

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka jednodawkowa lub wielodawkowa z szarym wieczkiem. Nie rozcieńczać przed użyciem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 30 mikrogramów tozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Tozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania osób w wieku od 12 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku od 12 lat

Produkt leczniczy Comirnaty jest podawany domięśniowo jako pojedyncza dawka 0,3 ml w przypadku osób w wieku od 12 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 12 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt w wieku od 6 miesięcy i dzieci poniżej 12 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Comirnaty dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6). Nie rozcieńczać przed użyciem.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnice lub śródskórnice.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

Fiolki jednodawkowe

Fiolki jednodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty zawierają 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml szczepionki.

- Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml produktu leczniczego Comirnaty.
- Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Fiolki wielodawkowe

Fiolki wielodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty zawierają 6 dawek szczepionki po 0,3 ml. Aby pobrać 6 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których

występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznany, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Comirnaty można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej.

Różne szczepionki podawane we wstrzyknięciach należy podawać w różne miejsca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży produktem leczniczym Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Comirnaty może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt leczniczy Comirnaty u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odśledzenia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>50\%$), ból mięśni ($>40\%$), dreszcze ($>30\%$), ból stawów ($>20\%$), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($>10\%$). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>90\%$), zmęczenie i ból głowy ($>70\%$), ból mięśni i dreszcze ($>40\%$), ból stawów i gorączka ($>20\%$).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty

(5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po kolejnych dawkach przypominających

Bezpieczeństwo stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku 12 lat i starszych wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pochodzących z badań dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku 18 lat i starszych.

Podgrupa 325 dorosłych w wieku od 18 do ≤ 55 lat, którzy przyjęli 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty od 90 do 180 dni po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty, mediana czasu obserwacji wynosiła 1,4 miesiąca do dnia odcięcia danych 11 marca 2022 r. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u tych uczestników były ból w miejscu wstrzyknięcia ($> 70\%$), zmęczenie ($> 60\%$), ból głowy ($> 40\%$), ból mięśni i dreszcze ($> 20\%$) oraz ból stawów ($> 10\%$).

W podgrupie badania 4 (fazy III) 305 dorosłych w wieku > 55 lat, którzy przyjęli 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty od 5 do 12 miesięcy po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,7 miesiąca do dnia odcięcia danych 16 maja 2022 r. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty był podobny do ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego po podaniu dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (trzecia dawka). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku powyżej 55 lat były ból w miejscu wstrzyknięcia ($> 60\%$), zmęczenie ($> 40\%$), ból głowy ($> 20\%$), ból mięśni i dreszcze ($> 10\%$).

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u osób w wieku od 12 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 12 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyńioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Bezpieczeństwo w przypadku jednoczesnego podawania szczepionek

W badaniu 8, badaniu fazy 3, uczestników w wieku od 18 do 64 lat, którzy otrzymali szczepionkę Comirnaty jednocześnie z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej (ang. seasonal inactivated influenza vaccine, SIIV), a następnie 1 miesiąc później placebo, porównano z uczestnikami, którzy otrzymali inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie z placebo, a następnie

1 miesiąc później samą szczepionkę Comirnaty (n=553 do 564 uczestników w każdej grupie). Zdarzenia reakto-genności były zgłaszane częściej przez uczestników, którzy otrzymywali szczepionkę Comirnaty jednocześnie z czterowalentną szczepionką SIIV, w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymywali samą szczepionkę Comirnaty, ale ogólnie zdarzenia reakto-genności miały w większości nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie jednoczesnego podawania i w grupie po podaniu samej szczepionki Comirnaty były ból w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio 86,2% i 84,4%), zmęczenie (odpowiednio 64,0% i 50,8%) oraz ból głowy (odpowiednio 47,2% i 37,8%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255-0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reakto-genności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczynić się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenie wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 2 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 2. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n^{1b} Okres kontroli^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n^{1b} Okres kontroli^c (n^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n² = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie

skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 3 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 3. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego

w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 4), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 4. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;
- Zgon.

a. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.

b. n2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.

c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.

e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesiące po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (n = 190) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat (n = 170).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Immunogenność u uczestników w wieku 18 lat i starszych – po dawce przypominającej

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty oceniano na podstawie mian przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) w badaniu 2. W tym badaniu dawkę przypominającą podawano 5-8 miesięcy (mediana 7 miesięcy) po drugiej dawce. W badaniu 2 analizy wartości NT50 1 miesiąc po dawce przypominającej w porównaniu do wartości uzyskanych 1 miesiąc od ukończenia cyklu podstawowego u osób w wieku od 18 do 55 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po dawce przypominającej wykazały podobieństwo pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych. Odpowiedź serologiczną uczestnika definiowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości NT50 w porównaniu z punktem początkowym (przed cyklem podstawowym). Tabela 5 zawiera podsumowanie analiz.

Tabela 5. Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – NT50 (miano)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – Porównanie GMT i odsetka odpowiedzi serologicznych 1 miesiąc po dawce przypominającej i 1 miesiąc po podstawowym cyklu – uczestnicy w wieku od 18 do 55 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po dawce przypominającej* – populacja, która otrzymała dawkę przypominającą, możliwa do oceny immunogenności[‡]

	n	1 miesiąc po dawce przypominającej (95% CI)	1 miesiąc po podstawowym cyklu (95% CI)	1 miesiąc po dawce przypominającej - 1 miesiąc po podstawowym cyklu (97,5% CI)	Osiągnięcie celu równoważności (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% (GMT ^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	T ^d
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50% [†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	T ⁱ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; T/N = tak/nie.

[†] SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen.

W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.

* Analizą objęto uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca od otrzymania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa]) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt do 1 miesiąca po dawce przypominającej.

[‡] Wszyscy kwalifikujący się uczestnicy, którzy otrzymali 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty zgodnie z początkową randomizacją, gdzie 2. dawkę podawano w z góry określonym przedziale czasowym (w ciągu od 19 do 42 dni po 1 dawce), otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty, u których uzyskano co najmniej 1 ważny i określony wynik badania immunogenności po podaniu dawki przypominającej na podstawie próbki krwi pobranej w odpowiednim przedziale czasowym (w ciągu od 28 do 42 dni od dawki przypominającej) i u których nie odnotowano żadnych innych istotnych odstępstw od protokołu według oceny lekarza.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania w obu punktach czasowych pobierania próbek w określonym przedziale czasowym.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 97,5% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów badania i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla GMR wynosi $>0,67$, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,80$.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie początkowym, 1 miesiąc po 2. dawce i 1 miesiąc po dawce przypominającej w określonym przedziale czasowym. Wartości te stanowią mianownik w obliczeniach odsetka.
- Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (1 miesiąc po dawce przypominającej – 1 miesiąc po 2. dawce).

- h. Skorygowany 2-stronny CI Walda dla różnicy w odsetkach wyrażony w procentach.
- i. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla różnicy procentowej wynosi >-10%.

Względna skuteczność szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po dawce przypominającej

Analiza okresowa skuteczności w badaniu 4, czyli kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, przeprowadzonym z udziałem ok. 10 000 uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy byli włączeni z badania 2, oceniała potwierdzone przypadki zakażenia COVID-19 zgromadzone w okresie od co najmniej 7 dni po szczepieniu przypominającym do daty odcięcia danych 5 października 2021, co stanowi medianę 2,5 miesiąca obserwacji po szczepieniu przypominającym. Dawkę przypominającą podawano 5-13 miesięcy (mediana 11 miesięcy) po drugiej dawce. Oceniano skuteczność dawki przypominającej szczepionki Comirnaty po cyklu szczepienia podstawowego w porównaniu z grupą placebo, która otrzymała tylko szczepienie podstawowe.

Informacje dotyczące względnej skuteczności szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 przedstawiono w tabeli 6. Względna skuteczność szczepionki u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 88,5% do 97,9%), podobnie jak u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia. Spośród pierwotnych przypadków COVID-19 obserwowanych od 7. dnia po szczepieniu przypominającym 7 pierwotnych przypadków było w grupie otrzymującej szczepionkę Comirnaty i 124 pierwotnych przypadków w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym – uczestnicy w wieku 16 lat i starsi bez potwierdzonego zakażenia – populacja możliwa do oceny skuteczności

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po dawce przypominającej u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N^a=4695 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=4671 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Względna skuteczność szczepionki^e % (95% CI^f)
Pierwsze wystąpienie zakażenia COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5, 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania szczepionki przypominającej) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty 1) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed upływem 7 dni od szczepienia przypominającego).

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
- b. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od szczepienia przypominającego i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- d. n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Względna skuteczność szczepionki w grupie otrzymującej dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty w porównaniu z grupą placebo (nieotrzymującą dawki przypominającej).
- f. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla względnej skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Immunogenność dawki przypominającej po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) u osób, które ukończyły cykl szczepienia podstawowego inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), wnioskuje się na podstawie danych dotyczących immunogenności pochodzących z niezależnego, finansowanego przez Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. National Institutes of Health, NIH) badania klinicznego fazy 1/2 prowadzonego metodą otwartej próby (NCT04889209) w Stanach Zjednoczonych. W tym badaniu dorośli (zakres wieku od 19 do 80 lat), którzy ukończyli szczepienie podstawowe w postaci 2 dawek szczepionki Moderna 100 µg (N = 51, średnia wieku 54±17), pojedynczej dawki szczepionki Janssen (N = 53, średnia wieku 48±14) lub 2 dawek produktu leczniczego Comirnaty 30 µg (N = 50, średnia wieku 50±18) co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania i którzy nie zgłaszali występowania zakażenia SARS-CoV-2 w przeszłości, otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty (30 µg). Dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty prowadziła do 36, 12, i 20 GMR-krotnego wzrostu mian przeciwciał neutralizujących po przyjęciu dawek szczepienia podstawowego, odpowiednio szczepionki Janssen, Moderna i Comirnaty.

Heterologiczna dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty była oceniana również w badaniu CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym z grupą kontrolną fazy 2, dotyczącym trzeciej dawki szczepienia przypominającego przeciw COVID-19, w którym 107 dorosłych uczestników (mediana wieku 71 lat, przedział międzykwartyłowy od 54 do 77 lat) zrandomizowano do otrzymania szczepionki co najmniej 70 dni od przyjęcia 2 dawek szczepionki przeciw COVID-19 AstraZeneca. Po serii szczepienia podstawowego szczepionką przeciw COVID-19 firmy AstraZeneca, pseudowirus (typ dziki), zmiana krotności GMR mian przeciwciał neutralizujących NT50 wzrosła 21,6-krotnie po przyjęciu heterologicznej dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (n = 95).

Immunogenność u uczestników w wieku > 55 lat – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) (czwarta dawka)

W analizie okresowej podgrupy badania 4 (podgrupa E) 305 dorosłych w wieku powyżej 55 lat, którzy ukończyli serię 3 dawek produktu leczniczego Comirnaty (30 µg), otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (30 µg) jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) od 5 do 12 miesięcy od otrzymania 3. dawki. Dane dotyczące podgrupy immunogenności, patrz tabela 7.

Immunogenność u uczestników w wieku od 18 do ≤ 55 lat – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) (czwarta dawka)

W podgrupie D [podgrupa badania 2 (fazy III) i badania 4 (fazy III)] 325 uczestników w wieku od 18 do ≤ 55 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (30 µg) jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) od 90 do 180 dni od otrzymania 3. dawki. Dane dotyczące podgrupy immunogenności, patrz tabela 7.

Tabela 7. Podsumowanie danych dotyczących immunogenności pochodzących od uczestników z podgrupy D (pełna rozszerzona grupa kohorty 2) i podgrupy E (podgrupa oceny immunogenności wyodrębniona z rozszerzonej kohorty) badania C4591031, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty 30 µg jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po dawce przypominającej – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT	Dawka/ punkt czasowy pobrania próbki ^a	Podgrupa D (18 do ≤ 55 lat) Comirnaty 30 µg		Podgrupa E (> 55 lat) Comirnaty 30 µg	
		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 –	1/przed otrzymaniem szczepionki	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)

Omicron BA.1 - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	228	1 063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - szczep referencyjny - NT50 (miano)	1/przed otrzymaniem szczepionki	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1689,5)
	1/1 miesiąc	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Odsetek odpowiedzi serologicznych 1 miesiąc po 4. dawce		N^c	n^e (%) (95% CI^f)	N^c	n^e (%) (95% CI^f)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - szczep referencyjny - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Mediana czasu od otrzymania 3. dawki do otrzymania 4 dawki produktu leczniczego Comirnaty 30 µg to 4,0 miesiące dla kohorty 2 podgrupy D i 6,3 miesiąca dla rozszerzonej kohorty podgrupy E.

Uwaga: pełna rozszerzona grupa podgrupy D = kohorta 2 z wyłączeniem grupy pacjentów, którzy przyjęli szczepionkę przed rozpoczęciem pełnego badania klinicznego (ang. sentinel); podgrupa oceny immunogenności podgrupy E = losowa próba 230 uczestników w każdej grupie szczepionki, wyodrębniona z rozszerzonej kohorty.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty związanej ze szczepieniem w ramach badania i wizyty związanej z pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty związanej ze szczepieniem w ramach badania i podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt przed pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania) i bez COVID-19 w wywiadzie.

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed otrzymaniem szczepienia w ramach badania). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań zarówno w punkcie czasowym przed otrzymaniem szczepionki, jak i w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczono, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekaniian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożonej szczepionki można ją przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub od 2°C do 8°C.

2 lata podczas przechowywania w temperaturze -90°C do -60°C.

W czasie 2-letniego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

Fiołki jednodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiołek jednodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiołki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Fiołki wielodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiołek wielodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 6 godzin lub pojedyncze fiołki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 2-letniego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiołki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchyień od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C, w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Otwarta fiołka

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia

mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Comirnaty w postaci dyspersji jest dostarczany w 2 ml przezroczystej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i szarym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Wielkość opakowania zawierającego fiolki jednodawkowe: 10 fiolek.

Wielkości opakowań zawierających fiolki wielodawkowe: 10 fiolek lub 195 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiolka ma **szare plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań** (osoby w wieku od 12 lat).
- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się w stanie zamrożenia, należy ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Przed użyciem należy upewnić się, że fiolki są całkowicie rozmrożone.
 - Fiolki jednodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek jednodawkowych może zająć 2 godziny.
 - Fiolki wielodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek wielodawkowych może zająć 6 godzin.
- Po przeniesieniu fiolek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku.
- Nieotwarte fiolki można **przechowywać przez okres do 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie pojedyncze zamrożone fiolki można rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Przed użyciem delikatnie zmieszać, odwracając fiolki 10 razy. Nie wstrząsać.
 - Przed zmieszaniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejrzyste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
 - Po zmieszaniu szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
 - Należy sprawdzić, czy fiolka jest fiolką jednodawkową czy fiolką wielodawkową, i przestrzegać odpowiednich instrukcji dotyczących przygotowania zamieszczonych poniżej:
 - Fiolki jednodawkowe
 - Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml szczepionki.
 - Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Fiolki wielodawkowe
 - Fiolki wielodawkowe zawierają 6 dawek po 0,3 ml.
 - Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
 - Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty.
- Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
 - Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Zapisać odpowiednią datę/godzinę na fiolce. Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od pierwszego przekłucia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy
tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolki jednodawkowe

EU/1/20/1528/013

Fiolki wielodawkowe

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka wielodawkowa z pomarańczowym wieczkiem, której zawartość należy rozcieńczyć przed użyciem.

Jedna fiolka (1,3 ml) po rozcieńczeniu zawiera 10 dawek po 0,2 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,2 ml) zawiera 10 mikrogramów tozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Tozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania dzieci w wieku od 5 do 11 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat)

Produkt leczniczy Comirnaty 10 mikrogramów/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako pojedyncza dawka 0,2 ml w przypadku dzieci w wieku od 5 do 11 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 5 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Comirnaty 10 mikrogramów/dawkę należy stosować wyłącznie u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Po rozcieńczeniu, fiolki z produktem leczniczym Comirnaty zawierają 10 dawek szczepionki po 0,2 ml. Aby pobrać 10 dawek z jednej fiolki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania 10 dawek z jednej fiolki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnice lub śródskórnice.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknień domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznanym, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży produktem leczniczym Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Comirnaty może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na produkt leczniczy Comirnaty u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (\geq 20%), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 μ g po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia podstawowego cyklu. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez \geq 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 μ g oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odślepienia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez \geq 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (>40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u osób w wieku od 5 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 5 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyń ruchomy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ⁱ
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczyń ruchomych to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255-0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktogenności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź

komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczynić się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Badanie 2 jest wieloośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenie wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 2 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 2. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 3 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 3. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem

SARS-CoV-2 (tabela 4), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 4. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;
- Zgon.

