

SINOPSIS

Número/ID del protocolo	ARCT-2303-01
Identificadores del registro del ensayo clínico	- ClinicalTrials.gov: NCT06279871 - Registro de Investigación Sanitaria de Filipinas: PHRR240326-006779
Producto en investigación	Vacuna ARCT-2303 contra la COVID-19
Vacunas coadministradas	- Flucelvax tetravalente® (vacuna contra la influenza, antígeno de superficie, inactivada, preparada en cultivos celulares) - Fluad tetravalente® (vacuna contra la influenza, antígeno de superficie, inactivada, con adyuvante)
Indicación estudiada	Prevención de la COVID-19
Fase y diseño	Fase III; ciego para el observador
Período de ejecución	Primer participante inscrito en el estudio: 27 de marzo de 2024 Punto de bloqueo de la base de datos para el primer análisis final: 29 de agosto de 2024 (Día 57) Punto de bloqueo de la base de datos para el segundo análisis final: 23 de diciembre de 2024 (Día 181)
Fecha de la versión	10 de abril de 2025 (Versión 1.0)
Número IND/CTA/IDE	- EE. UU. IND 27040; Australia CT-2023-CTN-05561-1 - Honduras ARSA-0124-EC-0002; Filipinas 2023-CT0814 - Costa Rica CEC-UCIMED 667-01-2024; CEC-UCIMED 663-01-2024
Firmante por parte del patrocinador	Igor Smolenov, Director de Desarrollo Arcturus Therapeutics, Inc 10628 Science Center Dr #250 San Diego, CA 92121
Patrocinador	Arcturus Therapeutics, Inc. 10628 Science Center Dr #250, San Diego, CA 92121
Declaración de cumplimiento	Este estudio se llevó a cabo de conformidad con el protocolo aprobado del estudio clínico, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) descritas en la norma E6(R2) del ICH y todos los requisitos reglamentarios locales y nacionales aplicables. Todos los documentos esenciales definidos en la sección 8 de la norma E6(R2) del ICH se archivaron de conformidad con las BPC.

Declaración de confidencialidad

Este documento contiene información confidencial y privada (incluida la información comercial confidencial de conformidad con 21CFR§20.61) y es una comunicación confidencial de Arcturus Therapeutics, Inc. y/o sus filiales. El destinatario acepta que ningún concepto o información contenidos en este documento podrán ser publicados o divulgados sin la aprobación por escrito del patrocinador. Este documento puede divulgarse a las Juntas de revisión institucional, comités de ética o representantes debidamente autorizados de las autoridades reguladoras, según proceda, con la condición de que sea confidencial.

PLAN DE INVESTIGACIÓN

Se trató de un estudio de fase III, multicéntrico, con tratamiento ciego para el observador, aleatorizado y controlado para evaluar la inmunogenicidad, la reactogenicidad y la seguridad de la vacuna en investigación contra la COVID-19, (ARCT-2303); administrada de manera simultánea con vacunas tetravalentes contra la influenza o de forma independiente en adultos que recibieron previamente una serie de vacunación primaria y al menos una dosis de refuerzo de las vacunas con ARNm contra la COVID-19 autorizadas en los EE. UU.

Diseño del estudio

El estudio se planificó para inscribir a 1680 participantes que habían recibido al menos 3 dosis (una serie primaria de 2 dosis y al menos una dosis de refuerzo) de las vacunas de ARNm contra la COVID-19 autorizadas en los EE. UU., con la última dosis de refuerzo de ARNm (cepa original o bivalente) ≥ 5 meses antes de la inscripción. Los participantes se debían distribuir del siguiente modo:

Cohorte A (participantes de 18 a 64 años; N=1200)

Los individuos de la cohorte A se asignarían de forma aleatoria a uno de los tres brazos del estudio:

- Grupo 1a (ARCT-2303/Flucelvax tetravalente, N=400): una dosis de ARCT-2303 y una dosis de Flucelvax tetravalente (brazos opuestos) el día 1, y una dosis de placebo el día 29.
- Grupo 2a (ARCT-2303, N=400): una dosis de ARCT-2303 y una dosis de placebo (brazos opuestos) el día 1, y una dosis de Flucelvax tetravalente el día 29.
- Grupo 3a (Flucelvax tetravalente, N=400): una dosis de Flucelvax tetravalente y una dosis de placebo (brazos opuestos) el día 1, y una dosis de ARCT-2303 el día 29.

Cohorte B (participantes ≥ 65 años; N=480)

Los individuos de la cohorte B se asignarían de forma aleatoria a uno de los tres brazos del estudio:

- Grupo 1b (ARCT-2303/Fluad tetravalente, N=160): una dosis de ARCT-2303 y una dosis de Fluad tetravalente (brazos opuestos) el día 1, y una dosis de placebo el día 29.
- Grupo 2b (ARCT-2303, N=160): una dosis de ARCT-2303 y una dosis de placebo (brazos opuestos) el día 1, y una dosis de Fluad tetravalente el día 29.
- Grupo 3b (Fluad tetravalente, N=160): una dosis de Fluad tetravalente y una dosis de placebo (brazos opuestos) el día 1, y una dosis de ARCT-2303 el día 29.

Subconjunto de participantes del estudio ARCT-154-J01 (≥ 18 años; N=385)

Además, se planificó un brazo de comparación utilizando todas las muestras de suero disponibles de los participantes del estudio ARCT-154-J01, que recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna experimental ARCT-154 de acuerdo con el protocolo (conjunto según el protocolo -1 [PPS-1], es decir, proporcionaron muestras de sangre antes y después de la vacunación y no tenían evidencia de infección por SARS-CoV-2 ni desviaciones importantes del protocolo).

Determinación de la elegibilidad

Criterios de inclusión

Los participantes eran elegibles para su inclusión en el estudio solo si aplicaban todos los siguientes criterios :

1. Hombres, mujeres o transexuales adultos ≥ 18 años de edad
2. Sanos o con afecciones médicas estables preexistentes
3. Con consentimiento informado libre y documentado antes de cualquier procedimiento del estudio
4. Previamente vacunados con las siguientes vacunas contra la COVID-19:
 - Personas que recibieron al menos 3 dosis (una serie primaria de 2 dosis y al menos una dosis de refuerzo) de las vacunas con ARNm contra la COVID-19 autorizadas en los EE. UU.
 - La última dosis de refuerzo debía ser la vacuna con ARNm contra la COVID-19 (cepa original o bivalente) autorizada en los EE. UU., administrada ≥ 5 meses antes del reclutamiento.
 - Vacunación contra la COVID-19 documentada
5. Aceptar cumplir todas las visitas y procedimientos del estudio
6. Personas en edad fértil dispuestas a cumplir los requisitos anticonceptivos del protocolo y la normativa local.

Métodos estadísticos previstos

Los análisis estadísticos para los objetivos coprimarios de inmunogenicidad (1, 2, 3 y 4) se debían ejecutar y analizar en 2 pasos.

- Paso (1): Análisis de los objetivos coprimarios (1) y (2) en el día 29:
 - Superioridad de la subvariante Ómicron XBB.1.5 (cociente de GMT)
 - Ausencia de inferioridad para la subvariante Ómicron XBB.1.5 (diferencia de SCR)

El criterio de éxito del estudio es la demostración de los objetivos coprimarios (1) y (2). Si se cumplen los objetivos coprimarios (1) y (2) (cociente de GMT y diferencia de SCR), los análisis pasarán al segundo paso.

- Paso (2): Análisis de los objetivos coprimarios (3) y (4) en el día 29:
 - Ausencia de inferioridad de la respuesta inmunitaria tras la administración simultánea e independiente de ARCT-2303 y Flucelvax tetravalente.

El criterio de éxito para la parte de la administración simultánea del estudio es la demostración de los objetivos coprimarios (3) (ausencia de inferioridad para las 4 cepas de la influenza) y (4) (ausencia de inferioridad para la variante XBB.1.5).

Si se cumplían todos los objetivos coprimarios, se realizarían pasos adicionales de análisis secuenciales del objetivo secundario (2) (superioridad basada en SCR; paso 3) seguidas del análisis del objetivo secundario (1) ("superioridad superior" para el cociente de GMT; paso 3).

La seguridad se debía resumir de forma descriptiva para la población del conjunto de análisis de seguridad.

Conjuntos de análisis

<i>Conjunto de inscritos:</i>	Todos los participantes seleccionados con un consentimiento informado, ID del participante y aleatorizados.
<i>Conjunto de análisis de expuestos / conjunto por intención de tratar (ITT):</i>	Todos los participantes que recibieron al menos una dosis de una vacuna del estudio. Análisis del conjunto ITT por vacuna asignada.
<i>Conjunto de análisis por intención de tratar modificado (mITT):</i>	Todos los participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de una vacuna del estudio y proporcionaron al menos una evaluación de inmunogenicidad posbasal. Análisis del mITT por vacuna asignada.
<i>Conjunto de análisis según el protocolo (PPS):</i>	participantes en el mITT que recibieron correctamente todas las dosis requeridas por el protocolo de las vacunas del estudio en el día 1 y que en el punto temporal especificado (día 29 o día 181) o antes no tenían indicios de infección por SARS-CoV-2 ni desviaciones del protocolo que afectaran al análisis de los datos de inmunogenicidad. Análisis del PPS por vacuna asignada.
<i>Conjunto de análisis de seguridad (SAF):</i>	Todos los participantes del conjunto expuesto que proporcionaron cualquier dato evaluable de reactogenicidad y/o seguridad posterior a la vacuna. Análisis del SAF por la verdadera vacuna recibida en el caso de errores de administración, en los que la verdadera vacuna del estudio recibida fue diferente de la asignada.
<i>Conjunto histórico de control (HCS) (estudio ARCT-154-J01):</i>	todos los participantes del estudio ARCT-154-J01 que recibieron un refuerzo con la vacuna ARCT-154, proporcionaron muestras de sangre evaluables antes y después de la vacunación y no presentaban infección por SARS-CoV-2 ni desviaciones del protocolo con impacto en la evaluación de la inmunogenicidad. Estos participantes se debían incluir en el PPS del día 29 para el primer análisis final de inmunogenicidad.

