("4th dose"[Title/Abstract])) OR ("second booster"[Title/Abstract])) OR ("4 doses"[Title/Abstract])) OR ("four-dose"[Title/Abstract]))	1
9 (1 and 5)	((((2019-nCoV Vaccine mRNA-1273[MeSH Terms]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract])) OR (Moderna[Title/Abstract])) AND (((("half doses"[Title/Abstract]) OR ("half dose"[Title/Abstract])) OR ("fractional doses"[Title/Abstract]))	2
10 (6 or 7 or 8 or 9)	((((((2019-nCoV Vaccine mRNA-1273[MeSH Terms]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract])) OR (Moderna[Title/Abstract])) AND (("Immunization, Secondary"[MeSH Terms]) OR (("prime-boost vaccination"[Title/Abstract]) OR ("booster"[Title/Abstract])))) OR (((2019-nCoV Vaccine mRNA-1273[MeSH Terms]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract])) OR (Moderna[Title/Abstract])) AND (((((((("Three Doses"[Title/Abstract]) OR ("third dose"[Title/Abstract])) OR ("third-dose"[Title/Abstract])) OR ("third COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])) OR ("3rd dose"[Title/Abstract])) OR ("3 doses"[Title/Abstract])) OR ("three-dose"[Title/Abstract])))) OR (((2019-nCoV Vaccine mRNA-1273[MeSH Terms]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract])) OR (Moderna[Title/Abstract])) AND (((((((("Four Doses"[Title/Abstract]) OR ("fourth dose"[Title/Abstract])) OR ("fourth-dose"[Title/Abstract])) OR ("fourth COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])) OR ("4th dose"[Title/Abstract])) OR ("second booster"[Title/Abstract])) OR ("4 doses"[Title/Abstract])) OR ("four-dose"[Title/Abstract])))) OR (((2019-nCoV Vaccine mRNA-1273[MeSH Terms]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract])) OR (Moderna[Title/Abstract])) AND (((("half doses"[Title/Abstract]) OR ("half dose"[Title/Abstract])) OR ("fractional doses"[Title/Abstract]))	176