- a. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- b. n2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
- c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyżeń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji > 2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi

100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (n = 190) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat (n = 170).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 5 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem

SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 6 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 6. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19		5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253		
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% ^f (GMT ^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ⁱ)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50% ^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

- e. Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- f. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- g. n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- h. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- i. Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- j. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- k. Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 7.

Tabela 7. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- a. Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- b. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczono, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczono, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekaniian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

2 lata podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 2-letniego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiołek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 4 godziny lub pojedyncze fiołki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 2-letniego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Należy sprawdzić, czy uaktualniono termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz czy skreślono oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiołki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C i podczas 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C,
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C; w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Wykazano, że po rozcieńczeniu w roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,3 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i pomarańczowym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem. Każda fiolka zawiera 10 dawek, patrz punkt 6.6.

Wielkości opakowań: 10 fiolek lub 195 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiolka ma **pomarańczowe plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (dzieci w wieku od 5 do 11 lat).
- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek może zająć 4 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiolki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiolek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiolki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiolki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie

- Odczekać aż rozmrożona fiolka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiolce, dodając **1,3 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiolce przed wyjęciem igły z korka fiolki, pobierając z niej 1,3 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.

- Delikatnie odwrócić fiolkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiolkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,2 mL

- Po rozcieńczeniu fiołka zawiera 2,6 ml, z których można pobrać 10 dawek po 0,2 ml.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiołki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać 0,2 ml szczepionki Comirnaty dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat. Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 10 dawek z jednej fiołki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania dziesięciu dawek z jednej fiołki.
- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Moguncja
 Niemcy
 tel: +49 6131 9084-0
 faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1528/004
 EU/1/20/1528/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.
 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka wielodawkowa z kasztanowym wieczkiem, której zawartość należy rozcieńczyć przed użyciem.

Jedna fiolka (0,4 ml) po rozcieńczeniu zawiera 10 dawek po 0,2 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,2 ml) zawiera 3 mikrogramy tozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Tozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat bez ukończonego cyklu szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 lub uprzedniego zakażenia SARS-CoV-2 w wywiadzie

Produkt leczniczy Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako cykl 3 dawek (0,2 ml każda) szczepienia podstawowego. Zaleca się podanie drugiej dawki po upływie 3 tygodni od podania pierwszej dawki, a następnie trzeciej dawki co najmniej 8 tygodni po drugiej dawce (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Jeżeli pomiędzy dawkami cyklu podstawowego dziecko ukończy 5 lat, powinno dokończyć cykl szczepienia podstawowego na poziomie tej samej dawki 3 mikrogramy.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat z ukończonym cyklem szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 lub wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 w wywiadzie

Produkt leczniczy Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako pojedyncza dawka 0,2 ml w przypadku niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat.

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 6 miesięcy do 4 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Możliwość zamiennego stosowania

Cykl szczepienia podstawowego może składać się z którejkolwiek wcześniej lub obecnie dopuszczonej do obrotu szczepionki Comirnaty, ale nie może przekraczać całkowitej liczby dawek wymaganych jako cykl podstawowy. Cykl szczepienia podstawowego należy podać tylko raz.

Nie określono zamiennego stosowania produktu leczniczego Comirnaty ze szczepionkami przeciw COVID-19 innych wytwórców.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Po rozcieńczeniu, fiolki z produktem leczniczym Comirnaty zawierają 10 dawek szczepionki po 0,2 ml. Aby pobrać 10 dawek z jednej fiolki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania 10 dawek z jednej fiolki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

U niemowląt w wieku od 6 do mniej niż 12 miesięcy zalecanym miejscem wstrzyknięcia jest przednio-boczna strona uda. U osób w wieku od 1 roku zalecane miejsce wstrzyknięcia to przednio-boczna strona uda lub mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnym lub śródskórnym.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznanym, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań nie jest przeznaczony dla osób powyżej 5. roku życia.

Szczegółowe informacje dotyczące stosowania u osób w wieku od 5 lat, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy – po 3 dawkach

W analizie badania 3 (fazy 2/3) 2 176 niemowląt (1 458 Comirnaty 3 µg i 718 placebo) było w wieku od 6 do 23 miesięcy. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. 720 niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (483 Comirnaty 3 µg i 237 placebo), było obserwowanych przez medianę 1,7 miesiąca po trzeciej dawce.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały jakąkolwiek dawkę cyklu szczepienia podstawowego, były: drażliwość (>60%), senność (>40%), zmniejszenie apetytu (>30%), tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (>20%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 2 do 4 lat – po 3 dawkach

W analizie badania 3 (fazy 2/3), 3 541 dzieci (2 368 Comirnaty 3 µg i 1 173 placebo) było w wieku od 2 do 4 lat. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. 1 268 dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (863 Comirnaty 3 µg i 405 placebo), było obserwowanych przez medianę 2,2 miesiąca po trzeciej dawce.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały jakąkolwiek dawkę cyklu szczepienia podstawowego, były: ból w miejscu wstrzyknięcia i zmęczenie (>40%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez ≥4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (≥20%), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 µg po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia podstawowego cyklu. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 µg oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie

szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odślepienia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>50\%$), ból mięśni ($>40\%$), dreszcze ($>30\%$), ból stawów ($>20\%$), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($>10\%$). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reakto-genności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u osób w wieku od 6 miesięcy

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 6 miesięcy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka ⁱ , świąd, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu ⁱ
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość ^k
	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy; senność ^k
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^l
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; tkliwość w miejscu wstrzyknięcia ^k ; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

a. U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).

b. Kategoria częstości występowania obrzęku naczyńioruchowego to rzadko.

- c. Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- d. Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- e. Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- f. Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- g. W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- h. Zacerwienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 11 lat.
- i. Kategoria częstości występowania wysypki to często u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- j. Kategoria częstości występowania zmniejszenia apetytu to bardzo często u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- k. Drażliwość, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia i senność dotyczą uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- l. Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255–0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37–0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktogenności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane

w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA

przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 2 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 2. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizę objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 3 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 3. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n^{1b} Okres kontroli^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n^{1b} Okres kontroli^c (n^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce

wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 4), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 4. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;
- Zgon.

a. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.

b. n2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.

c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyżeń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (n = 190) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat (n = 170).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do

11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 5 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po

2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 6 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 6. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19		5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253		
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50%^f (GMT^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ^f)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego. Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 7.

Tabela 7. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Skuteczność i immunogenność 3-dawkowego cyklu szczepienia podstawowego u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat

Analiza skuteczności badania 3 została przeprowadzona w połączonej populacji uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat na podstawie przypadków potwierdzonych wśród 873 uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 381 uczestników w grupie placebo (stosunek randomizacji 2:1), którzy otrzymali wszystkie 3 dawki badanej interwencji badawczej w okresie kontroli prowadzonej metodą ślepej próby, kiedy wariant Omicron SARS-CoV-2 (BA.2) był dominującym wariantem w obiegu (dzień odcięcia danych 17 czerwca 2022 r.).

Wyniki skuteczności szczepionki po dawce 3 u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 3. dawce – okres kontroli prowadzonej metodą ślepej próby – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 3. dawki – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny skuteczności (3 dawki)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 3. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 3µg/dawkę N^a=873 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Placebo N^a=381 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
od 6 miesięcy do 4 lat ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
od 2 do 4 lat	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
od 6 miesięcy do 23 miesięcy	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Skróty: NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; N wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; VE = skuteczność szczepionki.

* Uczestnicy, którzy nie mieli serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania 3. dawki) przebytego zakażenia SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik przeciwciała N-wiążącego [surowica] na wizycie po 1. dawce, 1 miesiącu po 2. dawce (jeśli dostępne), 3. dawce (jeśli dostępne), SARS-CoV-2 niewykryty przez NAAT [wymaz z nosa] na wizytach badawczych po 1. dawce, 2. dawce i 3. dawce oraz ujemny wynik NAAT [wymaz z nosa] na jakiegokolwiek niezaplanowanej wizycie przed upływem 7 dni od otrzymania 3. dawki) i nie mieli w wywiadzie COVID-19, zostali włączeni do analizy.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 3. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n² = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Skuteczność szczepionki u uczestników z wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 lub bez zakażenia była podobna do skuteczności u uczestników bez wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2.

Kryteria COVID-19 o ciężkim przebiegu (opisane w protokole, oparte na definicji FDA i zmodyfikowane dla dzieci) zostały spełnione w 12 przypadkach (8 dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 4 dla placebo) wśród uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Wśród uczestników w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy kryteria COVID-19 o ciężkim przebiegu zostały spełnione w 3 przypadkach (2 dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 1 dla placebo).

Analizy immunogenności przeprowadzono na podgrupie immunologicznego badania pomostowego 82 uczestników badania 3 w wieku od 6 do 23 miesięcy i 143 uczestników badania 3 w wieku od 2 do 4 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki w oparciu o dzień odcięcia danych 29 kwietnia 2022 r.

Miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 zostało porównane pomiędzy podgrupą uczestników badania 2/3 fazy w wieku od 6 do 23 miesięcy i od 2 do 4 lat z badania 3 po 1 miesiącu po 3-dawkowym cyklu szczepienia podstawowego i losowo wybraną podgrupą uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 16 do 25 lat po 1 miesiącu po 2-dawkowym cyklu szczepienia podstawowego, przy użyciu testu mikroneutralizacji przeciwko szczepowi referencyjnemu (USA_WA1/2020).

W pierwszorzędkowych immunologicznych analizach pomostowych porównywano średnie geometryczne miana (przy użyciu stosunku średnich geometrycznych [GMR]) i wskaźniki odpowiedzi serologicznej (definiowane jako osiągnięcie co najmniej 4-krotnego wzrostu NT50 SARS-CoV-2 w stosunku do okresu sprzed 1. dawki) w populacji możliwej do oceny immunogenności uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 3. dawce u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy i od 2 do 4 lat oraz do 1 miesiąca po 2. dawce u uczestników w wieku od 16 do 25 lat. Wstępnie ustalone kryteria immunologicznego badania pomostowego zostały spełnione zarówno dla GMR, jak i dla różnicy odpowiedzi serologicznej dla obu grup wiekowych (tabela 9).

Tabela 9. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – uczestnicy w wieku od 6 miesięcy do 4 lat (badanie 3) po 1 miesiącu od podania 3. dawki i uczestnicy w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) po 1 miesiącu od podania 2. dawki – bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2 - populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu po cyklu szczepienia							
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano) ^e							
Wiek	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 miesiąc po dawce 3)	Wiek	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 miesiąc po dawce 2)	Wiek	GMR ^{c,d} (95% CI)
od 2 do 4 lat	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 lat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 lat/od 16 do 25 lat	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 miesięcy	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 lat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 miesięcy/od 16 do 25 lat	1,19 (1,00; 1,42)
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu po cyklu szczepienia							
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano) ^e							
Wiek	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 miesiąc po dawce 3)	Wiek	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 miesiąc po dawce 2)	Wiek	Różnica we wskaźnikach odpowiedzi serologicznej % ^h (95% CI ^j)
od 2 do 4 lat	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	od 16 do 25 lat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 2 do 4 lat/od 16 do 25 lat	1,2 (1,5; 4,2)
od 6 do 23 miesięcy	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 lat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 miesięcy/od 16 do 25 lat	1,2 (3,4; 4,2)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne miana; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych;

N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Uczestnicy, którzy nie mieli serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia [pobranie próbki krwi (do 1 miesiąca po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąc po 3. dawce (badanie 3)) przebytego zakażenia SARS-CoV-2 [(tzn. przeciwciała wiążące N [surowica] ujemne po 1. dawce, 3. dawce (badanie 3) i 1 miesiąc po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąc po 3. dawce (badanie 3)], SARS-CoV-2 niewykryty przez NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w ośrodku po 1. dawce, 2. dawce i 3. dawce (badanie 3), i ujemny wynik testu NAAT (wymaz z nosa) na dowolnej nieplanowanej wizycie do 1 miesiąca po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąca po 3. dawce (badanie 3) i nie mieli w wywiadzie choroby COVID-19, zostali włączeni do analizy.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowana jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości w porównaniu z punktem początkowym (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- a. N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki dla GMT i liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania na podstawie określonego badania dla punktu początkowego i określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki dla wskaźników odpowiedzi serologicznej.
- b. GGMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarymiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- c. GMR i 2 stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- d. Dla każdej młodszej grupy wiekowej (2 do 4 lat, 6 do 23 miesięcy) immunologiczne badanie pomostowe na podstawie GMR jest deklarowane, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla wskaźnika GMR jest większa niż 0,67, a szacunek punktowy GMR jest $\geq 0,8$.
- e. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- f. n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- g. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- h. Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (młodsza grupa wiekowa minus od 16 do 25 lat).
- i. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- j. Dla każdej młodszej grupy wiekowej (2 do 4 lat, 6 do 23 miesięcy) immunologiczne badanie pomostowe na podstawie wskaźnika odpowiedzi serologicznej jest deklarowane, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla wskaźnika różnicy w odsetkach jest większa niż -10.0%, pod warunkiem spełnienia warunków immunologicznego badania pomostowego na podstawie GMR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające

odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekanian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

2 lata podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 2-letniego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 2-letniego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Należy sprawdzić, czy uaktualniono termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz czy skreślono oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiołki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C i podczas 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C; w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Wykazano, że po rozcieńczeniu w roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,4 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i kasztanowym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem. Każda fiołka zawiera 10 dawek, patrz punkt 6.6.

Wielkość opakowania: 10 fiołek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiolka ma **kasztanowe plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat).
- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek może zająć 2 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiolki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiolek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiolki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiolki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie

- Odczekać aż rozmrożona fiolka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiołce, dodając **2,2 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiołce przed wyjęciem igły z korka fiołki, pobierając z niej 2,2 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.
- Delikatnie odwrócić fiolkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiolkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,2 mL

- Po rozcieńczeniu fiolka zawiera 2,6 ml, z których można pobrać 10 dawek po 0,2 ml.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiołki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać 0,2 ml szczepionki Comirnaty dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 10 dawek z jednej fiołki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą

powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania dziesięciu dawek z jednej fiołki.

- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy
tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1528/010

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów)/dawkę dyspersja do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka jednodawkowa lub wielodawkowa z szarym wieczkiem. Nie rozcieńczać przed użyciem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 15 mikrogramów tozinameranu i 15 mikrogramów famtozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Tozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Original). Famtozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów)/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania osób w wieku od 12 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku od 12 lat

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 jest podawany domięśniowo jako pojedyncza dawka 0,3 ml w przypadku osób w wieku od 12 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 12 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt w wieku 6 miesięcy i powyżej i dzieci poniżej 12 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów)/dawkę dyspersja do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6). Nie rozcieńczać przed użyciem.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnie lub śródskórnie.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

Fiolki jednodawkowe

Fiolki jednodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zawierają 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml szczepionki.

- Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Fiolki wielodawkowe

Fiolki wielodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zawierają 6 dawek szczepionki po 0,3 ml. Aby pobrać 6 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych

strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiołek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej.

Różne szczepionki podawane we wstrzyknięciach należy podawać w różne miejsca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych

u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Comirnaty i szczepionek adaptowanych do wariantu Omicron.

Produkt leczniczy Comirnaty 30 µg

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odjęcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odślepienia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (> 40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>30%), dreszcze i ból stawów (>20%).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oraz po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 12 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oraz po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 12 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyńioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

a. U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).

b. Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego to rzadko.

c. Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki

mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.