PARTICIPANTES

Este informe describe los datos obtenidos desde el inicio del estudio hasta 28 días después de la segunda ronda de vacunas (día 57; primer análisis final) y desde el día 57 hasta el final del estudio (segundo análisis final). El primer individuo ingresó en el estudio el 27 de marzo de 2024. El punto de bloqueo de la base de datos para el primer análisis final fue el 29 de agosto de 2024 y el punto de bloqueo de la base de datos para el segundo análisis final fue el 23 de diciembre de 2024. Todos los conjuntos de datos y resultados se generaron utilizando el software SAS versión 9.4

Disposición

En la cohorte A, los participantes (de 18 a 64 años) se asignaron de forma aleatoria a tres grupos; 408 al grupo 1a, 406 al grupo 2a y 405 al grupo 3a. En la Cohorte B, los participantes (de 65 años o más) se asignaron de forma aleatoria a tres grupos; 99 al grupo 1b, 98 al grupo 2b y 98 al grupo 3b.

En las cohortes A y B, no hubo diferencias notables entre los grupos de estudio en cuanto al número y las razones de las interrupciones del régimen de vacunación o del estudio. Ningún participante fue retirado del régimen de vacunación o del estudio por el patrocinador. Un participante (grupo 3b) falleció durante el estudio.

En la cohorte A, en los grupos 1a, 2a y 3a, el 99 % (403/408), 99 % (403/406) y 98 % (398/405) de los participantes, respectivamente, recibieron las vacunas del estudio en la dosis 1; y el 96 % (393/408), 97 % (394/406) y 96 % (390/405) de los participantes, respectivamente, recibieron también las vacunas del estudio en la dosis 2. Por lo tanto, en los grupos 1a, 2a y 3a, el 3,7 % (15/408), el 3,0 % (12/406) y el 3,7 % (15/405) de los participantes, respectivamente, no iniciaron ni completaron el régimen de vacunación, incluidos 5, 3 y 7 participantes, respectivamente, que no recibieron ninguna dosis.

En los grupos 1a, 2a y 3a, el 3,9 % (16/408), el 4,7 % (19/406) y el 4,0 % (16/405) de los participantes, respectivamente, interrumpieron el estudio.

En la cohorte B, en los grupos 1b, 2b y 3b, todos los participantes (99/99, 98/98 y 98/98, respectivamente) recibieron las vacunas del estudio en la dosis 1; y el 96 % (95/99), 99 % (97/98) y 98 % (96/98) de los participantes, respectivamente, recibieron las vacunas del estudio en la dosis 2. Por lo tanto, en los grupos 1b, 2b y 3b, cuatro, uno y dos participantes, respectivamente, no completaron el régimen de vacunación.

En los grupos 1b y 3b, el 2,0 % (2/99) y el 1,0 % (1/98) de los participantes, respectivamente, interrumpieron el estudio.

EVALUACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD

Características demográficas

Cohorte A

En la cohorte A en el conjunto ITT, las características basales estaban por lo general equilibradas entre los grupos 1a (N=403), 2a (N=403) y 3a (N=398). En los grupos 1a, 2a y 3a, las edades medias eran de 38, 37 y 39 años, respectivamente, y los IMC medios de 28, 28 y 27 kg/m², respectivamente. En los grupos 1a, 2a y 3a había más mujeres que hombres: el 64 %, el 63 % y el 61 % eran mujeres, respectivamente. La raza de la mayoría de los participantes de los grupos 1a, 2a y 3a era blanca o asiática: 44 %, 43 % y 40 % eran blancos, respectivamente, y 37 %, 40 % y 44 % asiáticos, respectivamente. Se notificó que en cada grupo, la etnia de la mayoría de los participantes de los grupos 1a, 2a y 3a era no hispana o latina por un 83 %. Los dos primeros países de cuatro de los que procedían la mayoría de los participantes eran Australia (52-54 %) y Filipinas (32-35 %).

Se identificaron relaciones similares a las del conjunto por ITT para las características basales en los grupos 1a (N=375), 2a (N=378) y 3a (N=375) en el PPS.

Cohorte B

En la cohorte B del ITT, las características basales estaban por lo general equilibradas entre los grupos 1b (N=99), 2b (N=98) y 3b (N=98). En los grupos 1b, 2b y 3b, las edades medias eran de 70 años y los IMC medios de 26, 25 y 25 kg/m², respectivamente. En los grupos 1b, 2b y 3b había más mujeres que hombres: 65 %, 69 % y 64 %, respectivamente. La raza de la mayoría de los participantes de los grupos 1b, 2b y 3b era asiática, notificada por el 70 %, 79 % y 69 %, respectivamente. La etnia de la mayoría de los participantes de los grupos 1b, 2b y 3b era no

hispana o latina, notificada por el 77 %, 85 % y 79 %, respectivamente. El primer país de los cuatro de los que procedían la mayoría de los participantes era Filipinas (64-76 %).

Se identificaron relaciones similares a las del ITT para las características basales en los grupos 1b (N=92), 2b (N=95) y 3b (N=93) en el PPS.

Cohortes A y B combinadas

En la población total (cohortes A y B combinadas) del ITT (N=1499), la edad media era de 44 años, con un 20 % de 65 años o más, y el IMC medio era de 27 kg/m². El 64 % de los participantes eran mujeres.

En los receptores de ARCT-2303 de los grupos 2a y 2b combinados en el ITT (N=501), la edad media era de 43 años, con un 20 % de 65 años o más, y el IMC medio era de 27 kg/m². Había más mujeres (64 %) que hombres. La raza de la mayoría de los participantes era asiática (47 %) o blanca (36 %), y su etnia no era hispana ni latina (83 %). Los dos primeros de los cuatro países de donde provenía la mayoría de participantes fueron Australia (46 %) y Filipinas (40 %). Del mismo modo, en los receptores de ARCT-2303 de los grupos 2a y 2b combinados en el día 29 del PPS (N=473; y aquellos participantes considerados para los objetivos primarios 1 y 2), la edad media fue de 43 años, con un 20 % de 65 años o más, y el IMC medio fue de 27 kg/m². El 65 % de los participantes eran mujeres.

Conjunto histórico de control

En el HCS, que incluyó a 385 receptores de ARCT-154 de un estudio clínico anterior en Japón (estudio ARCT-154-J01), la edad media era de 45 años, con un 3 % de 65 años o más, y el IMC medio era de 23 kg/m². El 59 % de los receptores del ARCT-154 eran mujeres. Todos los receptores del ARCT-154 declararon ser asiáticos.

Día 181, conjunto según el protocolo para la inmunogenicidad

En el día 181 del PPS para la inmunogenicidad y en el grupo 2a (N=93), la edad media era de 37 años, y el IMC medio era de 28 kg/m². El 70 % de los participantes eran mujeres. En el grupo 2b (N=93), la edad media era de 70 años y el IMC medio era de 25 kg/m². El 69 % de los participantes eran mujeres.

Análisis de inmunogenicidad

Objetivo primario de inmunogenicidad (1)

En adultos, una dosis de refuerzo de ARCT-2303 cumplió el criterio de superioridad simple sobre una dosis de refuerzo de ARCT-154, en términos de inducción de NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5 (Tabla S1). Las GMT posvacunación fueron de 718 (IC del 95 %, 652-791) para los receptores de ARCT-2303 (N=473) y de 263 (IC del 95 %, 236-293) para los receptores de ARCT-154 (N=385). El cociente de las GMT para las vacunas respectivas fue de 2,7 (IC del 95 %, 2,3-3,2), lo que da un límite inferior del IC del 95 % bilateral que es superior al umbral de superioridad simple de 1,0.

Tabla S1 GMT de NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5 - Grupos 2a y 2b vs. Conjunto histórico de control (día 29 del PPS)

Especificidad de NAb (Día 29)	ARCT-2303 (grupos 2a y 2b)		ARCT-154 (HCS)		Cociente de GMT (IC del 95 %)
	N	GMT (IC del 95 %)	N	GMT (IC del 95 %)	
Ómicron XBB.1.5	473	718 (652–791)	385	263 (236–293)	2,7 (2,3–3,2)

Un título se expresa como el recíproco de la dilución (dil^{-1}). Los resultados se obtuvieron mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con el tratamiento y el sexo como factores y el nivel basal de los títulos de anticuerpos (escala logarítmica) y la edad como covariables. Para ARCT-2303 a ARCT-154, superioridad simple = límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de GMT $>1,0$; y superioridad superior = límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de GMT $>1,5$. Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = media geométrica de los títulos; HCS = Conjunto histórico de control (el HCS procede de ARCT-154-J01); NAb = anticuerpo neutralizante; PPS = conjunto según el protocolo.

Objetivo primario de inmunogenicidad (2)

En adultos, una dosis de refuerzo de ARCT-2303 cumplió el criterio de ausencia de inferioridad sobre una dosis de refuerzo de ARCT-154, en términos de inducción de seroconversión para NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5 (Tabla S2). Los SCR posvacunación fueron de 73,8 % (IC del 95 %, 69,6–77,7) para los receptores de ARCT-2303 (N=473) y 45,5 % (IC del 95 %, 40,4–50,6) para los receptores de ARCT-154 (N=385). La diferencia en los SCR de las vacunas respectivas fue del 28,4 % (IC del 95 %, 21,8–34,9), lo que da un límite inferior del IC del 95 % superior al umbral de ausencia de inferioridad del -5 %.

Tabla S2 SCR para NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5 - Grupos 2a y 2b vs. Conjunto histórico de control (día 29 del PPS)

Especificidad de NAb (Día 29)	ARCT-2303 (grupos 2a y 2b)		ARCT-154 (HCS)		ΔSCR % (IC del 95 %)
	SCR		SCR		
	n/N	% (IC del 95 %)	n/N	% (IC del 95 %)	
Ómicron XBB.1.5	349/473	73,8 (69,6–77,7)	175/385	45,5 (40,4–50,6)	28,4 (21,8–34,9)

Porcentaje (%) = n/N (cantidad de participantes $\geq$ umbral del título/cantidad de participantes con muestras evaluables).

Para ARCT-2303 a ARCT-154, ausencia de inferioridad = límite inferior del IC del 95 % bilateral para Δ SCR >-5 %; y superioridad = límite inferior del IC del 95 % bilateral para Δ SCR >0 %. Los resultados se ajustaron por grupo de edad y sexo. Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; Δ , diferencia (ARCT-2303 menos ARCT-154); HCS = Conjunto histórico de control (el HCS procede de ARCT-154-J01); NAb = anticuerpo neutralizante; PPS = conjunto según el protocolo; SCR = cociente de seroconversión.