- d. Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- e. Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- f. Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- g. W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- h. Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Bezpieczeństwo w przypadku jednoczesnego podawania szczepionek

W badaniu 8, badaniu fazy 3, uczestników w wieku od 18 do 64 lat, którzy otrzymali szczepionkę Comirnaty jednocześnie z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej (ang. seasonal inactivated influenza vaccine, SIIV), a następnie 1 miesiąc później placebo, porównano z uczestnikami, którzy otrzymali inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie z placebo, a następnie 1 miesiąc później samą szczepionkę Comirnaty (n=553 do 564 uczestników w każdej grupie). Zdarzenia reaktożenności były zgłaszane częściej przez uczestników, którzy otrzymywali szczepionkę Comirnaty jednocześnie z czterowalentną szczepionką SIIV, w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymywali samą szczepionkę Comirnaty, ale ogólnie zdarzenia reaktożenności miały w większości nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożadanymi zgłaszanymi w grupie jednoczesnego podawania i w grupie po podaniu samej szczepionki Comirnaty były ból w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio 86,2% i 84,4%), zmęczenie (odpowiednio 64,0% i 50,8%) oraz ból głowy (odpowiednio 47,2% i 37,8%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255–0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37–0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktogenności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczynić się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5, 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 2).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 2).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 3).

Tabela 2. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)		
	GMR ^c (95% CI ^c)		GMR ^c (95% CI ^c)		GMR ^c (95% CI ^c)		GMR ^c (95% CI ^c)	
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^j)		
	Różnica ^k (95% CI ^l)		Różnica ^k (95% CI ^l)		Różnica ^k (95% CI ^l)		Różnica ^k (95% CI ^l)	

Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ
---	-----	----------------------------------	-----	----------------------------------	-----	----------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- b. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- c. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- d. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- e. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- f. Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- g. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- h. N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- i. n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- j. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- k. Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- l. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- m. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- n. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 3. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty 30 µg

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale \geq 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników

wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 4. zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 4. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

a. N = liczba uczestników w określonej grupie.

b. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.

- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 5. zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
- b. n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 6), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n_1^a Okres kontroli (n_2^b)	Placebo Przypadki n_1^a Okres kontroli (n_2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^c
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);

- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
 - Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;
 - Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
 - b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
 - c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
 - d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
 - e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
 - f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyżeń od protokołu według oceny lekarza.
 - g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Immunogenność u uczestników w wieku 18 lat i starszych – po dawce przypominającej

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty oceniano na podstawie mian przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) w badaniu 2. W tym badaniu dawkę przypominającą podawano 5-8 miesięcy (mediana 7 miesięcy) po drugiej dawce. W badaniu 2 analizy wartości NT50 1 miesiąc po dawce przypominającej w porównaniu do wartości uzyskanych 1 miesiąc od ukończenia cyklu podstawowego u osób w wieku od 18 do 55 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po dawce przypominającej wykazały podobieństwo pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych. Odpowiedź serologiczną uczestnika definiowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości NT50 w porównaniu z punktem początkowym (przed cyklem podstawowym). Tabela 7. zawiera podsumowanie analiz.

Tabela 7. Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – Porównanie GMT i odsetka odpowiedzi serologicznych 1 miesiąc po dawce przypominającej i 1 miesiąc po podstawowym cyklu – uczestnicy w wieku od 18 do 55 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po dawce przypominającej* – populacja, która otrzymała dawkę przypominającą, możliwa do oceny immunogenności[‡]

	n	1 miesiąc po dawce przypominającej (95% CI)	1 miesiąc po podstawowym cyklu (95% CI)	1 miesiąc po dawce przypominającej - 1 miesiąc po podstawowym cyklu (97,5% CI)	Osiągnięcie celu równoważności (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	T ^d
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	T ⁱ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; T/N = tak/nie.

[†] SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen.

W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.

* Analizą objęto uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca od otrzymania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa]) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt do 1 miesiąca po dawce przypominającej.

± Wszyscy kwalifikujący się uczestnicy, którzy otrzymali 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty zgodnie z początkową randomizacją, gdzie 2. dawkę podawano w z góry określonym przedziale czasowym (w ciągu od 19 do 42 dni po 1 dawce), otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty, u których uzyskano co najmniej 1 ważny i określony wynik badania immunogenności po podaniu dawki przypominającej na podstawie próbki krwi pobranej w odpowiednim przedziale czasowym (w ciągu od 28 do 42 dni od dawki przypominającej) i u których nie odnotowano żadnych innych istotnych odstępstw od protokołu według oceny lekarza.

a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania w obu punktach czasowych pobierania próbek w określonym przedziale czasowym.

- b. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR i 2-stronny 97,5% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów badania i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- d. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla GMR wynosi $>0,67$, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,80$.
- e. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie początkowym, 1 miesiąc po 2. dawce i 1 miesiąc po dawce przypominającej w określonym przedziale czasowym. Wartości te stanowią mianownik w obliczeniach odsetka.
- f. Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- g. Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (1 miesiąc po dawce przypominającej – 1 miesiąc po 2. dawce).
- h. Skorygowany 2-stronny CI Walda dla różnicy w odsetkach wyrażony w procentach.
- i. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla różnicy procentowej wynosi $>-10\%$.

Względna skuteczność szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po dawce przypominającej

Analiza okresowa skuteczności w badaniu 4, czyli kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, przeprowadzonym z udziałem ok. 10 000 uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy byli włączeni z badania 2, oceniała potwierdzone przypadki zakażenia COVID-19 zgromadzone w okresie od co najmniej 7 dni po szczepieniu przypominającym do daty odcięcia danych 5 października 2021, co stanowi medianę 2,5 miesiąca obserwacji po szczepieniu przypominającym. Dawkę przypominającą podawano 5-13 miesięcy (mediana 11 miesięcy) po drugiej dawce. Oceniano skuteczność dawki przypominającej szczepionki Comirnaty po cyklu szczepienia podstawowego w porównaniu z grupą placebo, która otrzymała tylko szczepienie podstawowe.

Informacje dotyczące względnej skuteczności szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 przedstawiono w tabeli 7. Względna skuteczność szczepionki u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 88,5% do 97,9%), podobnie jak u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia. Spośród pierwotnych przypadków COVID-19 obserwowanych od 7. dnia po szczepieniu przypominającym 7 pierwotnych przypadków było w grupie otrzymującej szczepionkę Comirnaty i 124 pierwotnych przypadków w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym – uczestnicy w wieku 16 lat i starsi bez potwierdzonego zakażenia – populacja możliwa do oceny skuteczności

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po dawce przypominającej u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N^a=4695 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=4671 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Względna skuteczność szczepionki^e % (95% CI^f)
Pierwsze wystąpienie zakażenia COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5, 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania szczepionki przypominającej) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-

2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty 1) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed upływem 7 dni od szczepienia przypominającego).

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
- b. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od szczepienia przypominającego i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- d. n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Względna skuteczność szczepionki w grupie otrzymującej dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty w porównaniu z grupą placebo (nieotrzymującą dawki przypominającej).
- f. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla względnej skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Immunogenność dawki przypominającej po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) u osób, które ukończyły cykl szczepienia podstawowego inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), wnioskuje się na podstawie danych dotyczących immunogenności pochodzących z niezależnego, finansowanego przez Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. National Institutes of Health, NIH) badania klinicznego fazy 1/2 prowadzonego metodą otwartej próby (NCT04889209) w Stanach Zjednoczonych. W tym badaniu dorośli (zakres wieku od 19 do 80 lat), którzy ukończyli szczepienie podstawowe w postaci 2 dawek szczepionki Moderna 100 µg (N = 51, średnia wieku 54±17), pojedynczej dawki szczepionki Janssen (N = 53, średnia wieku 48±14) lub 2 dawek produktu leczniczego Comirnaty 30 µg (N = 50, średnia wieku 50±18) co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania i którzy nie zgłaszali występowania zakażenia SARS-CoV-2 w przeszłości, otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty (30 µg). Dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty prowadziła do 36, 12, i 20 GMR-krotnego wzrostu mian przeciwciał neutralizujących po przyjęciu dawek szczepienia podstawowego, odpowiednio szczepionki Janssen, Moderna i Comirnaty.

Heterologiczna dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty była oceniana również w badaniu CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym z grupą kontrolną fazy 2, dotyczącym trzeciej dawki szczepienia przypominającego przeciw COVID-19, w którym 107 dorosłych uczestników (mediana wieku 71 lat, przedział międzykwartyłowy od 54 do 77 lat) zrandomizowano do otrzymania szczepionki co najmniej 70 dni od przyjęcia 2 dawek szczepionki przeciw COVID-19 AstraZeneca. Po serii szczepienia podstawowego szczepionką przeciw COVID-19 firmy AstraZeneca, pseudowirus (typ dziki), zmiana krotności GMR mian przeciwciał neutralizujących NT50 wzrosła 21,6-krotnie po przyjęciu heterologicznej dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (n = 95).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediył)bis(heksano-6,1-diył)bis(2-dekanyan heksyłu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub od 2°C do 8°C.

2 lata podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 2-letniego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

Fiolki jednodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek jednodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fioleki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Fiolki wielodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek wielodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 6 godzin lub pojedyncze fioleki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fioleki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 2-letniego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fioleki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C, w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Otwarte fioleki

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w postaci dyspersji jest dostarczany w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i szarym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Wielkość opakowania zawierającego fiolki jednodawkowe: 10 fiolek.

Wielkości opakowań zawierających fiolki wielodawkowe: 10 fiolek lub 195 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiolka ma **szare plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów)/dawkę dyspersja do wstrzykiwań** (osoby w wieku od 12 lat).
- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się w stanie zamrożenia, należy ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Przed użyciem należy upewnić się, że fiolki są całkowicie rozmrożone.
 - Fiolki jednodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek jednodawkowych może zająć 2 godziny.
 - Fiolki wielodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek wielodawkowych może zająć 6 godzin.
- Po przeniesieniu fiolek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku.
- Nietwarte fiolki można **przechowywać przez okres do 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie pojedyncze zamrożone fiolki można rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nietwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Przed użyciem delikatnie zmieszać, odwracając fiolki 10 razy. Nie wstrząsać.
- Przed zmieszaniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejrzyste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.

- Po zmieszaniu szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
 - Należy sprawdzić, czy fiolka jest fiolką jednodawkową czy fiolką wielodawkową, i przestrzegać odpowiednich instrukcji dotyczących przygotowania zamieszczonych poniżej:
 - Fiolki jednodawkowe
 - Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml szczepionki.
 - Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Fiolki wielodawkowe
 - Fiolki wielodawkowe zawierają 6 dawek po 0,3 ml.
 - Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
 - Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
 - Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Zapisać odpowiednią datę/godzinę na fiolce. Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od pierwszego przekłucia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Moguncja
 Niemcy
 tel: +49 6131 9084-0
 faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolki jednodawkowe

EU/1/20/1528/014

Fiolki wielodawkowe

EU/1/20/1528/008

EU/1/20/1528/009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramów)/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka wielodawkowa z pomarańczowym wieczkiem, której zawartość należy rozcieńczyć przed użyciem.

Jedna fiolka (1,3 ml) po rozcieńczeniu zawiera 10 dawek po 0,2 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,2 ml) zawiera 5 mikrogramów tozinameranu i 5 mikrogramów famtozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Tozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Original). Famtozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramów)/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania dzieci w wieku od 5 do 11 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat)

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako pojedyncza dawka 0,2 ml w przypadku dzieci w wieku od 5 do 11 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 5 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramów)/dawkę należy stosować wyłącznie u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramów)/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Po rozcieńczeniu, fiolki z produktem leczniczym Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zawierają 10 dawek szczepionki po 0,2 ml. Aby pobrać 10 dawek z jednej fiolki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania 10 dawek z jednej fiolki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnice lub śródskórnice.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których

występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Comirnaty i szczepionek adaptowanych do wariantu Omicron.

Produkt leczniczy Comirnaty

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę pierwotnie zatwierdzonej szczepionki Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez co najmniej ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>20%), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 µg po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia podstawowego cyklu. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 µg oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odślepiania danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (>40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reakto-genności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>30%), dreszcze i ból stawów (>20%).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 5 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 5 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyń ruchomy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu

Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^c
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ⁱ
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255-0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdza po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktywności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla szczepu Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5, 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 3).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 3).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 4).

Tabela 3. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)		
	Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e

Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5			Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat	
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^k	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^k	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^j	Różnica^k (95% CI)^l	Różnica^k (95% CI)^l
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 4. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu

produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 5 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 6 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N ^a = 20 998 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI ^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
- b. n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 7), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;

- Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
- c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 8 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 9 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 9. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19		5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253		
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% ^f (GMT ^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ^j)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50% ^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce
Badanie	GMT^c (95% CI^c)	GMT^c (95% CI^c)	GMR^d (95% CI^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.

- c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciężę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekaniian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowoderek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiołki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

2 lata podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 2-letniego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiołek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 4 godziny lub pojedyncze fiołki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 2-letniego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Należy sprawdzić, czy uaktualniono termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz czy skreślono oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiołki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiolka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C i podczas 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C,
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C; w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Wykazano, że po rozcieńczeniu w roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,3 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i pomarańczowym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem. Każda fiolka zawiera 10 dawek, patrz punkt 6.6.

Wielkości opakowań: 10 fiolek lub 195 fiolek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiolka ma **pomarańczowe plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramów)/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (dzieci w wieku od 5 do 11 lat).
- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek może zająć 4 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiolki są całkowicie rozmrożone.

- Po przeniesieniu fiolek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiołki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie

- Odczekać aż rozmrożona fiołka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiołce, dodając **1,3 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiołce przed wyjęciem igły z korka fiołki, pobierając z niej 1,3 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.
- Delikatnie odwrócić fiołkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiołkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,2 mL

- Po rozcieńczeniu fiołka zawiera 2,6 ml, z których można pobrać 10 dawek po 0,2 ml.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiołki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać 0,2 ml szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat.
Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 10 dawek z jednej fiołki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania dziesięciu dawek z jednej fiołki.
- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy
tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1528/011
EU/1/20/1528/012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramów)/dawkę dyspersja do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka jednodawkowa lub wielodawkowa z niebieskim wieczkiem. Nie rozcieńczać przed użyciem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 5 mikrogramów tozinameranu i 5 mikrogramów famtozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Tozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Original). Famtozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Szczepionka jest dyspersją przezroczystą do lekko opalizującej (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramów)/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania dzieci w wieku od 5 do 11 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat)

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 jest podawany domięśniowo jako pojedyncza dawka 0,3 ml w przypadku dzieci w wieku od 5 do 11 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 5 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramów)/dawkę należy stosować wyłącznie u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramów)/dawkę dyspersja do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6). Nie rozcieńczać przed użyciem.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórną lub śródskórną.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

Fiolki jednodawkowe

Fiolki jednodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zawierają 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml szczepionki.

- Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Fiolki wielodawkowe

Fiolki wielodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zawierają 6 dawek szczepionki po 0,3 ml. Aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknień domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych

u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Comirnaty i szczepionek adaptowanych do wariantu Omicron.

Produkt leczniczy Comirnaty

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę pierwotnie zatwierdzonej szczepionki Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez co najmniej ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>20%), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 µg po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia cyklu szczepienia podstawowego. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie

produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 μ g oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odślepienia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (>40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>30%), dreszcze i ból stawów (>20%).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oraz po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 5 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oraz po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 5 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyńnioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ⁱ
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczyńnioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255–0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37–0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktogenności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź

komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.

- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- e. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 3).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 3).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 4).

Tabela 3. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia					
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5		Podgrupa badania 4 Comirnaty	Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat	56 lat i starsi	56 lat i starsi	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty

	n ^a	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^e)	GMR ^c (95% CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5			Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych		Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56		Comirnaty Original/ Omicron BA.4- 5 /Comirnaty
Badanie neutralizacji wirusa SARS- CoV-2	N^h	nⁱ (%) (95% CI^k)	N^h	nⁱ (%) (95% CI^k)	N^h	nⁱ (%) (95% CI^j)	Różnica^k (95% CI^j)	Różnica^k (95% CI^j)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.

- l. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego (<mediana, ≥mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- m. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi >-10%.
- n. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi >-5%.

Tabela 4. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- a. Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- b. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono

uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędownego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 5 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik

w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 6 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz

z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 7), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku

- powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący <300 mmHg);
 - Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
 - Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi <90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi <60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
 - Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
 - Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;
 - Zgon.
- a. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
 - b. n2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
 - c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
 - d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
 - e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
 - f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
 - g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesiące po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (n = 190) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat (n = 170).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 8 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizę objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n² = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali

szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 9 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 9. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19		5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253		
	Punkt czasowy^b	GMT^c (95% CI^c)	GMT^c (95% CI^c)	GMR^d (95% CI^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50%^f (GMT^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy^b	n^g (%) (95% CI^h)	n^g (%) (95% CI^h)	Różnica %ⁱ (95% CIⁱ)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.

- g. n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- h. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- i. Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- j. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- k. Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce
Badanie	GMT^c (95% CI^c)	GMT^c (95% CI^c)	GMR^d (95% CI^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- a. Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- b. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediył)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekaniian heksyłu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub od 2°C do 8°.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

Fiolki jednodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek jednodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Fiolki wielodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek wielodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 6 godzin lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiolki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C, w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Otwarte fiolki

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w postaci dyspersji jest dostarczany w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i niebieskim, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem.

Jedna fiołka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiołka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Wielkość opakowania zawierającego fiołki jednodawkowe: 10 fiołek.

Wielkość opakowania zawierającego fiołki wielodawkowe: 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jakość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **niebieskie plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań)** (dzieci w wieku od 5 do 11 lat).
- Jeśli fiołka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiołkę przechowuje się w stanie zamrożenia, należy ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Przed użyciem należy upewnić się, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
 - Fiołki jednodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek jednodawkowych może zająć 2 godziny.
 - Fiołki wielodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek wielodawkowych może zająć 6 godzin.
- Po przeniesieniu fiołek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez okres do 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie pojedyncze zamrożone fiołki można rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Przed użyciem delikatnie zmieszać, odwracając fiołki 10 razy. Nie wstrząsać.
- Przed zmieszaniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejrzyste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.

- Po zmieszaniu szczepionka powinna mieć postać przejrzystej do lekko opalizującej dyspersji, bez widocznych cząstek. Nie używać szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Należy sprawdzić, czy fiolka jest fiolką jednodawkową czy fiolką wielodawkową, i przestrzegać odpowiednich instrukcji dotyczących przygotowania zamieszczonych poniżej:
 - Fiolki jednodawkowe
 - Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml szczepionki.
 - Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Fiolki wielodawkowe
 - Fiolki wielodawkowe zawierają 6 dawek po 0,3 ml.
 - Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
 - Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat).

Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki.

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Zapisać odpowiednią datę/godzinę na fiolce. Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od pierwszego przekłucia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Moguncja
 Niemcy
 tel: +49 6131 9084-0
 faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolki jednodawkowe

EU/1/20/1528/015

Fiolki wielodawkowe

EU/1/20/1528/016

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka wielodawkowa z kasztanowym wieczkiem, której zawartość należy rozcieńczyć przed użyciem.

Jedna fiolka (0,4 ml) po rozcieńczeniu zawiera 10 dawek po 0,2 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,2 ml) zawiera 1,5 mikrograma tozinameranu i 1,5 mikrograma famtozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Tozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Original). Famtozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat bez ukończonego cyklu szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 lub uprzedniego zakażenia SARS-CoV-2 w wywiadzie

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma/dawkę) jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako cykl 3 dawek (0,2 ml każda) szczepienia podstawowego. Zaleca się podanie drugiej dawki po upływie 3 tygodni od podania pierwszej dawki, a następnie trzeciej dawki co najmniej 8 tygodni po drugiej dawce (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Jeżeli pomiędzy dawkami cyklu szczepienia podstawowego dziecko ukończy 5 lat, powinno dokończyć cykl podstawowy na poziomie tej samej dawki 3 mikrogramy lub 1,5/1,5 mikrograma.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat z ukończonym cyklem szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 lub wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 w wywiadzie

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma/dawkę) jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako pojedyncza dawka 0,2 ml w przypadku niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat.

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 6 miesięcy do 4 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Możliwość zamiennego stosowania

Cykl szczepienia podstawowego może składać się z którejkolwiek wcześniej lub obecnie dopuszczanej do obrotu szczepionki Comirnaty, ale nie może przekraczać całkowitej liczby dawek wymaganych jako cykl podstawowy. Cykl szczepienia podstawowego należy podać tylko raz.

Nie określono zamiennego stosowania produktu leczniczego Comirnaty ze szczepionkami przeciw COVID-19 innych wytwórców.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Po rozcieńczeniu, fiolki z produktem leczniczym Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 zawierają 10 dawek szczepionki po 0,2 ml. Aby pobrać 10 dawek z jednej fiolki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania 10 dawek z jednej fiolki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.

- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

U niemowląt w wieku od 6 do mniej niż 12 miesięcy zalecany miejscem wstrzyknięcia jest przednio-boczna strona uda. U osób w wieku od 1 roku zalecane miejsce wstrzyknięcia to przednio-boczna strona uda lub mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnice lub śródskórnice.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczułica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknień domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrograma)/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań nie jest przeznaczony dla osób powyżej 5. roku życia.

Szczegółowe informacje dotyczące stosowania u osób w wieku od 5 lat, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania dawki produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Comirnaty i szczepionek dostosowanych do wariantu Omicron.

Produkt leczniczy Comirnaty

Niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy – po 3 dawkach

W analizie badania 3 (fazy 2/3) 2 176 niemowląt (1 458 pierwotnie zatwierdzona szczepionka Comirnaty 3 µg i 718 placebo) było w wieku od 6 do 23 miesięcy. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. 720 niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (483 Comirnaty 3 µg i 237 placebo), było obserwowanych przez medianę 1,7 miesiąca po trzeciej dawce.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały jakąkolwiek dawkę cyklu szczepienia podstawowego, były: drażliwość (>60%), senność (>40%), zmniejszenie apetytu (>30%), tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (>20%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 2 do 4 lat – po 3 dawkach

W analizie badania 3 (fazy 2/3), 3 541 dzieci (2 368 Comirnaty 3 µg i 1 173 placebo) było w wieku od 2 do 4 lat. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. 1 268 dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (863 Comirnaty 3 µg i 405 placebo), było obserwowanych przez medianę 2,2 miesiąca po trzeciej dawce.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały jakąkolwiek dawkę cyklu szczepienia podstawowego, były: ból w miejscu wstrzyknięcia i zmęczenie (>40%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($\geq 20\%$), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 µg po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia podstawowego cyklu. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból

w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 μ g oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odślepienia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (> 40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>30%), dreszcze i ból stawów (>20%).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce

szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W 2 grupach z badania 6 (faza 3, grupa 2 i 3) 160 uczestników (grupa 2: 92, grupa 3: 68) w wieku od 6 do 23 miesięcy, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) 2,1 do 8,6 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 2 i 3,8 do 12,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 3. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 4,4 miesiąca w grupie 2 i 6,4 miesiąca w grupie 3.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy były: drażliwość ($>30\%$), zmniejszenie apetytu ($>20\%$), senność, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia i gorączka ($>10\%$).

Dzieci w wieku od 2 do 4 lat – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W 2 grupach z badania 6 (faza 3, grupa 2 i 3) 1 207 uczestników (grupa 2: 218, grupa 3: 989) w wieku od 2 do 4 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) 2,1 do 8,6 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 2 i 2,8 do 17,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 3. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 4,6 miesiąca w grupie 2 i 6,3 miesiąca w grupie 3.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 2 do 4 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>30\%$) i zmęczenie ($>20\%$).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu

lecniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu u osób w wieku od 6 miesięcy

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 6 miesięcy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka ⁱ , świąd, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu ^j
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość ^k
	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy; senność ^k
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d

	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^l
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; tkliwość w miejscu wstrzyknięcia ^k ; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania obrzęku naczynioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 11 lat.
- Kategoria częstości występowania wysypki to często u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- Kategoria częstości występowania zmniejszenia apetytu to bardzo często u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- Drażliwość, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia i senność dotyczą uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255–0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37–0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktywności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 310 uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) po otrzymaniu 3 wcześniejszych dawek produktu leczniczego Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 miesięcy do 4 lat w badaniu 3,

którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji.

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (Bivalent BA.4-5) jako dawkę przypominającą w badaniu 6 w porównaniu z podgrupą uczestników z badania 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, wykazały nadrzędność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 w oparciu o GMR i równoważność w oparciu o różnicę w odsetkach odpowiedzi serologicznych oraz równoważność odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu w oparciu o GMR i różnicę w odsetkach odpowiedzi serologicznych (tabela 2).

Tabela 2. Podgrupa B badania 2 – Stosunek średnich geometrycznych i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3) – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 6 miesięcy do 4 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Stosunek średnich geometrycznych (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3)					
Badanie^f	Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) Badanie 6		Comirnaty (3 µg) Podgrupa badania 3		Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) / Comirnaty (3 µg)
	n^a	GMT^b (95% CI^b)	n^a	GMT^b (95% CI^b)	GMR^c (95% CI)^c
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - Omicron BA.4-5 - NT50 (miano)	223	1 839,3 (1 630,5; 2 074,9)	238	941,0 (838,1; 1 058,2)	1,95 (1,65; 2,31) ^d
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – szczep referencyjny - NT50 (miano)	223	6 636,3 (6 017,5; 7 318,8)	238	7 305,4 (6 645,5; 8 030,7)	0,91 (0,79; 1,04) ^e
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3)					
Badanie^f	Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) Badanie 6		Comirnaty (3 µg) Podgrupa badania 3		Różnica
	N^g	n^h (%) (95% CIⁱ)	N^g	n^h (%) (95% CIⁱ)	%^j (95% CI^k)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - Omicron BA.4-5 - NT50 (miano)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36) ^l
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – szczep referencyjny – NT50 (miano)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48) ^m

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LSMeans = średnie najmniejszych kwadratów; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki w ramach badania). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, pomiar po podaniu szczepienia $\geq 4 \times$ LLOQ oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.

- b. GMT i 2-stronny CI obliczano, podnosząc do potęgi średnie LS i odpowiadające im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym, grupą wiekową (wyłącznie dla wieku ≥ 6 miesięcy do < 5 lat) i grupą szczepionki jako współzmiennymi. Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR i 2-stronny CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS dla badania i odpowiadających im CI w oparciu o taki sam model regresji jak opisano powyżej.
- d. Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- e. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- f. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 r.] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- g. N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartości te stanowią mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- h. n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- i. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- j. Skorygowana różnica w odsetkach, w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowana według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana), wyrażona jako odsetek Comirnaty (Bivalent BA.4-5) [3 μg] – Comirnaty [3 μg]. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- k. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana), wyrażony jako odsetek.
- l. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.
- m. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl podstawowy i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 4).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 4).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 5).

Tabela 4. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu po cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)		
	GMR ^c (95% CI ^c)		GMR ^c (95% CI ^c)					
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu po cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^j)		
	Różnica ^k (95% CI ^l)		Różnica ^k (95% CI ^l)					

Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ
---	-----	----------------------------------	-----	----------------------------------	-----	----------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 5. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu

produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 6 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 7 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N ^a = 20 998 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI ^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
- b. n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- d. n² = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 8), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;

- Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
- c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 9 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 9. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 10 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 10. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19			
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253	5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50%^f (GMT^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ⁱ)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego. Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny

wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Skuteczność i immunogenność 3-dawkowego cyklu szczepienia podstawowego u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat

Analiza skuteczności badania 3 została przeprowadzona w połączonej populacji uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat na podstawie przypadków potwierdzonych wśród 873 uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 381 uczestników w grupie placebo (stosunek randomizacji 2:1), którzy otrzymali wszystkie 3 dawki badanej interwencji badawczej w okresie kontroli prowadzonej metodą ślepej próby, kiedy wariant Omicron SARS-CoV-2 (BA.2) był dominującym wariantem w obiegu (dzień odcięcia danych 17 czerwca 2022 r.).

Wyniki skuteczności szczepionki po dawce 3 u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 3. dawce – okres kontroli prowadzonej metodą ślepej próby – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 3. dawki – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny skuteczności (3 dawki)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 3. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 3µg/dawkę N^a=873 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=381 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
od 6 miesięcy do 4 lat ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
od 2 do 4 lat	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
od 6 miesięcy do 23 miesięcy	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Skróty: NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; N wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; VE = skuteczność szczepionki.

* Uczestnicy, którzy nie mieli serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania 3. dawki) przebytego zakażenia SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik przeciwciała N-wiążącego [surowica] na wizycie po 1. dawce, 1 miesiącu po 2. dawce (jeśli dostępne), 3. dawce (jeśli dostępne), SARS-CoV-2 niewykryty przez NAAT [wymaz z nosa] na wizytach badawczych po 1. dawce, 2. dawce i 3. dawce oraz ujemny wynik NAAT [wymaz z nosa] na jakiegokolwiek niezaplanowanej wizycie przed upływem 7 dni od otrzymania 3. dawki) i nie mieli w wywiadzie COVID-19, zostali włączeni do analizy.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 3. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Skuteczność szczepionki u uczestników z wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 lub bez zakażenia była podobna do skuteczności u uczestników bez wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2.

Kryteria COVID-19 o ciężkim przebiegu (opisane w protokole, oparte na definicji FDA i zmodyfikowane dla dzieci) zostały spełnione w 12 przypadkach (8 dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 4 dla placebo) wśród uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Wśród uczestników

w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy kryteria COVID-19 o ciężkim przebiegu zostały spełnione w 3 przypadkach (2 dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 1 dla placebo).

Analizy immunogenności przeprowadzono na podgrupie immunologicznego badania pomostowego 82 uczestników badania 3 w wieku od 6 do 23 miesięcy i 143 uczestników badania 3 w wieku od 2 do 4 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki w oparciu o dzień odcięcia danych 29 kwietnia 2022 r.

Miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 zostało porównane pomiędzy podgrupą uczestników badania 2/3 fazy w wieku od 6 do 23 miesięcy i od 2 do 4 lat z badania 3 po 1 miesiącu po 3-dawkowym cyklu szczepienia podstawowego i losowo wybraną podgrupą uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 16 do 25 lat po 1 miesiącu po 2-dawkowym cyklu szczepienia podstawowego, przy użyciu testu mikroneutralizacji przeciwko szczepowi referencyjnemu (USA_WA1/2020).

W pierwszorzędowych immunologicznych analizach pomostowych porównywano średnie geometryczne miana (przy użyciu stosunku średnich geometrycznych [GMR]) i wskaźniki odpowiedzi serologicznej (definiowane jako osiągnięcie co najmniej 4-krotnego wzrostu NT50 SARS-CoV-2 w stosunku do okresu sprzed 1. dawki) w populacji możliwej do oceny immunogenności uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 3. dawce u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy i od 2 do 4 lat oraz do 1 miesiąca po 2. dawce u uczestników w wieku od 16 do 25 lat. Wstępnie ustalone kryteria immunologicznego badania pomostowego zostały spełnione zarówno dla GMR, jak i dla różnicy odpowiedzi serologicznej dla obu grup wiekowych (tabela 13).