Objetivo primario de inmunogenicidad (3)

Dado que se cumplieron los objetivos primarios de Inmunogenicidad (1) y (2), se comprobaron de manera estadística los objetivos primarios de inmunogenicidad (3) y (4).

En adultos más jóvenes (de 18 a 64 años), QIV, cuando se administró de forma simultánea con ARCT-2303, cumplió el criterio de ausencia de inferioridad con respecto a QIV sola en cuanto a la inducción de títulos séricos de inhibición de la hemaglutinación (HI) contra las cuatro cepas de QIV (Tabla S3).

Los GMT de HI específicos de A/H1N1 tras la vacunación fueron 338 (IC del 95 %, 289–395) para los receptores de QIV y ARCT-2303 (N=375) y 354 (IC del 95 %, 304–413) para los receptores de QIV y placebo (N=376; Tabla S3). El cociente de las GMT para los regímenes

respectivos fue de 0,95 (IC del 95 %, 0,81- 1,13), lo que da un límite inferior del IC del 95 % que es superior al umbral de ausencia de inferioridad de 0,67.

Las GMT de HI específicas de A/H3N2 tras la vacunación fueron 280 (IC del 95 %, 242-325) para los receptores de QIV y ARCT-2303 (N=375) y 269 (IC del 95 %, 232-311) para los receptores de QIV y placebo (N=376; [Tabla S3](#)). El cociente de GMT para los regímenes respectivos fue de 1,04 (IC del 95 %, 0,89- 1,22), lo que da un límite inferior del IC del 95 % que es superior al umbral de ausencia de inferioridad de 0,67.

Las GMT de HI específicas de B/Victoria tras la vacunación fueron 109 (IC del 95 %, 92-129) para los receptores de QIV y ARCT-2303 (N=375) y 99 (IC del 95 %, 84-117) para los receptores de QIV y placebo (N=376; [Tabla S3](#)). El cociente de GMT para los regímenes respectivos fue de 1,10 (IC del 95 %, 0,92- 1,32), lo que da un límite inferior del IC del 95 % que es superior al umbral de ausencia de inferioridad de 0,67.

Las GMT de HI específicas de B/Yamagata tras la vacunación fueron 123 (IC del 95 %, 111-137) para los receptores de QIV y ARCT-2303 (N=375) y 112 (IC del 95 %, 101-125) para los receptores de QIV y placebo (N=376; [Tabla S3](#)). El cociente de GMT para los regímenes respectivos fue de 1,09 (IC del 95 %, 0,98- 1,22), lo que da un límite inferior del IC del 95 % que es superior al umbral de ausencia de inferioridad de 0,67.

Tabla S3 GMT de HI contra cepas QIV de la influenza - Grupo 1a vs. Grupo 3a (día 29 del PPS)

Especificidad del título de HI (Día 29)	QIV+ARCT-2303 (grupo 1a)		QIV+Placebo (grupo 3a)		Cociente de GMT (IC del 95 %)
	N	GMT (IC del 95 %)	N	GMT (IC del 95 %)	
A/H1N1	375	338 (289–395)	376	354 (304–413)	0,95 (0,81–1,13)
A/H3N2	375	280 (242–325)	376	269 (232–311)	1,04 (0,89–1,22)
B/Victoria	375	109 (92–129)	376	99 (84–117)	1,10 (0,92–1,32)
B/Yamagata	375	123 (111–137)	376	112 (101–125)	1,09 (0,98–1,22)

Un título se expresa como el recíproco de la dilución (dil^{-1}). Los resultados se obtuvieron mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con el tratamiento y el sexo como factores y el nivel basal del título de anticuerpos (escala logarítmica) y la edad como covariables, ajustados por los factores de estratificación (cantidad de dosis previas de vacuna COVID-19 y composición del último refuerzo). Para QIV+ARCT-2303 frente a QIV+Placebo, ausencia de inferioridad por cepa de influenza = límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de GMT >0,67. Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = media geométrica de los títulos; HI = inhibición de la hemoaglutinación; QIV = vacuna tetravalente contra la influenza; PPS = conjunto según el protocolo. Cepas de influenza: A/H1N1, A/Georgia/12/2022 CVR-167; A/H3N2, A/Massachusetts/18/2022; B/Victoria, B/Singapur WUH4618/2021; B/Yamagata, B/Singapur/INFTT-16-06 10/2016.

Objetivo primario de inmunogenicidad (4)

En adultos más jóvenes (entre 18 y 64 años), ARCT-2303, cuando se administró de forma simultánea con QIV, cumplió el criterio de ausencia de inferioridad respecto a ARCT-2303 sola en términos de inducción de NAb contra la subvariante de Ómicron XBB.1.5 ([Tabla S4](#)). Las GMT postvacunación fueron 768 (IC del 95 %, 680-867) para los receptores de ARCT-2303 y QIV (N=375) y 954 (IC del 95 %, 844-1077) para los receptores de ARCT-2303 y placebo (N=378). El cociente de GMT para los regímenes respectivos fue de 0,81 (IC del 95 %, 0,71- 0,91), lo que da un límite inferior del IC del 95 % que es superior al umbral de ausencia de inferioridad de 0,67.

Tabla S4 GMT de NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5 - Grupo 1a y Grupo 2a (día 29 del PPS)

Especificidad de NAb (Día 29)	ARCT-2303+QIV (grupo 1a)		ARCT-2303+Placebo (grupo 2a)		Cociente de GMT (IC del 95 %)
	N	GMT (IC del 95 %)	N	GMT (IC del 95 %)	
Ómicron XBB.1.5	375	768 (680–867)	378	954 (844–1077)	0,81 (0,71–0,91)

Un título se expresa como el recíproco de la dilución (dil^{-1}). Los resultados se obtuvieron mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con el tratamiento y el sexo como factores y el nivel basal del título de anticuerpos (escala logarítmica) y la edad como covariables, ajustados por los factores de estratificación (cantidad de dosis previas de vacuna COVID-19 y composición del último refuerzo). Para ARCT-2303+QIV frente a ARCT-2303+Placebo, ausencia de inferioridad = límite inferior del IC del 95 % bilateral del cociente de GMT $>0,67$. Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; GMT = media geométrica de los títulos; NAb = anticuerpo neutralizante; PPS = conjunto según el protocolo; QIV = vacuna tetravalente contra la influenza.

Objetivo secundario de inmunogenicidad (1)

Dado que se cumplieron los objetivos de inmunogenicidad primarios (1) a (4) y el objetivo de inmunogenicidad secundario (2), se analizó estadísticamente el objetivo de inmunogenicidad secundario (1).

En adultos, una dosis de refuerzo de ARCT-2303 cumplió el criterio de superioridad superior sobre una dosis de refuerzo de ARCT-154, en términos de inducción de NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5 (Tabla S1). El cociente de GMT para las vacunas respectivas fue de 2,7 (IC del 95 %, 2,3-3,2), lo que da un límite inferior del IC del 95 % que es superior al umbral de superioridad superior de 1,5.

Objetivo secundario de inmunogenicidad (2)

Dado que se cumplieron los objetivos de inmunogenicidad primarios (1) a (4), se analizó estadísticamente el objetivo de inmunogenicidad secundario (2).

En adultos, una dosis de refuerzo de ARCT-2303 cumplió el criterio de superioridad sobre una dosis de refuerzo de ARCT-154, en términos de inducción de seroconversión para NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5 (Tabla S2). La diferencia en los SCR de las vacunas respectivas fue del 28,4 % (IC del 95 %, 21,8-34,9), lo que da un límite inferior del IC del 95 % que es superior al umbral de superioridad del 0 %.

Objetivo secundario de inmunogenicidad (3)

En adultos más jóvenes (de 18 a 64 años), ARCT-2303 administrada de forma simultánea con QIV indujo títulos de NAb contra Ómicron XBB.1.5 en un grado similar al inducido por ARCT-2303 administrada de forma simultánea con placebo (Tabla S5). Las GMT basales fueron 118 para los receptores de ARCT-2303 y QIV (N=375) y 140 para los receptores de ARCT-2303 y placebo (N=378). Las GMT posvacunación para los regímenes correspondientes fueron de 789 y 1072, respectivamente, los factores de aumento de la media geométrica (GMFR) fueron de 6,7 (IC del 95 %, 6,0-7,5) y 7,7 (IC del 95 %, 6,8-8,6), respectivamente, y los SCR fueron del 64 % y el 74 %, respectivamente.

En el grupo 2a (N=93), los títulos de NAb contra Ómicron XBB.1.5 parecían persistir durante 6 meses después de la vacunación con ARCT-2303 en el día 1. Esta persistencia estuvo marcada por un GMFR de 5,3 en el día 181, que era marginalmente inferior al GMFR en el día 29 (6,8).

Tabla S5 GMT y GMFR de NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5 - grupo 1a y grupo 2a (día 29 del PPS)

	ARCT-2303+QIV (grupo 1a)			ARCT-2303+Placebo (grupo 2a)		
	N	GMT (IC del 95 %)	GMFR (IC del 95 %)	N	GMT (IC del 95 %)	GMFR (IC del 95 %)
Día 1	375	118 (103–135)	-	378	140 (123–160)	-
Día 29	375	789 (708–880)	6,7 (6,0–7,5)	378	1072 (957–1199)	7,7 (6,8–8,6)

Los GMT no están ajustados. Abreviaturas: - (guion); no aplica; IC = intervalo de confianza; GMFR = factor de aumento de la media geométrica del título (vs. día 1); GMT = media geométrica de los títulos; NAb = anticuerpo neutralizante; PPS = conjunto según el protocolo; QIV = vacuna tetravalente contra la influenza.

Objetivo secundario de inmunogenicidad (4)

En adultos más jóvenes (de 18 a 64 años), QIV administrada de forma simultánea con ARCT-2303 indujo títulos de HI contra cada una de las cuatro cepas de QIV en un grado similar a los inducidos por QIV administrada de forma simultánea con placebo (Tabla S6). Esto se ilustró mediante los GMFR y SCR posvacunación. Para los respectivos regímenes de vacunación (N=375 y N=376, respectivamente), los GMFR específicos de A/H1N1 fueron de 11,2 (IC del 95 %, 9,6–13,2) y 11,6 (IC del 95 %, 9,8–13,6), respectivamente; Los GMFR específicos de A/H3N2 fueron de 10,3 (IC del 95 %, 8,9–11,9) y 9,2 (IC del 95 %, 8,0–10,6), respectivamente; Los GMFR específicos de B/Victoria fueron 8,1 (IC del 95 %, 7,0–9,4) y 6,9 (IC del 95 %, 6,0–7,9), respectivamente; y los GMFR específicos de B/Yamagata fueron 4,6 (IC del 95 %, 4,1–5,1) y 3,7 (IC del 95 %, 3,4–4,1), respectivamente. Para los respectivos regímenes de vacunación, los SCR para los títulos de HI específicos de A/H1N1 fueron del 71 % y del 69 %, respectivamente; Los SCR para los títulos de HI específicos de A/H3N2 fueron ambos del 71 %; Los SCR para los títulos de HI específicos de B/Victoria fueron del 62 % y el 57 %, respectivamente; y los SCR para los títulos de HI específicos de B/Yamagata fueron del 52 % y el 44 %, respectivamente.

Tabla S6 GMT y GMFR de HI contra cepas QIV de la influenza - Grupo 1a vs. Grupo 3a (día 29 del PPS)

	QIV+ARCT-2303 (grupo 1a)			QIV+Placebo (grupo 3a)		
	N	GMT (IC del 95 %)	GMFR (IC del 95 %)	N	GMT (IC del 95 %)	GMFR (IC del 95 %)
Títulos de HI contra A/H1N1 (A/Georgia/12/2022 CVR-167)						
Día 1	375	38 (33–44)	-	376	37 (32–43)	-
Día 29	375	429 (374–493)	11,2 (9,6–13,2)	376	433 (381–491)	11,6 (9,8–13,6)
Títulos de HI contra A/H3N2 (A/Massachusetts/18/2022)						
Día 1	375	32 (28–37)	-	376	36 (31–42)	-
Día 29	375	331 (291–378)	10,3 (8,9–11,9)	376	334 (295–377)	9,2 (8,0–10,6)
Títulos de HI contra B/Victoria (B/Singapur WUH4618/2021)						
Día 1	375	13 (12–15)	-	376	15 (13–17)	-
Día 29	375	109 (95–125)	8,1 (7,0–9,4)	376	102 (90–117)	6,9 (6,0–7,9)
Títulos de HI contra B/Yamagata (B/Singapur/INFTT-16-06 10/2016)						
Día 1	375	29 (26–32)	-	376	34 (30–37)	-
Día 29	375	132 (119–145)	4,6 (4,1–5,1)	376	126 (115–138)	3,7 (3,4–4,1)

Un título se expresa como el recíproco de la dilución (dil^{-1}). Los GMT no están ajustados. Abreviaturas: - (guion); no aplica; IC = intervalo de confianza; GMFR = factor de aumento de la media geométrica del título (vs. día 1); GMT = media geométrica de los títulos; HI = inhibición de la hemoaglutinación; PPS = conjunto según el protocolo; QIV = vacuna tetravalente contra la influenza.

Objetivo secundario de inmunogenicidad (5)

En adultos mayores (de 65 años o más), ARCT-2303 administrada de forma simultánea con aQIV indujo títulos de NAb contra Omicron XBB.1.5 en un grado similar al inducido por ARCT-2303 administrada de forma simultánea con placebo (Tabla S7). Esto se ilustró mediante los GMFR y SCR postvacunación. Para los respectivos regímenes de vacunación (N=92 y N=95, respectivamente), los GMFR fueron de 6,8 (IC del 95 %, 5,3-8,6) y 6,9 (IC del 95 %, 5,4-8,8), respectivamente; y los SCR fueron 72 % y 74 %, respectivamente.

En el grupo 2b (N=93), los títulos de NAb contra Ómicron XBB.1.5 parecían persistir durante 6 meses después de la vacunación con ARCT-2303 en el día 1. Esta persistencia estaba marcada por un GMFR de 4,3 en el día 181, que era marginalmente inferior al GMFR respectivo en el día 29 (7,0).

Tabla S7 GMT y GMFR de NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5 - grupo 1b y grupo 2b (día 29 del PPS)

	ARCT-2303+aQIV (Grupo 1b)			ARCT-2303+Placebo (Grupo 2b)		
	N	GMT (IC del 95 %)	GMFR (IC del 95 %)	N	GMT (IC del 95 %)	GMFR (IC del 95 %)
Día 1	92	138 (106–180)	-	95	206 (158–269)	-
Día 29	92	932 (742–1170)	6,8 (5,3–8,6)	95	1420 (1126–1791)	6,9 (5,4–8,8)

Un título se expresa como el recíproco de la dilución (dil^{-1}). Los GMT no están ajustados. Abreviaturas: - (guion); no aplica; IC = intervalo de confianza; GMFR = factor de aumento de la media geométrica del título (vs. día 1); GMT = media geométrica de los títulos; NAb = anticuerpo neutralizante; PPS = conjunto según el protocolo; aQIV: vacuna tetravalente contra la influenza con adyuvante.

Objetivo secundario de inmunogenicidad (6)

En adultos mayores (de 65 años o más), aQIV administrada de forma simultánea con ARCT-2303 indujo títulos de HI contra cada una de las cuatro cepas de QIV en un grado similar a los inducidos por aQIV administrada de forma simultánea con placebo (Tabla S8). Esto se ilustró mediante los GMFR y SCR posvacunación. Para los respectivos regímenes de vacunación (N=92 y N=93, respectivamente), los GMFR específicos de A/H1N1 fueron de 9,2 (IC del 95 %, 6,4-13,4) y 8,8 (IC del 95 %, 6,1-12,6), respectivamente; Los GMFR específicos de A/H3N2 fueron 6,0 (IC del 95 %, 4,4-8,4) y 4,9 (IC del 95 %, 3,6-6,7), respectivamente; Los GMFR específicos de B/Victoria fueron 6,2 (IC del 95 %, 4,4-8,5) y 4,6 (IC del 95 %, 3,4-6,1), respectivamente; y los GMFR específicos de B/Yamagata fueron 5,5 (IC del 95 %, 4,0-7,6) y 5,0 (IC del 95 %, 3,8-6,5), respectivamente. Para los respectivos regímenes de vacunación, los SCR para los títulos de HI específicos de A/H1N1 fueron del 64 % y el 63 %, respectivamente; Los SCR para los títulos de HI específicos de A/H3N2 fueron del 54 % y el 45 %, respectivamente; Los SCR para los títulos de HI específicos de B/Victoria fueron del 51 % y el 48 %, respectivamente; y los SCR para los títulos de HI específicos de B/Yamagata fueron del 52 % y el 50 %, respectivamente.

Tabla S8 GMT y GMFR de HI contra cepas aQIV de la influenza- grupo 1b vs. grupo 3b (día 29 del PPS)

	aQIV+ARCT-2303 (grupo 1b)			aQIV+Placebo (grupo 3b)		
	N	GMT (IC del 95 %)	GMFR (IC del 95 %)	N	GMT (IC del 95 %)	GMFR (IC del 95 %)
Títulos de HI contra A/H1N1 (A/Victoria/4897/2022)						
Día 1	92	115 (83–160)	-	93	109 (78–153)	-
Día 29	92	1064 (827–1369)	9,2 (6,4–13,4)	93	961 (773–1194)	8,8 (6,1–12,6)
Títulos de HI contra A/H3N2 (A/Tailandia/8/2022)						
Día 1	92	78 (56–110)	-	93	92 (68–127)	-
Día 29	92	475 (368–613)	6,0 (4,4–8,4)	93	453 (342–600)	4,9 (3,6–6,7)
Títulos de HI contra B/Victoria (B/Austria/1359417/2021)						
Día 1	92	20 (15–26)	-	93	29 (20–41)	-
Día 29	92	121 (91–160)	6,2 (4,4–8,5)	93	132 (98–178)	4,6 (3,4–6,1)
Títulos de HI contra B/Yamagata (B/Phuket/3073/2013)						
Día 1	92	25 (19–34)	-	93	27 (20–35)	-
Día 29	92	138 (108–176)	5,5 (4,0–7,6)	93	132 (102–170)	5,0 (3,8–6,5)

Un título se expresa como el recíproco de la dilución (dil^{-1}). Los GMT no están ajustados. Abreviaturas: - (guion); no aplica; IC = intervalo de confianza; GMFR = factor de aumento de la media geométrica del título (vs. día 1); GMT = media geométrica de los títulos; HI = inhibición de la hemoaglutinación; NAb = anticuerpo neutralizante; PPS = conjunto según el protocolo; aQIV: vacuna tetravalente contra la influenza con adyuvante.

EVALUACIÓN DE SEGURIDAD

Grado de exposición

Se resume el grado de exposición a las diferentes vacunas del estudio en la cohorte A y la cohorte B. En total, 1003/1499 (66,9 %) de los participantes recibieron la dosis única de ARCT-2303 en la dosis 1, y 486/1499 (32,4 %) de los participantes recibieron la dosis única de ARCT-2303 en la dosis 2.

Objetivo secundario de seguridad

No hubo pruebas de un impacto significativo en los perfiles de seguridad y reactogenicidad de QIV y ARCT-2303 cuando se administraron de forma simultánea frente a cuando se administraron solos en adultos de 18 a 64 años, ni en los perfiles de seguridad de aQIV y ARCT-2303 cuando se administraron de forma simultánea frente a cuando se administraron solos en adultos de 65 años o más. (Tabla S9 y Tabla S10).