Tabela 13 GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – uczestnicy w wieku od 6 miesięcy do 4 lat (badanie 3) po 1 miesiącu od podania 3. dawki i uczestnicy w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) po 1 miesiącu od podania 2. dawki – bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2 - populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu po cyklu szczepienia							
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano) ^c							
Wiek	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 miesiąc po dawce 3)	Wiek	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 miesiąc po dawce 2)	Wiek	GMR ^{c,d} (95% CI)
od 2 do 4 lat	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 lat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 lat/od 16 do 25 lat	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 miesięcy	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 lat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 miesięcy/od 16 do 25 lat	1,19 (1,00; 1,42)
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu po cyklu szczepienia							
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano) ^c							
Wiek	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 miesiąc po dawce 3)	Wiek	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 miesiąc po dawce 2)	Wiek	Różnica we wskaźnikach odpowiedzi serologicznej % ^h (95% CI ^j)
od 2 do 4 lat	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	od 16 do 25 lat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 2 do 4 lat/od 16 do 25 lat	1,2 (1,5; 4,2)
od 6 do 23 miesięcy	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 lat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 miesięcy/od 16 do 25 lat	1,2 (3,4; 4,2)

						25 lat	
--	--	--	--	--	--	--------	--

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Uczestnicy, którzy nie mieli serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia [pobranie próbki krwi (do 1 miesiąca po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąc po 3. dawce (badanie 3)) przebytego zakażenia SARS-CoV-2 [(tzn. przeciwciała wiążące N [surowica] ujemne po 1. dawce, 3. dawce (badanie 3) i 1 miesiąc po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąc po 3. dawce (badanie 3)), SARS-CoV-2 niewykryty przez NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w ośrodku po 1. dawce, 2. dawce i 3. dawce (badanie 3), i ujemny wynik testu NAAT (wymaz z nosa) na dowolnej nieplanowanej wizycie do 1 miesiąca po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąca po 3. dawce (badanie 3) i nie mieli w wywiadzie choroby COVID-19, zostali włączeni do analizy.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowana jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości w porównaniu z punktem początkowym (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki dla GMT i liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania na podstawie określonego badania dla punktu początkowego i określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki dla wskaźników odpowiedzi serologicznej.
- GGMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarymiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Dla każdej młodszej grupy wiekowej (2 do 4 lat, 6 do 23 miesięcy) immunologiczne badanie pomostowe na podstawie GMR jest deklarowane, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla wskaźnika GMR jest większa niż 0,67, a szacunek punktowy GMR jest $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (młodsza grupa wiekowa minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Dla każdej młodszej grupy wiekowej (2 do 4 lat, 6 do 23 miesięcy) immunologiczne badanie pomostowe na podstawie wskaźnika odpowiedzi serologicznej jest deklarowane, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla wskaźnika różnicy w odsetkach jest większa niż -10,0%, pod warunkiem spełnienia warunków immunologicznego badania pomostowego na podstawie GMR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekaniian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C. Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

2 lata podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 2-letniego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiołki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 2-letniego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Należy sprawdzić, czy uaktualniono termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz czy skreślono oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiołki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C i podczas 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C,
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C; w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Wykazano, że po rozcieńczeniu w roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,4 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i kasztanowym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem. Każda fiołka zawiera 10 dawek, patrz punkt 6.6.

Wielkość opakowania: 10 fiołek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **kasztanowe plastikowe wieczko**, a **nazwa produktu leczniczego to Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 mikrogramów)/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat).
- Jeśli fiołka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiołkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek może zająć 2 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiołek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiołki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie

- Odczekać aż rozmrożona fiołka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiołce, dodając **2,2 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiołce przed wyjęciem igły z korka fiołki, pobierając z niej 2,2 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.
- Delikatnie odwrócić fiołkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiołkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,2 mL

- Po rozcieńczeniu fiołka zawiera 2,6 ml, z których można pobrać 10 dawek po 0,2 ml.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiołki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać 0,2 ml szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat.
Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 10 dawek z jednej fiołki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania dziesięciu dawek z jednej fiołki.
- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy
tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1528/017

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań
 Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
 Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka jednodawkowa lub wielodawkowa, lub ampułko-strzykawka jednodawkowa. Fiolka jednodawkowa i fiolka wielodawkowa ma szare wieczko. Nie rozcieńczać przed użyciem.

Tabela 1. Skład jakościowy i ilościowy produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramów/dawkę

Postać farmaceutyczna produktu	Pojemnik	Dawka (dawki) na pojemnik (patrz punkty 4.2 i 6.6)	Zawartości na dawkę
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań	Fiolka jednodawkowa	1 dawka zawierająca 0,3 ml	Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 30 mikrogramów rakstozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).
	Fiolka wielodawkowa (2,25 ml)	6 dawek po 0,3 ml	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	Ampułko-strzykawka	1 dawka zawierająca 0,3 ml	

Rakstozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania osób w wieku od 12 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku od 12 lat

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramów/dawkę jest podawany domięśniowo jako pojedyncza dawka 0,3 ml w przypadku osób w wieku od 12 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 12 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt w wieku od 6 miesięcy i dzieci poniżej 12 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Comirnaty dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6). Nie rozcieńczać przed użyciem.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnice lub śródskórnice.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

Fiolki jednodawkowe

Fiolki jednodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty Omicron XBB.1.5 zawierają 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml szczepionki.

- Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Fiolki wielodawkowe

Fiolki wielodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty Omicron XBB.1.5 zawierają 6 dawek szczepionki po 0,3 ml. Aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki, należy używać strzykawek i (lub) igieł

z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiołek.

Ampułko-strzykawki

- Każda ampułko-strzykawka jednodawkowa produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 zawiera 1 dawkę zawierającą 0,3 ml szczepionki.
- Należy przyłączyć igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych i podać całą objętość.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty Omicron XBB.1.5 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Comirnaty Omicron XBB.1.5 można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej.

Różne szczepionki podawane we wstrzyknięciach należy podawać w różne miejsca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty Omicron XBB.1.5 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Produkt leczniczy Comirnaty 30 µg

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę pierwotnie zatwierdzonej szczepionki Comirnaty oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odślepienia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (>40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>90\%$), zmęczenie i ból głowy ($>70\%$), ból mięśni i dreszcze ($>40\%$), ból stawów i gorączka ($>20\%$).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po kolejnych dawkach przypominających

Bezpieczeństwo stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku 12 lat i starszych wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pochodzących z badań dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku 18 lat i starszych.

Podgrupa 325 dorosłych w wieku od 18 do ≤ 55 lat, którzy przyjęli 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty od 90 do 180 dni po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty, mediana czasu obserwacji wynosiła 1,4 miesiąca do dnia odcięcia danych 11 marca 2022 r. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u tych uczestników były ból w miejscu wstrzyknięcia ($> 70\%$), zmęczenie ($> 60\%$), ból głowy ($> 40\%$), ból mięśni i dreszcze ($> 20\%$) oraz ból stawów ($> 10\%$).

W podgrupie badania 4 (fazy III) 305 dorosłych w wieku > 55 lat, którzy przyjęli 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty od 5 do 12 miesięcy po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,7 miesiąca do dnia odcięcia danych 16 maja 2022 r. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty był podobny do ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego po podaniu dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (trzecia dawka). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku powyżej 55 lat były ból w miejscu wstrzyknięcia ($> 60\%$), zmęczenie ($> 40\%$), ból głowy ($> 20\%$), ból mięśni i dreszcze ($> 10\%$).

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>60\%$), zmęczenie ($>50\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>20\%$), dreszcze ($>10\%$) i ból stawów ($>10\%$).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 12 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 12 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyńioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Bezpieczeństwo w przypadku jednoczesnego podawania szczepionek

W badaniu 8, badaniu fazy 3, uczestników w wieku od 18 do 64 lat, którzy otrzymali szczepionkę Comirnaty jednocześnie z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej (ang. seasonal inactivated influenza vaccine, SIIV), a następnie 1 miesiąc później placebo, porównano

z uczestnikami, którzy otrzymali inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie z placebo, a następnie 1 miesiąc później samą szczepionkę Comirnaty (n=553 do 564 uczestników w każdej grupie). Zdarzenia reakto-genności były zgłaszane częściej przez uczestników, którzy otrzymywali szczepionkę Comirnaty jednocześnie z czterowalentną szczepionką SIIV, w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymywali samą szczepionkę Comirnaty, ale ogólnie zdarzenia reakto-genności miały w większości nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie jednoczesnego podawania i w grupie po podaniu samej szczepionki Comirnaty były ból w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio 86,2% i 84,4%), zmęczenie (odpowiednio 64,0% i 50,8%) oraz ból głowy (odpowiednio 47,2% i 37,8%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255-0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reakto-genności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczynić się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5, 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 3).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 3).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 4).

Tabela 3. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^e)	GMR ^c (95% CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥4-krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.

- b. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- d. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- e. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- f. Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- g. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- h. N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- i. n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- j. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- k. Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- l. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($< \text{mediana}$, $\geq \text{mediana}$) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- m. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- n. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 4. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- a. Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- b. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty 30 µg

Badanie 2 jest wieloośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędownego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki.

Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 5 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 6 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem

SARS-CoV-2 (tabela 7), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;
- Zgon.

a. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.

b. n2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.

c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.

e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.

g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji > 2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi

100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (n = 190) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat (n = 170).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Immunogenność u uczestników w wieku 18 lat i starszych – po dawce przypominającej

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty oceniano na podstawie mian przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) w badaniu 2. W tym badaniu dawkę przypominającą podawano 5-8 miesięcy (mediana 7 miesięcy) po drugiej dawce. W badaniu 2 analizy wartości NT50 1 miesiąc po dawce przypominającej w porównaniu do wartości uzyskanych 1 miesiąc od ukończenia cyklu podstawowego u osób w wieku od 18 do 55 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po dawce przypominającej wykazały podobieństwo pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych. Odpowiedź serologiczną uczestnika definiowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości NT50 w porównaniu z punktem początkowym (przed cyklem podstawowym). Tabela 8 zawiera podsumowanie analiz.

Tabela 8. Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – Porównanie GMT i odsetka odpowiedzi serologicznych 1 miesiąc po dawce przypominającej i 1 miesiąc po podstawowym cyklu – uczestnicy w wieku od 18 do 55 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po dawce przypominającej* – populacja, która otrzymała dawkę przypominającą, możliwa do oceny immunogenności[‡]

	n	1 miesiąc po dawce przypominającej (95% CI)	1 miesiąc po podstawowym cyklu (95% CI)	1 miesiąc po dawce przypominającej - 1 miesiąc po podstawowym cyklu (97,5% CI)	Osiągnięcie celu równoważności (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	T ^d
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	T ⁱ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; T/N = tak/nie.

[†] SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen.

W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.

* Analizą objęto uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca od otrzymania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa]) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt do 1 miesiąca po dawce przypominającej.

± Wszyscy kwalifikujący się uczestnicy, którzy otrzymali 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty zgodnie z początkową randomizacją, gdzie 2. dawkę podawano w z góry określonym przedziale czasowym (w ciągu od 19 do 42 dni po 1 dawce), otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty, u których uzyskano co najmniej 1 ważny i określony wynik badania immunogenności po podaniu dawki przypominającej na podstawie próbki krwi pobranej w odpowiednim przedziale czasowym (w ciągu od 28 do 42 dni od dawki przypominającej) i u których nie odnotowano żadnych innych istotnych odstępstw od protokołu według oceny lekarza.

a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania w obu punktach czasowych pobierania próbek w określonym przedziale czasowym.

b. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. GMR i 2-stronny 97,5% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów badania i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

d. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla GMR wynosi $>0,67$, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,80$.

e. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie początkowym, 1 miesiąc po 2. dawce i 1 miesiąc po dawce przypominającej w określonym przedziale czasowym. Wartości te stanowią mianownik w obliczeniach odsetka.

f. Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.

g. Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (1 miesiąc po dawce przypominającej – 1 miesiąc po 2. dawce).

h. Skorygowany 2-stronny CI Walda dla różnicy w odsetkach wyrażony w procentach.

- i. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla różnicy procentowej wynosi >-10%.

Względna skuteczność szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po dawce przypominającej

Analiza okresowa skuteczności w badaniu 4, czyli kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, przeprowadzonym z udziałem ok. 10 000 uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy byli włączeni z badania 2, oceniała potwierdzone przypadki zakażenia COVID-19 zgromadzone w okresie od co najmniej 7 dni po szczepieniu przypominającym do daty odcięcia danych 5 października 2021, co stanowi medianę 2,5 miesiąca obserwacji po szczepieniu przypominającym. Dawkę przypominającą podawano 5-13 miesięcy (mediana 11 miesięcy) po drugiej dawce. Oceniano skuteczność dawki przypominającej szczepionki Comirnaty po cyklu szczepienia podstawowego w porównaniu z grupą placebo, która otrzymała tylko szczepienie podstawowe.

Informacje dotyczące względnej skuteczności szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 przedstawiono w tabeli 9. Względna skuteczność szczepionki u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 88,5% do 97,9%), podobnie jak u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia. Spośród pierwotnych przypadków COVID-19 obserwowanych od 7. dnia po szczepieniu przypominającym 7 pierwotnych przypadków było w grupie otrzymującej szczepionkę Comirnaty i 124 pierwotnych przypadków w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 9. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym – uczestnicy w wieku 16 lat i starsi bez potwierdzonego zakażenia – populacja możliwa do oceny skuteczności

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po dawce przypominającej u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N^a=4695 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=4671 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Względna skuteczność szczepionki^e % (95% CI^f)
Pierwsze wystąpienie zakażenia COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5, 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania szczepionki przypominającej) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty 1) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed upływem 7 dni od szczepienia przypominającego).

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od szczepienia przypominającego i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Względna skuteczność szczepionki w grupie otrzymującej dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty w porównaniu z grupą placebo (nieotrzymującą dawki przypominającej).
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla względnej skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Immunogenność dawki przypominającej po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) u osób, które ukończyły cykl szczepienia podstawowego inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), wnioskuje się na podstawie danych dotyczących immunogenności pochodzących z niezależnego, finansowanego przez Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. National Institutes of Health, NIH) badania klinicznego fazy 1/2 prowadzonego metodą otwartej próby (NCT04889209) w Stanach Zjednoczonych. W tym badaniu dorośli (zakres wieku od 19 do 80 lat), którzy ukończyli szczepienie podstawowe w postaci 2 dawek szczepionki Moderna 100 µg (N = 51, średnia wieku 54±17), pojedynczej dawki szczepionki Janssen (N = 53, średnia wieku 48±14) lub 2 dawek produktu leczniczego Comirnaty 30 µg (N = 50, średnia wieku 50±18) co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania i którzy nie zgłaszali występowania zakażenia SARS-CoV-2 w przeszłości, otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty (30 µg). Dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty prowadziła do 36, 12, i 20 GMR-krotnego wzrostu mian przeciwciał neutralizujących po przyjęciu dawek szczepienia podstawowego, odpowiednio szczepionki Janssen, Moderna i Comirnaty.

Heterologiczna dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty była oceniana również w badaniu CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), wielośrodowym, randomizowanym, prowadzonym z grupą kontrolną fazy 2, dotyczącym trzeciej dawki szczepienia przypominającego przeciw COVID-19, w którym 107 dorosłych uczestników (mediana wieku 71 lat, przedział międzykwartylowy od 54 do 77 lat) zrandomizowano do otrzymania szczepionki co najmniej 70 dni od przyjęcia 2 dawek szczepionki przeciw COVID-19 AstraZeneca. Po serii szczepienia podstawowego szczepionką przeciw COVID-19 firmy AstraZeneca, pseudowirus (typ dziki), zmiana krotności GMR mian przeciwciał neutralizujących NT50 wzrosła 21,6-krotnie po przyjęciu heterologicznej dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (n = 95).

Immunogenność u uczestników w wieku > 55 lat – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) (czwarta dawka)

W analizie okresowej podgrupy badania 4 (podgrupa E) 305 dorosłych w wieku powyżej 55 lat, którzy ukończyli serię 3 dawek produktu leczniczego Comirnaty (30 µg), otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (30 µg) jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) od 5 do 12 miesięcy od otrzymania 3. dawki. Dane dotyczące podgrupy immunogenności, patrz tabela 7.

Immunogenność u uczestników w wieku od 18 do ≤ 55 lat – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) (czwarta dawka)

W podgrupie D [podgrupa badania 2 (fazy III) i badania 4 (fazy III)] 325 uczestników w wieku od 18 do ≤ 55 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (30 µg) jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) od 90 do 180 dni od otrzymania 3. dawki. Dane dotyczące podgrupy immunogenności, patrz tabela 10.

Tabela 10. Podsumowanie danych dotyczących immunogenności pochodzących od uczestników z podgrupy D (pełna rozszerzona grupa kohorty 2) i podgrupy E (podgrupa oceny immunogenności wyodrębniona z rozszerzonej kohorty) badania C4591031, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty 30 µg jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po dawce przypominającej – populacja możliwa do oceny immunogenności

	Dawka/ punkt czasowy pobrania próbki ^a	Podgrupa D (18 do ≤ 55 lat) Comirnaty 30 µg		Podgrupa E (> 55 lat) Comirnaty 30 µg	
GMT		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 –	1/przed otrzymaniem szczepionki	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)

Omicron BA.1 - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	228	1 063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - szczep referencyjny - NT50 (miano)	1/przed otrzymaniem szczepionki	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1689,5)
	1/1 miesiąc	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Odsetek odpowiedzi serologicznych 1 miesiąc po 4. dawce		N^c	n^e (%) (95% CI^f)	N^c	n^e (%) (95% CI^f)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - szczep referencyjny - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Mediana czasu od otrzymania 3. dawki do otrzymania 4 dawki produktu leczniczego Comirnaty 30 µg to 4,0 miesiące dla kohorty 2 podgrupy D i 6,3 miesiąca dla rozszerzonej kohorty podgrupy E.