Tabla S9 Resumen de los EA en la cohorte A (SAF)

Cohorte A: edad de 18 a 64 años	Cantidad (porcentaje) de participantes, n (%)		
	Grupo 1a A2303+QIV/ Pb (N=403)	Grupo 2a A2303+Pb/ QIV (N=403)	Grupo 3a QIV+Pb/A2303 (N=398)
Recibieron la vacuna el día 1 (N₁)	403	403	398
Cualquier EA solicitado después del día 1	316 (78,4)	317 (78,7)	223 (56,0)
EA local solicitado después del día 1	283 (70,2)	296 (73,4)	167 (42,0)
· después de ARCT-2303	271 (67,2)	292 (72,5)	-
· después de QIV	144 (35,7)	-	152 (38,2)
· después del placebo	-	44 (10,9)	53 (13,3)
EA sistémicos solicitados después del día 1	255 (63,3)	258 (64,0)	162 (40,7)
Recibieron la vacuna el día 29 (N₂)	393	394	390
Cualquier EA solicitado ^a después del día 29	115 (29,3)	186 (47,2)	289 (74,1)
EA local solicitado ^a después del día 29	38 (9,7)	146 (37,1)	263 (67,4)
· después de ARCT-2303 ^a	-	-	263 (67,4)
· después de QIV ^a	-	146 (37,1)	-
· después de placebo ^a	38 (9,7)	-	-
EA sistémico solicitado ^a después del día 29	105 (26,7)	118 (29,9)	217 (55,6)
EA no solicitado 28 días después de cualquier vacunación	162 (40,2)	155 (38,5)	154 (38,7)
· EA ^b relacionado no solicitado	31 (7,7)	26 (6,5)	26 (6,5)
EAS (día 1-EOS)	7 (1,7)	5 (1,2)	6 (1,5)
· Cualquier EAS ^b relacionado	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)
MAAE (día 1-EOS)	103 (25,6)	95 (23,6)	100 (25,1)
· Cualquier MAAE ^b relacionado	4 (1,0)	2 (0,5)	6 (1,5)
AESI (día 1-EOS)	1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,8)
· Cualquier ^b AESI	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)
EA que condujeron a la interrupción de la vacuna del estudio	2 (0,5)	2 (0,5)	3 (0,8)
EA que condujeron al retiro del estudio	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)
EA con desenlace mortal	0 (0)	0 (0)	0 (0)

^aPorcentaje (%) = n/N₂ para EA solicitados después de la vacunación del día 29; otros porcentajes = n/N₁.

^bRelacionado indicó que el EA se evaluó como relacionado con la vacuna del estudio. Abreviaturas: - (guion), no aplica; A2303 = ARCT-2303; EA = evento adverso; AESI = evento adverso de interés especial; EOS = final del estudio; MAAE = evento adverso que requirió asistencia médica; Pb = placebo; QIV = vacuna tetravalente contra la influenza; EAS = evento adverso serio; SAF = análisis del conjunto de seguridad.

Tabla S10 Resumen de los EA en la cohorte B (SAF)

Cohorte B: edad ≥ 65 años	Cantidad (porcentaje) de participantes, n (%)		
	Grupo 1b A2303+aQIV/ Pb (N=99)	Grupo 2b A2303+Pb/ aQIV (N=98)	Grupo 3b aQIV+Pb/ A2303 (N=98)
Recibieron la vacuna el día 1 (N₁)	99	98	98
Cualquier EA solicitado después del día 1	51 (51,5)	36 (36,7)	30 (30,6)
EA local solicitado después del día 1	41 (41,4)	30 (30,6)	20 (20,4)
· después de ARCT-2303	33 (33,3)	28 (28,6)	-
· después de aQIV	33 (33,3)	-	16 (16,3)
· después del placebo	-	7 (7,1)	9 (9,2)
EA sistémicos solicitados después del día 1	36 (36,4)	23 (23,5)	25 (25,5)
Recibieron la vacuna el día 29 (N₂)	95	97	96
Cualquier EA solicitado ^a después del día 29	15 (15,8)	23 (23,7)	29 (30,2)
EA local solicitado ^a después del día 29	5 (5,3)	15 (15,5)	22 (22,9)
· después de ARCT-2303 ^a	-	-	22 (22,9)
· después de aQIV ^a	-	15 (15,5)	-
· después de placebo ^a	5 (5,3)	-	-
EA sistémico solicitado ^a después del día 29	14 (14,7)	15 (15,5)	17 (17,7)
EA no solicitado 28 días después de cualquier vacunación	26 (26,3)	17 (17,3)	33 (33,7)
· EA ^b relacionado no solicitado	2 (2,0)	2 (2,0)	6 (6,1)
EAS (día 1-EOS)	2 (2,0)	3 (3,1)	5 (5,1)
· Cualquier EAS ^b relacionado	0 (0)	1 (1,0)	0 (0)
MAAE (día 1-EOS)	19 (19,2)	13 (13,3)	19 (19,4)
· Cualquier MAAE ^b relacionado	2 (2,0)	0 (0)	4 (4,1)
AESI (día 1-EOS)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
· Cualquier ^b AESI	0 (0)	1 (1,0)	0 (0)
EA que condujeron a la interrupción de la vacuna del estudio	1 (1,0)	0 (0)	1 (1,0)
EA que condujeron al retiro del estudio	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)
EA con desenlace mortal	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)

a Porcentaje (%) = n/N^2 para EA solicitados después del día 29 de vacunación: otros porcentajes = n/N_1 .

^bRelacionado indicó que el EA se evaluó como relacionado con la vacuna del estudio. Abreviaturas: - (guion), no aplica; A2303 = ARCT-2303; EA = evento adverso; AESI = evento adverso de interés especial; MAAE = evento adverso que requirió asistencia médica; Pb = placebo; aQIV = vacuna tetravalente contra la influenza con adyuvante; EAS = evento adverso serio; SAF = análisis del conjunto de seguridad.

EA locales solicitados en los siete días siguientes a cada vacunación***Distribución de los EA locales solicitados por cohorte, grupo y vacuna del estudio***

Los EA locales solicitados se notificaron con mayor frecuencia en adultos de 18 a 64 años (cohorte A) que en adultos de 65 años o más (cohorte B).

En la cohorte A después del día 1, se notificaron EA solicitados en el lugar de la inyección de ARCT-2303 en el 67 % (271/403) de los receptores de ARCT-2303 más QIV (grupo 1a), y la frecuencia fue similar a la notificada para los receptores de ARCT-2303 más placebo, que fue del 72 % (292/403; grupo 2a). Después del día 29, se notificó una frecuencia similar de EA locales en los receptores de ARCT-2303, que fue del 67 % (263/390; grupo 3a).

En la cohorte B después del día 1, se notificaron EA solicitados en el lugar de la inyección de ARCT-2303 en el 33 % (33/99) de los receptores de ARCT-2303 más aQIV (grupo 1b); y fue similar en frecuencia a la notificada para los receptores de ARCT-2303 más placebo, que fue del 29 % (28/98; grupo 2b). Después del día 29, la frecuencia de EA locales notificados en los receptores de ARCT-2303 fue inferior al 23 % (22/96; grupo 3b).

En la cohorte A, después del día 1, se notificaron EA solicitados en el lugar de la inyección de QIV en el 36 % (144/403) de los receptores de QIV más ARCT-2303 (grupo 1a), y la frecuencia fue similar a la notificada en los receptores de QIV más placebo, que fue del 38 % (152/398; grupo 3a). Después del día 29, el 37 % (146/394) de los receptores de QIV (grupo 2a) notificaron EA en el lugar de la inyección, con una frecuencia similar a la notificada después del día 1 por los receptores de QIV más placebo.

En la cohorte B, después del día 1, se notificaron EA solicitados en el lugar de la inyección de aQIV en el 33 % (33/99) de los receptores de aQIV más ARCT-2303 (grupo 1b), y su frecuencia fue mayor que la notificada en los receptores de aQIV más placebo, que fue del 16 % (16/98; grupo 3b). Después del día 29, la frecuencia de EA locales notificados para los receptores de aQIV fue del 16 % (15/97; grupo 2b), y similar en frecuencia a la notificada después del día 1 para los receptores de aQIV más placebo.

EA locales solicitados por síntoma

El dolor fue el EA local solicitado más frecuente para ARCT-2303, QIV y aQIV. Las diferencias entre grupos por este síntoma siguieron las mismas tendencias que las observadas para los EA locales en general.

Después del día 1 en el lugar de la inyección de ARCT-2303 en la cohorte A, se notificó dolor en el 67 % (270/403) de los receptores de ARCT-2303 más QIV (Grupo 1a) frente al 72 % (292/403) de los receptores de ARCT-2303 más placebo (grupo 2a). En la cohorte B, se notificó dolor en el 33 % (33/99) de los receptores de ARCT-2303 más aQIV (grupo 1b) frente al 28 % (27/98; grupo 2b).

Después del día 1 en el lugar de la inyección de QIV en la cohorte A, se notificó dolor en el 36 % (144/403) de los receptores de QIV más ARCT-2303 (grupo 1a) frente al 38 % (151/398) de los receptores de QIV más placebo (grupo 3a). En el lugar de la inyección de aQIV en la cohorte B, se notificó dolor en el 33 % (33/99) de los receptores de aQIV más ARCT-2303 (grupo 1b) frente al 16 % (16/98) de los receptores de aQIV más placebo (grupo 3b).

Después del día 29 en el lugar de la inyección de ARCT-2303 en la cohorte A, se notificó dolor en el 67 % (263/390) de los receptores de ARCT-2303 (grupo 3a), y en la cohorte B en el 23 % (22/96; grupo 3b) de los receptores de ARCT-2303. En el caso de QIV en la cohorte A, se notificó dolor en el 36 % (144/394) de los receptores de QIV (grupo 2a), y en la cohorte B, en el

16 % (15/97) de los receptores de aQIV (grupo 2b). Para el placebo en la cohorte A, se notificó dolor en el 9,2 % (36/393) de los receptores de placebo (grupo 1a), y en la cohorte B, en el 5,3 % (5/95) de los receptores de placebo (grupo 1b).

EA locales solicitados según la clasificación de la intensidad de los síntomas

Los EA locales graves fueron poco frecuentes ($\leq 2,6$ % de los participantes por grupo), y se notificaron casi en su totalidad para dolor en el lugar de la inyección. Ningún participante notificó eritema grave. Solo un participante informó de hinchazón grave; y este participante estaba en el grupo 1a y la hinchazón fue en el lugar de la inyección de ARCT-2303.

No se observó ningún efecto sobre la frecuencia del dolor intenso con las vacunas administradas de forma simultánea frente a las vacunas administradas con placebo.

En la cohorte A, en cuanto al lugar de la inyección después del día 1 para la vacuna del estudio administrada de forma simultánea frente a la vacuna del estudio administrada con placebo, luego para ARCT-2303, se notificó dolor intenso en el 1,2 % (5/403) de los participantes (grupo 1a) frente al 2,0 % (8/403) de los participantes (grupo 2a). En la cohorte A de QIV, se notificó dolor intenso en el 0,5 % (2/403; grupo 1a) de los participantes frente al 0,5 % (2/398) de los participantes (grupo 3a).

No se notificó ningún dolor intenso en la cohorte B.

En cuanto al lugar de la inyección después del día 29, se notificó dolor intenso en el 2,6 % (10/398) de los participantes del grupo 3a a los que se administró ARCT-2303; y en un participante (1,0 %; 1/97) del grupo 2b al que se administró aQIV.

Duración de los EA locales solicitados

No hubo pruebas de que la duración de los EA locales solicitados fuera mayor con la administración simultánea de la vacuna. La mediana de duración de los EA locales fue $\leq 2,0$ días para cualquier grupo en los días 1 y 29.

En cuanto a la duración de los EA locales solicitados después del día 1 para la vacuna del estudio administrada de forma simultánea frente a la vacuna administrada con placebo, para ARCT-2303 en la cohorte A, las medianas de las duraciones fueron de 2,0 días frente a 2,0 días, y en la cohorte B, de 2,0 días frente a 1,0 día. Para QIV en la cohorte A, las medianas de las duraciones fueron de 1,0 días frente a 2,0 días. Para aQIV en la cohorte B, las medianas de las duraciones fueron de 1,0 día frente a 1,0 día.

El día del inicio de los EA locales solicitados

No hubo pruebas de que el día de inicio de los EA locales solicitados fuera diferente con la administración simultánea de la vacuna. El día habitual (mediana) de inicio de los EA locales fue el día 1 en los grupos de la cohorte A y el día 2 en la mayoría de los grupos de la cohorte B, excepto en el grupo 1b después del día 29, cuando fue el día 3.

En cuanto a los días habituales (mediana) de inicio de los EA locales solicitados después del día 1 para la vacuna del estudio administrada de forma simultánea frente a la vacuna administrada con placebo, los días habituales de inicio fueron los mismos para ARCT-2303 en la cohorte A (día 2 frente a día 2), y en la cohorte B, (día 2 frente a día 2). Para QIV, los días habituales de inicio fueron los mismos en la cohorte A, (día 1 frente a día 1); y para aQIV, los días habituales de inicio también fueron los mismos en la cohorte B (día 2 frente a día 2).

EA sistémicos solicitados en los siete días siguientes a cada vacunación***Distribución de los EA sistémicos solicitados por cohorte, grupo y vacuna del estudio***

En general, los EA sistémicos solicitados se notificaron con mayor frecuencia en adultos de 18 a 64 años (cohorte A) que en adultos de 65 años o más (cohorte B).

En la cohorte A después del día 1, la frecuencia global de EA sistémicos solicitados para las vacunas administradas de forma simultánea correspondió principalmente a la de la vacuna con mayor frecuencia de síntomas sistémicos cuando se administró con placebo, y esta fue ARCT-2303. Así pues, se notificaron EA sistémicos en el 63 % (255/403) de los receptores de ARCT-2303 más QIV y en el 64 % (258/403) de los receptores de ARCT-2303 más placebo. En cambio, se notificaron EA sistémicos en el 41 % (162/398) de los receptores de QIV más placebo.

En la cohorte A después del día 29, se notificaron EA sistémicos solicitados en el 56 % (217/390) de los receptores de ARCT-2303, mientras que las frecuencias de EA sistémicos en los receptores de QIV fueron similares a las de los receptores de placebo (30 % [118/394] frente a 27 % [105/393]).

En la cohorte B, los EA sistémicos solicitados después del día 1 fueron más frecuentes en los participantes a los que se administró de forma simultánea ARCT-2303 con aQIV que en los participantes a los que se administraron las vacunas respectivas con placebo. De esta manera, se notificaron EA sistémicos en el 36 % (36/99) de los receptores de ARCT-2303 más aQIV frente al 24 % (23/98) de los receptores de ARCT-2303 más placebo y el 26 % (25/98) de los receptores de aQIV más placebo.

En la cohorte B después del día 29, las frecuencias de EA sistémicos solicitados tanto en los receptores de ARCT-2303 como en los de aQIV fueron similares a las de placebo (18 % [17/96] y 16 % [15/97] frente a 15 % [14/95]).

EA sistémicos solicitados por síntoma

La fatiga, la cefalea y la mialgia fueron, en general, los EA sistémicos solicitados con mayor frecuencia en los distintos grupos. Las diferencias entre grupos por estos síntomas siguieron las mismas tendencias que las observadas para los EA sistémicos en general.

En la cohorte A después del día 1, se notificaron fatiga, cefalea y mialgia en el 47 % (188/403), 44 % (177/403) y 31 % (124/403) de los receptores de ARCT-2303 más QIV, respectivamente, y en frecuencias similares a las de los receptores de ARCT-2303 más placebo, que fueron del 43 % (175/403), 46 % (186/403) y 31 % (125/403), respectivamente. Por el contrario, se notificaron fatiga, cefalea y mialgia en el 26 % (105/398), 23 % (92/398) y 13 % (52/398) de los receptores de QIV más placebo, respectivamente.

En la cohorte A después del día 29, se notificaron fatiga, cefalea y mialgia en el 36 % (142/390), 42 % (163/390) y 31 % (120/390) de los receptores de ARCT-2303, respectivamente. Por el contrario, se notificaron fatiga, cefalea y mialgia en el 18 % (69/394), 16 % (61/394) y 7,4 % (29/394) de los receptores de QIV, respectivamente.

En la cohorte B, después del día 1, se notificaron fatiga, cefalea y mialgia con frecuencias similares en los receptores de ARCT-2303 más aQIV frente a los receptores de ARCT-2303 más placebo o los receptores de aQIV más placebo. Así, las frecuencias de fatiga fueron del 14 % (14/99) frente al 15 % (15/98) y el 10 % (10/98), respectivamente; las frecuencias de cefalea fueron del 12 % (12/99) frente al 12 % (12/98) y el 14 % (14/98), respectivamente; y las frecuencias de mialgia fueron del 13 % (13/99) frente al 14 % (14/98) y el 10 % (10/98), respectivamente. Sin embargo, después del día 1, se notificó fiebre en el 8,1 % (8/99) de los

receptores de ARCT-2303 más aQIV, mientras que solo se notificó fiebre en un receptor de ARCT-2303 más placebo (1,0 % [1/98]) y en ningún receptor de aQIV más placebo (0 % [0/98]).

En la cohorte B, después del día 29, se notificaron fatiga, cefalea, mialgia y fiebre en el 8,3 %, 17 %, 7,3 % y 1,0 % de los receptores de ARCT-2303, en el 8,2 %, 6,2 %, 7,2 % y 0 % de los receptores de aQIV, y en el 5,3 %, 9,5 %, 4,2 % y 1,1 % de los receptores de placebo.

EA sistémicos solicitados por grado de intensidad

Los EA sistémicos graves solicitados fueron menos frecuentes en adultos de 18 a 64 años que en adultos de 65 años o más ($\leq 7,7$ % de los participantes por grupo en la cohorte A frente a $\leq 3,1$ % de los participantes por grupo en la cohorte B).

En la cohorte A después del día 1, la frecuencia global de EA sistémicos graves solicitados para las vacunas administradas de forma simultánea correspondió principalmente a la de la vacuna con mayor frecuencia de EA sistémicos graves cuando se administró con placebo, y esta fue ARCT-2303. De esta manera, se notificaron EA sistémicos graves en el 5,7 % (23/403) de los receptores de ARCT-2303 más QIV frente al 6,9 % (28/403) de los receptores de ARCT-2303 más placebo. En cambio, se notificaron EA sistémicos graves en el 2,0 % (8/398) de los receptores de QIV más placebo.

Después del día 29, se notificaron EA sistémicos graves solicitados en el 7,7 % (30/390) de los receptores de ARCT-2303. Por el contrario, las frecuencias de EA sistémicos graves en los receptores de QIV y de placebo fueron del 1,8 % (7/394) y del 0,8 % (3/393), respectivamente.

En la cohorte B, después del día 1, los EA sistémicos graves solicitados fueron igual de frecuentes en los participantes a los que se administró conjuntamente ARCT-2303 con aQIV que en los participantes a los que se administraron de forma simultánea las vacunas respectivas con placebo. Por lo tanto, se notificaron EA sistémicos graves en el 3,0 % (3/99) de los receptores de ARCT-2303 más aQIV frente al 3,1 % (3/98) de los receptores de ARCT-2303 más placebo y el 3,1 % (3/98) de los receptores de aQIV más placebo.

Después del día 29, las frecuencias de EA sistémicos graves solicitados tanto en los receptores de ARCT-2303 como en los de aQIV fueron similares a las de los receptores de placebo (1,0 % [1/96] y 2,1 % [2/97] frente a 1,0 % [1/95]).

Duración de los EA sistémicos solicitados

No hubo pruebas de que la duración de los EA sistémicos solicitados fuera mayor con la administración simultánea de la vacuna. La mediana de la duración de los EA sistémicos fue de $\leq 2,0$ días.

El día de inicio de los EA sistémicos solicitados

No hubo pruebas de que el día de inicio de los EA sistémicos solicitados fuera diferente con la administración simultánea de la vacuna. El día habitual (mediana) de inicio de los EA sistémicos fue el día 2 para todos los grupos de la cohorte A y la cohorte B.

El uso solicitado de antipiréticos y analgésicos notificado en los 7 días siguientes a cada vacunación

En la cohorte A después del día 1, el uso de antipiréticos y analgésicos correspondió principalmente a la administración de ARCT-2303. Por lo tanto, se notificó el uso de antipiréticos y analgésicos en el 39 % (156/403) de los receptores de ARCT-2303 más QIV frente al 34 % (137/403) de los receptores de ARCT-2303 más placebo. Por el contrario, se notificó el uso de antipiréticos y analgésicos en el 13 % (50/398) de los receptores de QIV más placebo.

En la cohorte A después del día 29, se notificó el uso de antipiréticos y analgésicos en el 34 % (134/390) de los receptores de ARCT-2303, mientras que el uso de antipiréticos y analgésicos en los receptores de QIV se notificó con una frecuencia similar a la de los receptores de placebo (7,6 % [30/394] frente a 9,7 % [38/393]).

En la cohorte B, después del día 1, el uso de antipiréticos y analgésicos fue más frecuente en los participantes a los que se administró conjuntamente ARCT-2303 con aQIV que en los participantes a los que se administraron conjuntamente las vacunas respectivas con placebo. Por lo tanto, en términos de ARCT-2303 coadministrado con aQIV frente a ARCT-2303 coadministrado con placebo o aQIV coadministrado con placebo, se informó del uso de antipiréticos y analgésicos en el 25 % (25/99) de los receptores de ARCT-2303 más aQIV frente al 12 % (12/98) de los receptores de ARCT-2303 más placebo y el 9,2 % (9/98) de los receptores de aQIV más placebo, respectivamente.

En la cohorte B después del día 29, se notificó el uso de antipiréticos y analgésicos en el 14 % (13/96) de los receptores de ARCT-2303, mientras que el uso de antipiréticos y analgésicos en los receptores de aQIV se notificó con una frecuencia similar a la de los receptores de placebo (6,2 % [6/97] frente a 6,3 % [6/95]).

EA no solicitados

EA no solicitados notificados en los 28 días posteriores a cada vacunación

Se notificaron EA no solicitados en frecuencias similares por grupo en cada cohorte y tras la vacunación en el día 1 frente a tras la vacunación en el día 29. Sin embargo, los EA no solicitados se notificaron con más frecuencia en adultos de 18 a 64 años (cohorte A) que en adultos de 65 años o más (cohorte B).

En la cohorte A, en los grupos 1a, 2a y 3a y tras la vacunación en el día 1, se notificaron EA no solicitados por el 20 % (79/403), 20 % (81/403) y 17 % (68/398) de los participantes, respectivamente; y tras la vacunación en el día 29, por el 18 % (71/393), 16 % (62/394) y 19 % (75/390) de los participantes, respectivamente.

En la cohorte B, en los grupos 1b, 2b y 3b y tras la vacunación en el día 1, se notificaron EA no solicitados por el 13 % (13/99), el 8,2 % (8/98) y el 16 % (16/98) de los participantes, respectivamente; y tras la vacunación en el día 29, por el 9,5 % (9/95), el 6,2 % (6/97) y el 18 % (17/96) de los participantes, respectivamente.

La mayoría de los EA no solicitados fueron de intensidad leve a moderada, y se notificaron EA graves o potencialmente mortales en $\leq 1,1$ % de los participantes por grupo. Se notificaron EA potencialmente mortales en un participante del grupo 1a después del día 29, en un participante del grupo 3a después del día 1 y en un participante del grupo 3b después del día 1. Estos EA potencialmente mortales fueron casos de aneurisma de la arteria carótida (grupo 1a; resuelto), crisis hipertensiva (grupo 3a; resuelto) y encefalopatía hipertensiva (grupo 3b; resuelto).

EA no solicitados relacionados con la vacuna del estudio en los 28 días siguientes a cada vacunación

Los EA no solicitados relacionados fueron más frecuentes en adultos de 18 a 64 años que en adultos de 65 años o más ($\leq 6,5$ % de los participantes por grupo en la cohorte A frente a $\leq 4,2$ % de los participantes por grupo en la cohorte B). La mayoría de los EA no solicitados relacionados fueron de intensidad leve o moderada; solo un participante del grupo 1a y un participante del grupo 3a notificaron EA no solicitados graves después de la vacunación en el día 1, y ningún participante de la cohorte B notificó un EA no solicitado grave.

En la cohorte A después del día 1, los EA no solicitados relacionados fueron más frecuentes en los participantes a los que se administró conjuntamente ARCT-2303 con QIV que en los participantes a los que se administraron las vacunas respectivas con placebo. Por lo tanto, se notificaron EA no solicitados relacionados en el 6,5 % (26/403) de los receptores de ARCT-2303 más QIV frente al 4,5 % (18/403) de los receptores de ARCT-2303 más placebo y el 2,5 % (10/398) de los receptores de QIV más placebo.

En la cohorte A después del día 29, se notificaron EA no solicitados relacionados en el 4,9 % (19/390) de los receptores de ARCT-2303, el 2,3 % (9/394) de los receptores de QIV y el 1,3 % (5/393) de los receptores de placebo.

En la cohorte B, no más de un participante por grupo después de cada vacunación notificó un EA no solicitado relacionado, excepto en el grupo 3b después de la administración de aQIV y placebo (día 1), en el que dos participantes notificaron EA no solicitados relacionados, y después de la administración de ARCT-2303 (día 29), en el que cuatro participantes notificaron EA no solicitados relacionados.

En la cohorte A y B y tras las vacunaciones del día 1 o del día 29, la mayoría de los EA no solicitados relacionados se asociaron con trastornos gastrointestinales (principalmente diarrea y vómitos) y trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (en su mayoría síntomas en el lugar de la inyección).

EA no solicitados relacionados con la vacuna del estudio en los 30 minutos siguientes a cada vacunación

El análisis de los EA no solicitados relacionados notificados en los 30 minutos siguientes a cada vacunación se realizó para los EA no solicitados, excluyendo los sinónimos de EA solicitados, ya que los EA solicitados se consideraron relacionados de forma automática con la vacuna del estudio.

En la cohorte A (18-64 años), en los 30 minutos posteriores a la vacunación en el día 1, no se notificó ningún EA no solicitado relacionado en ninguno de los receptores de ARCT-2303 más QIV. Se notificaron cuatro EA no solicitados relacionados en cuatro receptores de ARCT-2303 más placebo, e incluyeron un caso leve de disgeusia, un caso moderado de erupción, un caso leve de erupción y un caso leve de sofoco. Se notificó un EA no solicitado relacionado con un receptor de QIV más placebo, y fue un caso moderado de hipertensión. En los 30 minutos posteriores a la vacunación en el día 29, se notificaron cinco EA no solicitados relacionados en cinco receptores de ARCT-2303, e incluyeron un caso leve de dolor abdominal, un caso leve de hematoma en el lugar de la inyección, un caso moderado de reacción a la inmunización, un caso moderado de hiperhidrosis y un caso leve de prurito. Se notificaron dos EA no solicitados relacionados con un receptor de QIV, y fueron casos leves de erupción en el lugar de inyección y prurito en el lugar de inyección. No se notificó ningún EA no solicitado relacionado en ningún receptor de placebo.

En la cohorte B (mayores de 65 años), en los 30 minutos posteriores a la vacunación en el día 1, no se notificó ningún EA no solicitado relacionado en ningún participante. Dentro de los 30 minutos posteriores a la vacunación en el día 29, se notificaron tres EA no solicitados relacionados en tres receptores de ARCT-2303, e incluyeron un caso leve de presión arterial anormal, un caso leve de aumento de la presión arterial y un caso leve de emergencia hipertensiva. Se notificó un EA no solicitado relacionado para un receptor del placebo, y fue un caso leve de aumento de la presión arterial. No se notificó ningún EA no solicitado relacionado en ningún receptor de aQIV.

Ninguno de los eventos fue serio. En ambas cohortes, todos los eventos se resolvieron excepto uno de aumento de la presión arterial (en la cohorte A), que continuó al final del estudio en un participante que se perdió durante el seguimiento.

EAS desde el día 1 hasta el final del estudio

Desde el día 1 hasta el final del estudio, 28 participantes notificaron 40 EAS; 18 participantes en la cohorte A (de 18 a 64 años) y 10 participantes en la cohorte B (de 65 años o más). En el grupo 1a, se notificaron nueve EAS en siete participantes; en el grupo 2a, se notificaron nueve EAS en cinco participantes; y en el grupo 3a, se notificaron seis EAS en seis participantes. En el grupo 1b, se notificaron dos EAS en dos participantes; en el grupo 2b, se notificaron seis EAS en tres participantes; y en el grupo 3b, se notificaron ocho EAS en cinco participantes. Se notificó un EAS mortal (shock cardiogénico) no relacionado con la vacuna del estudio en un participante del grupo 3b.

EAS relacionados con la vacuna del estudio

Se notificaron dos EAS relacionados en dos participantes, que también se evaluaron como AESI. Un participante estaba en el grupo 3a, y el EAS relacionado fue un evento de pericarditis leve. El otro participante estaba en el grupo 2b, y el EAS relacionado fue un evento de miopericarditis grave. Ambos EAS relacionados se resolvieron antes del final del estudio.

MAAE desde el día 1 hasta el final del estudio

Se notificaron MAAE con frecuencias similares por grupo en cada cohorte y por cohorte.

En la cohorte A, en los grupos 1a, 2a y 3a, se notificaron MAAE en el 26 % (103/403), 24 % (95/403) y 25 % (100/398) de los participantes, respectivamente.

En la cohorte B, en los grupos 1b, 2b y 3b, se notificaron MAAE en el 19 % (19/99), 13 % (13/98) y 19 % (19/98) de los participantes, respectivamente.

La mayoría de los MAAE fueron de intensidad leve a moderada, y se notificaron MAAE graves en $\leq 1,5$ % de los participantes por grupo.

MAAE relacionados con la vacuna del estudio

Los MAAE relacionados fueron infrecuentes por grupo en cada cohorte ($\leq 1,5$ % de los participantes por grupo en la cohorte A y $\leq 4,1$ % de los participantes por grupo en la cohorte B). La mayoría de los MAAE relacionados fueron de intensidad leve a moderada, y solo un participante del grupo 3a informó un MAAE relacionado grave, que fue un evento de estreñimiento que se resolvió.

En la cohorte A, en los grupos 1a, 2a y 3a, se notificaron MAAE relacionados en el 1,0 % (4/403), 0,5 % (2/403) y 1,5 % (6/398) de los participantes, respectivamente.

En la cohorte B, en los grupos 1b, 2b y 3b, se notificaron MAAE relacionados en el 2,0 % (2/99), 0 % (0/98) y 4,1 % (4/98) de los participantes, respectivamente.

En la cohorte A y B, cada MAAE relacionado por síntoma se notificó en un solo participante, excepto diarrea, que se notificó en un participante en los grupos 1a y 2a, y dos participantes en el grupo 3a, urticaria, que se notificó en un participante en los grupos 1a y 3a, y aumento de la presión arterial, que se notificó en dos participantes en los grupos 1b y 3b, respectivamente.

AESI desde el día 1 hasta el final del estudio

Desde el día 1 hasta el final del estudio, se notificaron 12 AESI en ocho participantes, seis AESI en la cohorte A y seis en la cohorte B.

En la cohorte A, se notificaron seis AESI en cinco participantes. Tanto en el grupo 1a como en el grupo 2a, se notificó un AESI para un participante. Estos AESI fueron una trombosis venosa superficial moderada y una embolia pulmonar grave, respectivamente (esta última notificada también como EAS). En el grupo 3a, se notificaron cuatro AESI en tres participantes. Estos AESI fueron dos casos de pericarditis (uno leve y otro moderado) en dos participantes (el caso leve también se notificó como EAS), un caso de tinnitus moderado y un caso de mareo moderado en otro participante.

En la cohorte B, se notificaron seis AESI en tres participantes; un participante en cada grupo. En el grupo 1b, los AESI fueron insuficiencia cardíaca moderada e infarto agudo de miocardio grave (este último notificado también como EAS). En el grupo 2b, los AESI fueron insuficiencia cardíaca moderada, infarto agudo de miocardio grave y miopericarditis grave (estas dos últimas también se notificaron como EAS). En el grupo 3b, el AESI fue un shock cardiogénico mortal (y también se notificó como EAS).

AESI relacionados con la vacuna del estudio

En las cohortes A y B, se notificaron dos AESI relacionados con la vacuna del estudio en dos participantes, uno del grupo 3a y otro del grupo 2b, y estos AESI también se notificaron como EAS. En el grupo 3a, el AESI fue un evento de pericarditis leve. En el grupo 2b, el AESI fue un evento de miopericarditis grave. Ambos AESI relacionados se resolvieron antes del final del estudio.

Eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento

En la cohorte A, se notificaron siete EA que condujeron a la interrupción de la vacuna, dos en el grupo 1a, dos en el grupo 2a y tres en el grupo 3a. Estos EA incluían presión arterial anormal, dermatitis alérgica en el grupo 1a, COVID 19 e hipertensión en el grupo 2a, y forúnculo, COVID-19 y urticaria en el grupo 3a.

En la cohorte B, se notificaron dos EA que condujeron a la interrupción de la vacuna, en los grupos 1b y 3b. Estos EA incluyeron hipersensibilidad de tipo 1 en el grupo 1b y encefalopatía hipertensiva en el grupo 3b.

Se notificaron dos EA que condujeron a la interrupción del estudio en dos participantes de la cohorte A y la cohorte B, respectivamente. Un participante estaba en el grupo 2a, y el EA fue un evento de glioblastoma grave que no estaba relacionado con la vacuna del estudio. Un participante estaba en el grupo 3b, y el EA fue un evento de shock cardiogénico fatal que no estaba relacionado con la vacuna del estudio.

Embarazos

Se notificaron cuatro embarazos en cuatro participantes durante el estudio. Las fechas estimadas de concepción de los cuatro embarazos fueron al menos 2 meses después de la última vacunación.

Muertes

Se notificó una muerte, que correspondió a un participante del grupo 3b y se clasificó como shock cardiogénico y no relacionado con la vacunación del estudio.

CONCLUSIÓN

Conclusiones sobre la inmunogenicidad

Objetivos primarios

El estudio demostró que:

- Una dosis de refuerzo de ARCT-2303 cumplió el criterio de superioridad simple sobre una dosis de refuerzo de ARCT-154, en términos de inducción de NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5.
- Una dosis de refuerzo de ARCT-2303 cumplió el criterio de ausencia de inferioridad con respecto a una dosis de refuerzo de ARCT-154, en términos de inducción de seroconversión para NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5.
- QIV, cuando se administró de forma simultánea con ARCT-2303, cumplió el criterio de ausencia de inferioridad con respecto a QIV sola en cuanto a la inducción de títulos séricos de HI contra las cuatro cepas de QIV.
- ARCT-2303, cuando se coadministró con QIV, cumplió el criterio de ausencia de inferioridad con respecto a ARCT-2303 sola, en cuanto a la inducción de NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5.

Objetivos secundarios

El estudio demostró que:

- Una dosis de refuerzo de ARCT-2303 cumplió el criterio de superioridad sobre una dosis de refuerzo de ARCT-154, en términos de inducción de NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5.
- Una dosis de refuerzo de ARCT-2303 cumplió el criterio de superioridad sobre una dosis de refuerzo de ARCT-154, en términos de inducción de seroconversión para NAb contra la subvariante Ómicron XBB.1.5.

El estudio también demostró que:

- ARCT-2303, coadministrado con QIV, indujo títulos de NAb contra Ómicron XBB.1.5 en un grado similar al inducido por ARCT-2303 coadministrado con placebo.
- QIV, coadministrada con ARCT-2303, indujo títulos de HI contra cada una de las cuatro cepas de QIV en un grado similar a los inducidos por QIV coadministrada con placebo.
- ARCT-2303, coadministrado con aQIV, indujo títulos de NAb contra Ómicron XBB.1.5 con un factor de aumento similar al inducido por el ARCT-2303 coadministrado con placebo.
- La coadministración de aQIV con ARCT-2303 indujo títulos de HI contra cada una de las cuatro cepas de aQIV en un grado similar a los inducidos por aQIV coadministrado con placebo.
- ARCT-2303 pareció inducir títulos duraderos de NAb frente a Ómicron XBB.1.5 durante un máximo de 6 meses tanto en adultos jóvenes (18 a 64 años) como en adultos mayores (65 años o más).

Conclusiones sobre la seguridad

Objetivos secundarios de seguridad

ARCT-2303 y QIV en adultos de 18 a 64 años, y ARCT-2303 y aQIV en adultos de 65 años o más presentaron perfiles de seguridad aceptables cuando se administraron de forma simultánea o solas.

- En adultos de 18 a 64 años de edad, la frecuencia de cualquier EA solicitado, EA solicitados locales y EA solicitados sistémicos fue similar tras la administración simultánea de ARCT-2303 y QIV y la administración independiente de ARCT-2303 (78 % frente a 79 %, 70 % frente a 73 % y 63 % frente a 64 %, respectivamente). Tras la administración simultánea de ARCT-2303 más QIV:
 - Se notificaron EA solicitados en los lugares de la inyección de ARCT-2303 y QIV en el 67 % y el 36 % de los receptores, respectivamente.
 - El dolor fue el EA local solicitado más frecuente.
 - Los EA locales graves tras la administración simultánea fueron infrecuentes (1,2 % y 0,5 % en el lugar de la inyección de ARCT-2303 y QIV, respectivamente), y se notificaron casi en su totalidad por dolor en el lugar de inyección.
 - Los EA sistémicos solicitados informados con mayor frecuencia fueron fatiga, cefalea y mialgia.
 - Los EA sistémicos graves tras la administración simultánea fueron infrecuentes (5,7 %) y se presentaron principalmente por fatiga, cefalea y escalofríos.
 - La mediana de la duración de los síntomas solicitados fue ≤ 2 días.
- En adultos de 65 años o más, la frecuencia de cualquier EA solicitado, EA solicitados locales y EA solicitados sistémicos fue mayor tras la administración simultánea de ARCT-2303 y aQIV que tras la administración independiente de ARCT-2303 (52 % frente a 37 %, 41 % frente a 31 % y 36 % frente a 24 %, respectivamente). Tras la administración simultánea de ARCT-2303 más aQIV:
 - Se notificaron EA solicitados en los lugares de la inyección de ARCT-2303 y aQIV en el 33 % y el 33 % de los receptores, respectivamente.
 - El dolor fue el EA local solicitado más frecuente.
 - No se notificaron EA locales graves.
 - Los EA sistémicos solicitados notificados con mayor frecuencia fueron fatiga, cefalea y mialgia.
 - Los EA sistémicos graves tras la administración simultánea fueron infrecuentes (3,0 %) y se presentaron por fatiga, mareos y fiebre.
 - La mediana de la duración de los síntomas solicitados fue ≤ 2 días.
- Entre el 17 % y el 20 % de los participantes en el estudio de 18 a 64 años de edad y entre el 8,2 % y el 16 % de los participantes de 65 años o más notificaron cualquier EA no solicitado en los 28 días siguientes a la primera vacunación.
- Los EA no solicitados relacionados en los 28 días posteriores a la primera vacunación fueron más frecuentes en adultos de 18 a 64 años que en adultos de 65 años o más ($\leq 6,2$ % de los participantes por grupo frente a $\leq 2,0$ % de los participantes por grupo, respectivamente).
- Se notificaron dos EAS relacionados para dos participantes y también se notificaron como AESI. Un EAS relacionado fue un episodio de pericarditis leve tras QIV y placebo. El otro EAS relacionado fue un evento de miopericarditis grave tras la administración de

aQIV en el día 29 y de ARCT-2303 y placebo en el día 1. No se notificó ningún otro AESI relacionado.

- Los MAAE relacionados fueron infrecuentes por grupo ($\leq 1,5$ % de los participantes por grupo en adultos de 18 a 64 años y $\leq 4,1$ % de los participantes por grupo en adultos de 65 años o más).
- Dos EA de dos participantes condujeron al abandono del estudio, de los cuales uno fue un episodio de shock cardiogénico con desenlace mortal. Ninguno de los dos EA estaba relacionado con la vacuna del estudio.
- Cuatro participantes notificaron cuatro embarazos con fechas estimadas de concepción al menos 2 meses después de la última vacunación.

En conjunto, los datos de reactogenicidad y seguridad respaldan la administración simultánea de las vacunas ARCT-2303 y aQIV/QIV en adultos de 18 a 64 años (cohorte A) y en adultos de 65 años o más (cohorte B). Un mayor número de adultos de 65 años o más notificaron eventos adversos solicitados tras la administración simultánea de ARCT-2303 y aQIV (52 %) que cuando fueron vacunados con ARCT-2303 (37 %) o aQIV (31 %) sola después del día 1. La mayoría de estos eventos fueron de intensidad leve y se debieron a un mayor número de sujetos que manifestaron dolor en el lugar de la inyección con la administración conjunta. No se observó un aumento de la gravedad de las reacciones solicitadas con la administración simultánea en ambas cohortes de edad.