Uwaga: pełna rozszerzona grupa podgrupy D = kohorta 2 z wyłączeniem grupy pacjentów, którzy przyjęli szczepionkę przed rozpoczęciem pełnego badania klinicznego (ang. sentinel); podgrupa oceny immunogenności podgrupy E = losowa próba 230 uczestników w każdej grupie szczepionki, wyodrębniona z rozszerzonej kohorty.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty związanej ze szczepieniem w ramach badania i wizyty związanej z pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty związanej ze szczepieniem w ramach badania i podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt przed pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania) i bez COVID-19 w wywiadzie.

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed otrzymaniem szczepienia w ramach badania). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań zarówno w punkcie czasowym przed otrzymaniem szczepionki, jak i w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekanian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Fiolki

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub od 2°C do 8°C.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

Fiolki jednodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek jednodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Fiolki wielodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek wielodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 6 godzin lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiolki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiolka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C, w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Otwarte fiolki

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

Ampułko-strzykawki

Należy potwierdzić warunki przechowywania dla różnych rodzajów ampułko-strzykawek.

Plastikowe ampułko-strzykawki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

12 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze -90°C do -60°C.

W czasie 12-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) ampułko-strzykawki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania plastikowych ampułko-strzykawek

Zamrożone opakowanie 10 ampułko-strzykawek należy rozmrażać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 30°C) przez 60 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) plastikowe ampułko-strzykawki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 12-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać zaktualizowany termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem zaktualizowanego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce, oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem rozmrożone ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C i przygotowywanie ampułko-strzykawek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

Poniższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

W przypadku rozmrożenia pojedynczej zamrożonej ampułko-strzykawki poza pudełkiem tekturowym w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 30°C), nie należy jej przechowywać lecz zużyć natychmiast.

Z danych dotyczących stabilności wynika, że ampułko-strzykawka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

Szklane ampułko-strzykawki

Szczepionka zostanie dostarczona i będzie przechowywana w temperaturze od 2°C do 8°C (wyłącznie w lodówce).

8 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

Przed użyciem ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C i przygotowywanie ampułko-strzykawek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki i plastikowe ampułko-strzykawki

Przechowywać fiolki jednodawkowe, fiolki wielodawkowe i zamrożone plastikowe ampułko-strzykawki w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Szklane ampułko-strzykawki

Szklane ampułko-strzykawki przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. NIE ZAMRAŻAĆ.

Fiolki i ampułko-strzykawki

Przechowywać szczepionkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki jednodawkowe i wielodawkowe

Produkt leczniczy dostarczany w 2 ml przezroczystej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutylowej) i szarym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Wielkość opakowania zawierającego fiolki jednodawkowe: 10 fiolek.

Wielkości opakowań zawierających fiolki wielodawkowe: 10 fiolek lub 195 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Ampułko-strzykawki

Plastikowe ampułko-strzykawki

Produkt leczniczy dostarczany w ampułko-strzykawce jednodawkowej (1 ml długa plastikowa strzykawka z cyklicznego kopolimeru olefinowego) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutylowej) i nasadką (z syntetycznej gumy bromobutylowej) bez igły.

Wielkość opakowania: 10 ampułko-strzykawek.

Szklane ampulko-strzykawki

Produkt leczniczy dostarczany w ampulko-strzykawce jednodawkowej (strzykawka ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i nasadką (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) bez igły.

Wielkość opakowania: 10 ampulko-strzykawek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty Omicron XBB.1.5 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

Instrukcja dotycząca fiolek jednodawkowych i wielodawkowych

- Należy **zweryfikować**, czy fiolka ma **szare plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań** (osoby w wieku od 12 lat).
- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się w stanie zamrożenia, należy ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Przed użyciem należy upewnić się, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
 - Fiołki jednodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek jednodawkowych może zająć 2 godziny.
 - Fiołki wielodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek wielodawkowych może zająć 6 godzin.
- Po przeniesieniu fiołek do przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez okres do 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie pojedyncze zamrożone fiołki można rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Przed użyciem delikatnie mieszać, odwracając fiołki 10 razy. Nie wstrząsać.
- Przed zmieszaniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejrzyste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Po zmieszaniu szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Należy sprawdzić, czy fiolka jest fiolką jednodawkową czy fiolką wielodawkową, i przestrzegać odpowiednich instrukcji dotyczących przygotowania zamieszczonych poniżej:
 - Fiołki jednodawkowe
 - Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml szczepionki.
 - Fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Fiołki wielodawkowe
 - Fiołki wielodawkowe zawierają 6 dawek po 0,3 ml.
 - Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiołki, używając jednorazowego, jałowego wacika.

- Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty Omicron XBB.1.5. Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Zapisać odpowiednią datę/godzinę na fiolce wielodawkowej. Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od pierwszego przekłucia należy wyrzucić.

Instrukcja dotycząca ampułko-strzykawek

Plastikowe ampułko-strzykawki

- Zamrożone ampułko-strzykawki należy całkowicie rozmrozić przed użyciem.
 - Opakowanie zawierające 10 ampułko-strzykawek można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C. Rozmrożenie może zająć 2 godziny.
 - Alternatywnie opakowanie zawierające 10 ampułko-strzykawek można rozmrażać przez 60 minut w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 30°C).
- W przypadku rozmrożenia pojedynczej ampułko-strzykawki poza pudełkiem tekturowym w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 30°C), należy ją zużyć natychmiast.
- Po przeniesieniu ampułko-strzykawek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku. Jeśli ampułko-strzykawki dostarczono w temperaturze od 2 °C do 8 °C, należy sprawdzić, czy zaktualizowano termin ważności.
- Rozmrożone (wcześniej zamrożone) ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C, przy czym nie wolno przekraczać terminu ważności (EXP) wydrukowanego na opakowaniu. Po rozmrożeniu szczepionki nie należy ponownie zamrażać.
- Przed użyciem rozmrożone ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C i przygotowywanie ampułko-strzykawek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.
- Zdjąć nasadkę, powoli przekręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Nie wstrząsać. Należy przyłączyć igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych i podać całą objętość.

Szklane ampułko-strzykawki

- Przed użyciem ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C i przygotowywanie ampułko-strzykawek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.
- Zdjąć nasadkę, powoli przekręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Nie wstrząsać. Należy przyłączyć igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych i podać całą objętość.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy

tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolki jednodawkowe

EU/1/20/1528/018

Fiolki wielodawkowe

EU/1/20/1528/019

EU/1/20/1528/020

Plastikowe ampulko-strzykawki

EU/1/20/1528/025

Szklane ampulko-strzykawki

EU/1/20/1528/027

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka wielodawkowa z pomarańczowym wieczkiem, której zawartość należy rozcieńczyć przed użyciem.

Jedna fiolka (1,3 ml) po rozcieńczeniu zawiera 10 dawek po 0,2 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,2 ml) zawiera 10 mikrogramów rakstozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Rakstozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania dzieci w wieku od 5 do 11 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat)

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako pojedyncza dawka 0,2 ml w przypadku dzieci w wieku od 5 do 11 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 5 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę należy stosować wyłącznie u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Po rozcieńczeniu, fiołki z produktem leczniczym Comirnaty Omicron XBB.1.5 zawierają 10 dawek szczepionki po 0,2 ml. Aby pobrać 10 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania 10 dawek z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiołek.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnice lub śródskórnice.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty Omicron XBB.1.5 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty Omicron XBB.1.5 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Produkt leczniczy Comirnaty

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę pierwotnie zatwierdzonej szczepionki Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($\geq 20\%$), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 µg po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia podstawowego cyklu. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 µg oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych

otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odśledzenia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>50\%$), ból mięśni ($>40\%$), dreszcze ($>30\%$), ból stawów ($>20\%$), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($>10\%$). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 5 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 5 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyń ruchomy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy

	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ⁱ
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255-0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktywności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku

od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę

przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 3).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 3).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 4).

Tabela 3. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia									
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek	
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)			
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f	
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g	
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia									

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicr on BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4- 5 /Comirnaty
Badanie neutralizacji wirusa SARS- CoV-2	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2; 55,4; 66,8)	282	188 (66,7; 60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥4-krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego (<mediana, ≥mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 4. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu

produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 5 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 6 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n^{1b} Okres kontroli^c (n^{2d})	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n^{1b} Okres kontroli^c (n^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
- b. n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- d. n² = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 7), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;

- Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
- c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 8 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 9 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 9. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19		5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253		
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50%^f (GMT^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ⁱ)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (% miana neutralizującego w 50%^f)	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne miana; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego. Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny

wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinena i Nurminena dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekanyan heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiołki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C. Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C. W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiołek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 4 godziny lub pojedyncze fiołki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Należy sprawdzić, czy uaktualniono termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz czy skreślono oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiołki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C i podczas 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C,
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C; w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Wykazano, że po rozcieńczeniu w roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest użyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,3 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i pomarańczowym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem. Każda fiołka zawiera 10 dawek, patrz punkt 6.6.

Wielkości opakowań: 10 fiołek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty Omicron XBB.1.5 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **pomarańczowe plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (dzieci w wieku od 5 do 11 lat).
- Jeśli fiołka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiołkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek może zająć 4 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiołek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiołki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie

- Odczekać aż rozmrożona fiołka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.

- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiolce, dodając **1,3 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiolce przed wyjęciem igły z korka fiolki, pobierając z niej 1,3 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.
- Delikatnie odwrócić fiolkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiolkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,2 mL

- Po rozcieńczeniu fiolka zawiera 2,6 ml, z których można pobrać 10 dawek po 0,2 ml.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać 0,2 ml szczepionki Comirnaty Omicron XBB.1.5 dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat. Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 10 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania dziesięciu dawek z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Moguncja
 Niemcy
 tel: +49 6131 9084-0
 faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1528/021

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka jednodawkowa lub wielodawkowa z niebieskim wieczkiem. Nie rozcieńczać przed użyciem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 10 mikrogramów rakstozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Rakstozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Szczepionka jest dyspersją przezroczystą do lekko opalizującej (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania dzieci w wieku od 5 do 11 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat)

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest podawany domięśniowo jako pojedyncza dawka 0,3 ml w przypadku dzieci w wieku od 5 do 11 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 5 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę należy stosować wyłącznie u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6). Nie rozcieńczać przed użyciem.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnio lub śródskórnio.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

Fiolki jednodawkowe

Fiolki jednodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty Omicron XBB.1.5 zawierają 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml szczepionki.

- Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5.
- Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Fiolki wielodawkowe

Fiolki wielodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty Omicron XBB.1.5 zawierają 6 dawek szczepionki po 0,3 ml. Aby pobrać 6 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których

występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty Omicron XBB.1.5 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty Omicron XBB.1.5 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę pierwotnie zatwierdzonej szczepionki Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez co najmniej ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>20%), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 µg po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia cyklu szczepienia podstawowego. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 µg oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych

otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odśledzenia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (> 40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>30%), dreszcze i ból stawów (>20%).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oraz po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 5 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oraz po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 5 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyń ruchomy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy

	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ⁱ
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255–0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37–0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktywności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku

od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę

przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 3).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 3).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 4).

Tabela 3. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia									
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek	
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)			
	GMR ^c (95% CI ^c)		GMR ^c (95% CI ^c)						
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f	
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g	
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia									

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicr on BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4- 5 /Comirnaty
Badanie neutralizacji wirusa SARS- CoV-2	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥4-krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego (<mediana, ≥mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 4. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu

produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 5 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
 e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 6 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N ^a = 20 998 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI ^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
 b. n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
 c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
 d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
 e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 7), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;

- Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
- c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesiące po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 8 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 9 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 9. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19		5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253		
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% ^f (GMT ^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ^j)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50% ^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne miany; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce
Badanie	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.

- c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciężę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekaniian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożonej szczepionki można ją przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub od 2°C do 8°C.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

Fiolki jednodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek jednodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Fiolki wielodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek wielodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 6 godzin lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiolki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C, w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Otwarte fiołki

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 w postaci dyspersji jest dostarczany w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i niebieskim, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem.

Jedna fiołka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiołka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Wielkość opakowania zawierającego fiołki jednodawkowe: 10 fiołek.

Wielkość opakowania zawierającego fiołki wielodawkowe: 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty Omicron XBB.1.5 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **niebieskie plastikowe wieczko**, a **nazwa produktu**

lecniczego to **Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań** (dzieci w wieku od 5 do 11 lat).

- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się w stanie zamrożenia, należy ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Przed użyciem należy upewnić się, że fiolki są całkowicie rozmrożone.
 - Fiolki jednodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek jednodawkowych może zająć 2 godziny.
 - Fiolki wielodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek wielodawkowych może zająć 6 godzin.
- Po przeniesieniu fiolek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku.
- Nietwarte fiolki można **przechowywać przez okres do 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie pojedyncze zamrożone fiolki można rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nietwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Przed użyciem delikatnie mieszać, odwracając fiolki 10 razy. Nie wstrząsać.
- Przed zmieszaniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejrzyste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Po zmieszaniu szczepionka powinna mieć postać przejrzystej do lekko opalizującej dyspersji, bez widocznych cząstek. Nie używać szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Należy sprawdzić, czy fiolka jest fiolką jednodawkową czy fiolką wielodawkową, i przestrzegać odpowiednich instrukcji dotyczących przygotowania zamieszczonych poniżej:
 - Fiolki jednodawkowe
 - Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml szczepionki.
 - Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Fiolki wielodawkowe
 - Fiolki wielodawkowe zawierają 6 dawek po 0,3 ml.
 - Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
 - Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty Omicron XBB.1.5 dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat).

Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki.

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Zapisać odpowiednią datę/godzinę na fiolce. Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od pierwszego przekłucia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy
tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolki jednodawkowe

EU/1/20/1528/022

Fiolki wielodawkowe

EU/1/20/1528/023

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pojemnik	Dawki na pojemnik (patrz punkty 4.2 i 6.6)	Zawartość na dawkę
Fiolka wielodawkowa (0,4 ml) (kasztanowe wieczko)	10 dawek po 0,2 ml po rozcieńczeniu	Jedna dawka (0,2 ml) zawiera 3 mikrogramy rakstozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).
Fiolka wielodawkowa (0,48 ml) (żółte wieczko)	3 dawki po 0,3 ml po rozcieńczeniu	Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 3 mikrogramy rakstozinameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Rakstozinameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat bez ukończonego cyklu szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 lub uprzedniego zakażenia SARS-CoV-2 w wywiadzie

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako cykl 3 dawek szczepienia podstawowego. Zaleca się podanie drugiej dawki po upływie 3 tygodni od podania pierwszej dawki, a następnie trzeciej dawki co najmniej 8 tygodni po drugiej dawce (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Jeżeli pomiędzy dawkami cyklu podstawowego dziecko ukończy 5 lat, powinno dokończyć cykl szczepienia podstawowego na poziomie tej samej dawki 3 mikrogramy.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat z ukończonym cyklem szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 lub wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 w wywiadzie

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako pojedyncza dawka w przypadku niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat.

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 6 miesięcy do 4 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Możliwość zamiennego stosowania

Cykl szczepienia podstawowego może składać się z którejkolwiek wcześniej lub obecnie dopuszczonej do obrotu szczepionki Comirnaty, ale nie może przekraczać całkowitej liczby dawek wymaganych jako cykl podstawowy. Cykl szczepienia podstawowego należy podać tylko raz.

Nie określono zamiennego stosowania produktu leczniczego Comirnaty ze szczepionkami przeciw COVID-19 innych wytwórców.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Kasztanowe wieczko (fiolka 10-dawkowa)

Po rozcieńczeniu, fiołki z **kasztanowym wieczkiem** z produktem leczniczym Comirnaty Omicron XBB.1.5 zawierają **10 dawek szczepionki po 0,2 ml**. Aby pobrać 10 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania 10 dawek z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać **0,2 ml** szczepionki.

- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki **0,2 ml**, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Żółte wieczko (fiolka 3-dawkowa)

Po rozcieńczeniu, fiolki z **żółtym wieczkiem** z produktem leczniczym Comirnaty Omicron XBB.1.5 zawierają **3 dawki szczepionki po 0,3 ml**. Do pobrania 3 dawek z jednej fiolki można stosować standardowe strzykawki i igły. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać **0,3 ml** szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki **0,3 ml**, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

U niemowląt w wieku od 6 do mniej niż 12 miesięcy zalecanym miejscem wstrzyknięcia jest przednio-boczna strona uda. U osób w wieku od 1 roku zalecane miejsce wstrzyknięcia to przednio-boczna strona uda lub mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnio lub śródskórnio.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty Omicron XBB.1.5 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań nie jest przeznaczony dla osób powyżej 5. roku życia.

Szczegółowe informacje dotyczące stosowania u osób w wieku od 5 lat, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty Omicron XBB.1.5 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Produkt leczniczy Comirnaty

Niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy – po 3 dawkach

W analizie badania 3 (fazy 2/3) 2 176 niemowląt (1 458 pierwotnie zatwierdzona szczepionka Comirnaty 3 µg i 718 placebo) było w wieku od 6 do 23 miesięcy. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. 720 niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (483 Comirnaty 3 µg i 237 placebo), było obserwowanych przez medianę 1,7 miesiąca po trzeciej dawce.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały jakąkolwiek dawkę cyklu szczepienia podstawowego, były: drażliwość (>60%), senność (>40%), zmniejszenie apetytu (>30%), tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (>20%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 2 do 4 lat – po 3 dawkach

W analizie badania 3 (fazy 2/3), 3 541 dzieci (2 368 Comirnaty 3 µg i 1 173 placebo) było w wieku od 2 do 4 lat. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. 1 268 dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (863 Comirnaty 3 µg i 405 placebo), było obserwowanych przez medianę 2,2 miesiąca po trzeciej dawce.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały jakąkolwiek dawkę cyklu szczepienia podstawowego, były: ból w miejscu wstrzyknięcia i zmęczenie (>40%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez ≥4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (\geq 20%), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 μ g po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia podstawowego cyklu. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez \geq 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 μ g oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odślepienia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez \geq 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (> 40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>30%), dreszcze i ból stawów (>20%).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W 2 grupach z badania 6 (faza 3, grupa 2 i 3) 160 uczestników (grupa 2: 92, grupa 3: 68) w wieku od 6 do 23 miesięcy, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) 2,1 do 8,6 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 2 i 3,8 do 12,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 3. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 4,4 miesiąca w grupie 2 i 6,4 miesiąca w grupie 3.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy były: drażliwość (>30%), zmniejszenie apetytu (>20%), senność, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 2 do 4 lat – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W 2 grupach z badania 6 (faza 3, grupa 2 i 3) 1 207 uczestników (grupa 2: 218, grupa 3: 989) w wieku od 2 do 4 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 do 8,6 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 2 i 2,8 do 17,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 3. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 4,6 miesiąca w grupie 2 i 6,3 miesiąca w grupie 3.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 2 do 4 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>30%) i zmęczenie (>20%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 6 miesięcy

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 6 miesięcy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka ⁱ , świąd, pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu ^j
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość ^k
	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy; senność ^k
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^f
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; tkliwość w miejscu wstrzyknięcia ^k ; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania obrzęku naczyń ruchomych to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 11 lat.
- Kategoria częstości występowania wysypki to często u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- Kategoria częstości występowania zmniejszenia apetytu to bardzo często u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- Drażliwość, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia i senność dotyczą uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.

1. Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255–0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktywności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 310 uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) po otrzymaniu 3 wcześniejszych dawek produktu leczniczego Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 miesięcy do 4 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji.

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (Bivalent BA.4-5) jako dawkę przypominającą w badaniu 6 w porównaniu z podgrupą uczestników z badania 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, wykazały nadrzędność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 w oparciu o GMR i równoważność w oparciu o różnicę w odsetkach odpowiedzi serologicznych oraz równoważność odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu w oparciu o GMR i różnicę w odsetkach odpowiedzi serologicznych (tabela 2).

Tabela 2. Podgrupa B badania 2 – Stosunek średnich geometrycznych i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3) – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia – w wieku od 6 miesięcy do 4 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Stosunek średnich geometrycznych (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3)					
Badanie^f	Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) Badanie 6		Comirnaty (3 µg) Podgrupa badania 3		Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) / Comirnaty (3 µg)
	n^a	GMT^b (95% CI^b)	n^a	GMT^b (95% CI^b)	GMR^c (95% CI^c)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - Omicron BA.4-5 - NT50 (miano)	223	1 839,3 (1 630,5; 2 074,9)	238	941,0 (838,1; 1 058,2)	1,95 (1,65; 2,31) ^d
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – szczep referencyjny - NT50 (miano)	223	6 636,3 (6 017,5; 7 318,8)	238	7 305,4 (6 645,5; 8 030,7)	0,91 (0,79; 1,04) ^e
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3)					

Badanie ^f	Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) Badanie 6		Comirnaty (3 µg) Podgrupa badania 3		Różnica
	N ^g	n ^h (%) (95% CI ⁱ)	N ^g	n ^h (%) (95% CI ⁱ)	% ^j (95% CI ^k)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - Omicron BA.4-5 - NT50 (miano)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36) ^l
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – szczep referencyjny – NT50 (miano)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48) ^m

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LSMeans = średnie najmniejszych kwadratów; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki w ramach badania). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, pomiar po podaniu szczepienia $\geq 4 \times$ LLOQ oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny CI obliczano, podnosząc do potęgi średnie LS i odpowiadające im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym, grupą wiekową (wyłącznie dla wieku ≥ 6 miesięcy do < 5 lat) i grupą szczepionki jako współzmiennymi. Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS dla badania i odpowiadających im CI w oparciu o taki sam model regresji jak opisano powyżej.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 r.] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartości te stanowią mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Skorygowana różnica w odsetkach, w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowana według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana), wyrażona jako odsetek Comirnaty (Bivalent BA.4-5) [3 µg] – Comirnaty [3 µg]. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana), wyrażony jako odsetek.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę

szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl podstawowy i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 4).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 4).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 5).

Tabela 4. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu po cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)		
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f

Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu po cyklu szczepienia								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5			Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat	
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^k	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^k	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^j	Różnica^k (95% CI)^l	Różnica^k (95% CI)^l
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 5. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu

produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 6 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
 e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 7 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N ^a = 20 998 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI ^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
 b. n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
 c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
 d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
 e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 8), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;

- Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
- c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesiące po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 9 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 9. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 10 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 10. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19			
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253	5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50%^f (GMT^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ⁱ)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego. Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny

wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Skuteczność i immunogenność 3-dawkowego cyklu szczepienia podstawowego u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat

Analiza skuteczności badania 3 została przeprowadzona w połączonej populacji uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat na podstawie przypadków potwierdzonych wśród 873 uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 381 uczestników w grupie placebo (stosunek randomizacji 2:1), którzy otrzymali wszystkie 3 dawki badanej interwencji badawczej w okresie kontroli prowadzonej metodą ślepej próby, kiedy wariant Omicron SARS-CoV-2 (BA.2) był dominującym wariantem w obiegu (dzień odcięcia danych 17 czerwca 2022 r.).

Wyniki skuteczności szczepionki po dawce 3 u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 3. dawce – okres kontroli prowadzonej metodą ślepej próby – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 3. dawki – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny skuteczności (3 dawki)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 3. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 3µg/dawkę N^a=873 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=381 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
od 6 miesięcy do 4 lat ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
od 2 do 4 lat	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
od 6 miesięcy do 23 miesięcy	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Skróty: NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; N wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; VE = skuteczność szczepionki.

* Uczestnicy, którzy nie mieli serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania 3. dawki) przebytego zakażenia SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik przeciwciała N-wiążącego [surowica] na wizycie po 1. dawce, 1 miesiącu po 2. dawce (jeśli dostępne), 3. dawce (jeśli dostępne), SARS-CoV-2 niewykryty przez NAAT [wymaz z nosa] na wizytach badawczych po 1. dawce, 2. dawce i 3. dawce oraz ujemny wynik NAAT [wymaz z nosa] na jakiegokolwiek niezaplanowanej wizycie przed upływem 7 dni od otrzymania 3. dawki) i nie mieli w wywiadzie COVID-19, zostali włączeni do analizy.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 3. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Skuteczność szczepionki u uczestników z wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 lub bez zakażenia była podobna do skuteczności u uczestników bez wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2.

Kryteria COVID-19 o ciężkim przebiegu (opisane w protokole, oparte na definicji FDA i zmodyfikowane dla dzieci) zostały spełnione w 12 przypadkach (8 dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 4 dla placebo) wśród uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Wśród uczestników

w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy kryteria COVID-19 o ciężkim przebiegu zostały spełnione w 3 przypadkach (2 dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 1 dla placebo).

Analizy immunogenności przeprowadzono na podgrupie immunologicznego badania pomostowego 82 uczestników badania 3 w wieku od 6 do 23 miesięcy i 143 uczestników badania 3 w wieku od 2 do 4 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki w oparciu o dzień odcięcia danych 29 kwietnia 2022 r.

Miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 zostało porównane pomiędzy podgrupą uczestników badania 2/3 fazy w wieku od 6 do 23 miesięcy i od 2 do 4 lat z badania 3 po 1 miesiącu po 3-dawkowym cyklu szczepienia podstawowego i losowo wybraną podgrupą uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 16 do 25 lat po 1 miesiącu po 2-dawkowym cyklu szczepienia podstawowego, przy użyciu testu mikroneutralizacji przeciwko szczepowi referencyjnemu (USA_WA1/2020).

W pierwszorzędowych immunologicznych analizach pomostowych porównywano średnie geometryczne miana (przy użyciu stosunku średnich geometrycznych [GMR]) i wskaźniki odpowiedzi serologicznej (definiowane jako osiągnięcie co najmniej 4-krotnego wzrostu NT50 SARS-CoV-2 w stosunku do okresu sprzed 1. dawki) w populacji możliwej do oceny immunogenności uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 3. dawce u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy i od 2 do 4 lat oraz do 1 miesiąca po 2. dawce u uczestników w wieku od 16 do 25 lat. Wstępnie ustalone kryteria immunologicznego badania pomostowego zostały spełnione zarówno dla GMR, jak i dla różnicy odpowiedzi serologicznej dla obu grup wiekowych (tabela 13).

Tabela 13. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – uczestnicy w wieku od 6 miesięcy do 4 lat (badanie 3) po 1 miesiącu od podania 3. dawki i uczestnicy w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) po 1 miesiącu od podania 2. dawki – bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2 - populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu po cyklu szczepienia							
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano) ^c							
Wiek	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 miesiąc po dawce 3)	Wiek	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 miesiąc po dawce 2)	Wiek	GMR ^{c,d} (95% CI)
od 2 do 4 lat	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 lat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 lat/od 16 do 25 lat	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 miesięc y	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 lat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 miesięc y/od 16 do 25 lat	1,19 (1,00; 1,42)
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu po cyklu szczepienia							
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano) ^c							
Wiek	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 miesiąc po dawce 3)	Wiek	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 miesiąc po dawce 2)	Wiek	Różnica we wskaźnikach odpowiedzi serologicznej % ^h (95% CI ^j)
od 2 do 4 lat	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	od 16 do 25 lat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 2 do 4 lat/od 16 do 25 lat	1,2 (1,5; 4,2)
od 6 do 23 miesięc y	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 lat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 miesięc y/od 16 do	1,2 (3,4; 4,2)

						25 lat	
--	--	--	--	--	--	--------	--

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Uczestnicy, którzy nie mieli serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia [pobranie próbki krwi (do 1 miesiąca po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąc po 3. dawce (badanie 3)) przebytego zakażenia SARS-CoV-2 [(tzn. przeciwciała wiążące N [surowica] ujemne po 1. dawce, 3. dawce (badanie 3) i 1 miesiąc po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąc po 3. dawce (badanie 3)), SARS-CoV-2 niewykryty przez NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w ośrodku po 1. dawce, 2. dawce i 3. dawce (badanie 3), i ujemny wynik testu NAAT (wymaz z nosa) na dowolnej nieplanowanej wizycie do 1 miesiąca po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąca po 3. dawce (badanie 3) i nie mieli w wywiadzie choroby COVID-19, zostali włączeni do analizy.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowana jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości w porównaniu z punktem początkowym (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki dla GMT i liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania na podstawie określonego badania dla punktu początkowego i określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki dla wskaźników odpowiedzi serologicznej.
- GGMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarymiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Dla każdej młodszej grupy wiekowej (2 do 4 lat, 6 do 23 miesięcy) immunologiczne badanie pomostowe na podstawie GMR jest deklarowane, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla wskaźnika GMR jest większa niż 0,67, a szacunek punktowy GMR jest $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (młodsza grupa wiekowa minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Dla każdej młodszej grupy wiekowej (2 do 4 lat, 6 do 23 miesięcy) immunologiczne badanie pomostowe na podstawie wskaźnika odpowiedzi serologicznej jest deklarowane, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla wskaźnika różnicy w odsetkach jest większa niż -10,0%, pod warunkiem spełnienia warunków immunologicznego badania pomostowego na podstawie GMR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediył)bis(heksano-6,1-diył)bis(2-dekanyan heksyłu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowoderek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiołki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Należy sprawdzić, czy uaktualniono termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz czy skreślono oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiołki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C i podczas 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C,
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C; w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Wykazano, że po rozcieńczeniu w roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kasztanowe wieczko (fiolka 10-dawkowa)

0,4 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i **kasztanowym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off”** z aluminiowym pierścieniem. Każda fiołka zawiera **10 dawek**, patrz punkt 6.6.

Wielkość opakowania: 10 fiołek

Żółte wieczko (fiolka 3-dawkowa)

0,48 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i **żółtym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off”** z aluminiowym pierścieniem. Każda fiołka zawiera **3 dawki**, patrz punkt 6.6.

Wielkość opakowania: 10 fiołek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kasztanowe wieczko (fiolka 10-dawkowa)

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem dla fiołki z kasztanowym wieczkiem

Szczepionkę Comirnaty Omicron XBB.1.5 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **kasztanowe plastikowe wieczko**, a nazwa produktu leczniczego to **Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat).
- Jeśli fiołka ma inną nazwę produktu na etykiecie lub inny kolor wieczka, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiołkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek może zająć 2 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiołek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiołki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie dla fiołki z kasztanowym wieczkiem

- Odczekać aż rozmrożona fiołka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiołce, dodając **2,2 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiołce przed wyjęciem igły z korka fiołki, pobierając z niej 2,2 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.
- Delikatnie odwrócić fiołkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.

- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiolkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,2 mL z zastosowaniem fiolki z kasztanowym wieczkiem

- Po rozcieńczeniu fiołka zawiera 2,6 ml, z których można pobrać **10 dawek po 0,2 ml**.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać **0,2 ml** szczepionki Comirnaty Omicron XBB.1.5 dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat.
Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 10 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania dziesięciu dawek z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać **0,2 ml** szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki **0,2 ml**, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Żółte wieczko (fiolka 3-dawkowa)

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem dla fiolki z żółtym wieczkiem

Szczepionkę Comirnaty Omicron XBB.1.5 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **żółte plastikowe wieczko**, a **nazwa produktu leczniczego to Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat).
- Jeśli fiołka ma inną nazwę produktu na etykiecie lub inny kolor wieczka, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiołkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek może zająć 2 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiołek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiołki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie dla fiolki z żółtym wieczkiem

- Odczekać aż rozmrożona fiołka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.

- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiolce, dodając **1,1 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiolce przed wyjęciem igły z korka fiolki, pobierając z niej 1,1 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.
- Delikatnie odwrócić fiolkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiolkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL z zastosowaniem fiolki z żółtym wieczkiem

- Po rozcieńczeniu fiolka zawiera 1,58 ml, z których można pobrać **3 dawki po 0,3 ml**.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać **0,3 ml** szczepionki Comirnaty Omicron XBB.1.5 dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Do pobrania 3 dawek z jednej fiolki można stosować **standardowe strzykawki i (lub) igły**.
- Każda dawka musi zawierać **0,3 ml** szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki **0,3 ml**, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Moguncja
 Niemcy
 tel: +49 6131 9084-0
 faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kasztanowe wieczko (fiolka 10-dawkowa)

EU/1/20/1528/024

Żółte wieczko (fiolka 3-dawkowa)

EU/1/20/1528/026

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty JN.1 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań
 Comirnaty JN.1 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
 Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka jednodawkowa lub wielodawkowa, lub ampułko-strzykawka jednodawkowa. Fiolka jednodawkowa i fiolka wielodawkowa ma szare wieczko. Nie rozcieńczać przed użyciem.

Tabela 1. Skład jakościowy i ilościowy produktu leczniczego Comirnaty JN.1 30 mikrogramów/dawkę

Postać farmaceutyczna produktu	Pojemnik	Dawka (dawki) na pojemnik (patrz punkty 4.2 i 6.6)	Zawartości na dawkę
Comirnaty JN.1 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań	Fiolka jednodawkowa	1 dawka zawierająca 0,3 ml	Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 30 mikrogramów bretowameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).
	Fiolka wielodawkowa (2,25 ml)	6 dawek po 0,3 ml	
Comirnaty JN.1 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	Ampułko-strzykawka	1 dawka zawierająca 0,3 ml	

Bretowameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania osób w wieku od 12 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku od 12 lat

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 30 mikrogramów/dawkę jest podawany domięśniowo jako pojedyncza dawka 0,3 ml w przypadku osób w wieku od 12 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty JN.1 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 12 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt w wieku od 6 miesięcy i dzieci poniżej 12 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Comirnaty dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty JN.1 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6). Nie rozcieńczać przed użyciem.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnice lub śródskórnice.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

Fiolki jednodawkowe

Fiolki jednodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty JN.1 zawierają 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml szczepionki.

- Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml produktu leczniczego Comirnaty JN.1.
- Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Fiolki wielodawkowe

Fiolki wielodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty JN.1 zawierają 6 dawek szczepionki po 0,3 ml. Aby pobrać 6 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić

nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Ampułko-strzykawki

- Każda ampułko-strzykawka jednodawkowa produktu leczniczego Comirnaty JN.1 zawiera 1 dawkę zawierającą 0,3 ml szczepionki.
- Należy przyłączyć igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych i podać całą objętość.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknień domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty JN.1 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty JN.1 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed wpływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Comirnaty JN.1 można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej.

Różne szczepionki podawane we wstrzyknięciach należy podawać w różne miejsca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty JN.1 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzonej szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty JN.1 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Produkt leczniczy Comirnaty 30 µg

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę pierwotnie zatwierdzonej szczepionki Comirnaty oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odśledzenia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (>40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reakto-genności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>30%), dreszcze i ból stawów (>20%).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po kolejnych dawkach przypominających

Bezpieczeństwo stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku 12 lat i starszych wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pochodzących z badań dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku 18 lat i starszych.

Podgrupa 325 dorosłych w wieku od 18 do ≤ 55 lat, którzy przyjęli 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty od 90 do 180 dni po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty, mediana czasu obserwacji wynosiła 1,4 miesiąca do dnia odcięcia danych 11 marca 2022 r. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u tych uczestników były ból w miejscu wstrzyknięcia ($> 70\%$), zmęczenie ($> 60\%$), ból głowy ($> 40\%$), ból mięśni i dreszcze ($> 20\%$) oraz ból stawów ($> 10\%$).

W podgrupie badania 4 (fazy III) 305 dorosłych w wieku > 55 lat, którzy przyjęli 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty od 5 do 12 miesięcy po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,7 miesiąca do dnia odcięcia danych 16 maja 2022 r. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty był podobny do ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego po podaniu dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (trzecia dawka). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku powyżej 55 lat były ból w miejscu wstrzyknięcia ($> 60\%$), zmęczenie ($> 40\%$), ból głowy ($> 20\%$), ból mięśni i dreszcze ($> 10\%$).

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>60\%$), zmęczenie ($>50\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>20\%$), dreszcze ($>10\%$) i ból stawów ($>10\%$).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 12 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 12 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyńioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Bezpieczeństwo w przypadku jednoczesnego podawania szczepionek

W badaniu 8, badaniu fazy 3, uczestników w wieku od 18 do 64 lat, którzy otrzymali szczepionkę Comirnaty jednocześnie z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej (ang. seasonal inactivated influenza vaccine, SIIV), a następnie 1 miesiąc później placebo, porównano

z uczestnikami, którzy otrzymali inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie z placebo, a następnie 1 miesiąc później samą szczepionkę Comirnaty (n=553 do 564 uczestników w każdej grupie). Zdarzenia reakto-genności były zgłaszane częściej przez uczestników, którzy otrzymywali szczepionkę Comirnaty jednocześnie z czterowalentną szczepionką SIIV, w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymywali samą szczepionkę Comirnaty, ale ogólnie zdarzenia reakto-genności miały w większości nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie jednoczesnego podawania i w grupie po podaniu samej szczepionki Comirnaty były ból w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio 86,2% i 84,4%), zmęczenie (odpowiednio 64,0% i 50,8%) oraz ból głowy (odpowiednio 47,2% i 37,8%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255-0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reakto-genności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczynić się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5, 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 3).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 3).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 4).

Tabela 3. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^e)	GMR ^c (95% CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥4-krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.

- b. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- d. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- e. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- f. Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- g. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- h. N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- i. n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- j. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- k. Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- l. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($< \text{mediana}$, $\geq \text{mediana}$) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- m. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- n. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 4. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- a. Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- b. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty 30 µg

Badanie 2 jest wieloośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędownego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki.

Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 5 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 6 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem

SARS-CoV-2 (tabela 7), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;
- Zgon.

a. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.

b. n2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.

c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.

e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.

g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji > 2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi

100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (n = 190) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat (n = 170).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Immunogenność u uczestników w wieku 18 lat i starszych – po dawce przypominającej

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty oceniano na podstawie mian przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) w badaniu 2. W tym badaniu dawkę przypominającą podawano 5-8 miesięcy (mediana 7 miesięcy) po drugiej dawce. W badaniu 2 analizy wartości NT50 1 miesiąc po dawce przypominającej w porównaniu do wartości uzyskanych 1 miesiąc od ukończenia cyklu podstawowego u osób w wieku od 18 do 55 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po dawce przypominającej wykazały podobieństwo pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych. Odpowiedź serologiczną uczestnika definiowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości NT50 w porównaniu z punktem początkowym (przed cyklem podstawowym). Tabela 8 zawiera podsumowanie analiz.

Tabela 8. Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – Porównanie GMT i odsetka odpowiedzi serologicznych 1 miesiąc po dawce przypominającej i 1 miesiąc po podstawowym cyklu – uczestnicy w wieku od 18 do 55 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po dawce przypominającej* – populacja, która otrzymała dawkę przypominającą, możliwa do oceny immunogenności[‡]

	n	1 miesiąc po dawce przypominającej (95% CI)	1 miesiąc po podstawowym cyklu (95% CI)	1 miesiąc po dawce przypominającej - 1 miesiąc po podstawowym cyklu (97,5% CI)	Osiągnięcie celu równoważności (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	T ^d
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	T ⁱ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; T/N = tak/nie.

[†] SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen.

W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.

* Analizą objęto uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca od otrzymania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa]) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt do 1 miesiąca po dawce przypominającej.

± Wszyscy kwalifikujący się uczestnicy, którzy otrzymali 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty zgodnie z początkową randomizacją, gdzie 2. dawkę podawano w z góry określonym przedziale czasowym (w ciągu od 19 do 42 dni po 1 dawce), otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty, u których uzyskano co najmniej 1 ważny i określony wynik badania immunogenności po podaniu dawki przypominającej na podstawie próbki krwi pobranej w odpowiednim przedziale czasowym (w ciągu od 28 do 42 dni od dawki przypominającej) i u których nie odnotowano żadnych innych istotnych odstępstw od protokołu według oceny lekarza.

a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania w obu punktach czasowych pobierania próbek w określonym przedziale czasowym.

b. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. GMR i 2-stronny 97,5% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów badania i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

d. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla GMR wynosi $>0,67$, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,80$.

e. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie początkowym, 1 miesiąc po 2. dawce i 1 miesiąc po dawce przypominającej w określonym przedziale czasowym. Wartości te stanowią mianownik w obliczeniach odsetka.

f. Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.

g. Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (1 miesiąc po dawce przypominającej – 1 miesiąc po 2. dawce).

h. Skorygowany 2-stronny CI Walda dla różnicy w odsetkach wyrażony w procentach.

- i. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla różnicy procentowej wynosi >-10%.

Względna skuteczność szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po dawce przypominającej

Analiza okresowa skuteczności w badaniu 4, czyli kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, przeprowadzonym z udziałem ok. 10 000 uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy byli włączeni z badania 2, oceniała potwierdzone przypadki zakażenia COVID-19 zgromadzone w okresie od co najmniej 7 dni po szczepieniu przypominającym do daty odcięcia danych 5 października 2021, co stanowi medianę 2,5 miesiąca obserwacji po szczepieniu przypominającym. Dawkę przypominającą podawano 5-13 miesięcy (mediana 11 miesięcy) po drugiej dawce. Oceniano skuteczność dawki przypominającej szczepionki Comirnaty po cyklu szczepienia podstawowego w porównaniu z grupą placebo, która otrzymała tylko szczepienie podstawowe.

Informacje dotyczące względnej skuteczności szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 przedstawiono w tabeli 9. Względna skuteczność szczepionki u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 88,5% do 97,9%), podobnie jak u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia. Spośród pierwotnych przypadków COVID-19 obserwowanych od 7. dnia po szczepieniu przypominającym 7 pierwotnych przypadków było w grupie otrzymującej szczepionkę Comirnaty i 124 pierwotnych przypadków w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 9. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym – uczestnicy w wieku 16 lat i starsi bez potwierdzonego zakażenia – populacja możliwa do oceny skuteczności

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po dawce przypominającej u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N^a=4695 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=4671 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Względna skuteczność szczepionki^e % (95% CI^f)
Pierwsze wystąpienie zakażenia COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5, 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania szczepionki przypominającej) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty 1) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed upływem 7 dni od szczepienia przypominającego).

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od szczepienia przypominającego i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Względna skuteczność szczepionki w grupie otrzymującej dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty w porównaniu z grupą placebo (nieotrzymującą dawki przypominającej).
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla względnej skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Immunogenność dawki przypominającej po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) u osób, które ukończyły cykl szczepienia podstawowego inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), wnioskuje się na podstawie danych dotyczących immunogenności pochodzących z niezależnego, finansowanego przez Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. National Institutes of Health, NIH) badania klinicznego fazy 1/2 prowadzonego metodą otwartej próby (NCT04889209) w Stanach Zjednoczonych. W tym badaniu dorośli (zakres wieku od 19 do 80 lat), którzy ukończyli szczepienie podstawowe w postaci 2 dawek szczepionki Moderna 100 µg (N = 51, średnia wieku 54±17), pojedynczej dawki szczepionki Janssen (N = 53, średnia wieku 48±14) lub 2 dawek produktu leczniczego Comirnaty 30 µg (N = 50, średnia wieku 50±18) co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania i którzy nie zgłaszali występowania zakażenia SARS-CoV-2 w przeszłości, otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty (30 µg). Dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty prowadziła do 36, 12, i 20 GMR-krotnego wzrostu mian przeciwciał neutralizujących po przyjęciu dawek szczepienia podstawowego, odpowiednio szczepionki Janssen, Moderna i Comirnaty.

Heterologiczna dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty była oceniana również w badaniu CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), wielośrodowym, randomizowanym, prowadzonym z grupą kontrolną fazy 2, dotyczącym trzeciej dawki szczepienia przypominającego przeciw COVID-19, w którym 107 dorosłych uczestników (mediana wieku 71 lat, przedział międzykwartylowy od 54 do 77 lat) zrandomizowano do otrzymania szczepionki co najmniej 70 dni od przyjęcia 2 dawek szczepionki przeciw COVID-19 AstraZeneca. Po serii szczepienia podstawowego szczepionką przeciw COVID-19 firmy AstraZeneca, pseudowirus (typ dziki), zmiana krotności GMR mian przeciwciał neutralizujących NT50 wzrosła 21,6-krotnie po przyjęciu heterologicznej dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (n = 95).

Immunogenność u uczestników w wieku > 55 lat – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) (czwarta dawka)

W analizie okresowej podgrupy badania 4 (podgrupa E) 305 dorosłych w wieku powyżej 55 lat, którzy ukończyli serię 3 dawek produktu leczniczego Comirnaty (30 µg), otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (30 µg) jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) od 5 do 12 miesięcy od otrzymania 3. dawki. Dane dotyczące podgrupy immunogenności, patrz tabela 7.

Immunogenność u uczestników w wieku od 18 do ≤ 55 lat – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) (czwarta dawka)

W podgrupie D [podgrupa badania 2 (fazy III) i badania 4 (fazy III)] 325 uczestników w wieku od 18 do ≤ 55 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (30 µg) jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) od 90 do 180 dni od otrzymania 3. dawki. Dane dotyczące podgrupy immunogenności, patrz tabela 10.

Tabela 10. Podsumowanie danych dotyczących immunogenności pochodzących od uczestników z podgrupy D (pełna rozszerzona grupa kohorty 2) i podgrupy E (podgrupa oceny immunogenności wyodrębniona z rozszerzonej kohorty) badania C4591031, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty 30 µg jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po dawce przypominającej – populacja możliwa do oceny immunogenności

	Dawka/ punkt czasowy pobrania próbki ^a	Podgrupa D (18 do ≤ 55 lat) Comirnaty 30 µg		Podgrupa E (> 55 lat) Comirnaty 30 µg	
GMT		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 –	1/przed otrzymaniem szczepionki	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)

Omicron BA.1 - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	228	1 063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - szczep referencyjny - NT50 (miano)	1/przed otrzymaniem szczepionki	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1689,5)
	1/1 miesiąc	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Odsetek odpowiedzi serologicznych 1 miesiąc po 4. dawce		N^c	n^e (%) (95% CI^f)	N^c	n^e (%) (95% CI^f)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - szczep referencyjny - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Mediana czasu od otrzymania 3. dawki do otrzymania 4 dawki produktu leczniczego Comirnaty 30 µg to 4,0 miesiące dla kohorty 2 podgrupy D i 6,3 miesiąca dla rozszerzonej kohorty podgrupy E.

Uwaga: pełna rozszerzona grupa podgrupy D = kohorta 2 z wyłączeniem grupy pacjentów, którzy przyjęli szczepionkę przed rozpoczęciem pełnego badania klinicznego (ang. sentinel); podgrupa oceny immunogenności podgrupy E = losowa próba 230 uczestników w każdej grupie szczepionki, wyodrębniona z rozszerzonej kohorty.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty związanej ze szczepieniem w ramach badania i wizyty związanej z pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty związanej ze szczepieniem w ramach badania i podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt przed pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania) i bez COVID-19 w wywiadzie.

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed otrzymaniem szczepienia w ramach badania). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań zarówno w punkcie czasowym przed otrzymaniem szczepionki, jak i w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekanian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Fiolki

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub od 2°C do 8°.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

Fiolki jednodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek jednodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Fiolki wielodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek wielodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 6 godzin lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiolki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiolka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C, w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Otwarte fiolki

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest użyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

Ampułko-strzykawki

Należy potwierdzić warunki przechowywania dla różnych rodzajów ampułko-strzykawek.

Plastikowe ampułko-strzykawki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

12 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze -90°C do -60°C.

W czasie 12-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) ampułko-strzykawki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania plastikowych ampułko-strzykawek

Zamrożone opakowanie 10 ampułko-strzykawek należy rozmrażać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 30°C) przez 60 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) plastikowe ampułko-strzykawki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 12-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać zaktualizowany termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy użyć lub wyrzucić przed upływem zaktualizowanego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce, oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem rozmrożone ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C i przygotowywanie ampułko-strzykawek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

Poniższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

W przypadku rozmrożenia pojedynczej zamrożonej ampułko-strzykawki poza pudełkiem tekturowym w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 30°C), nie należy jej przechowywać lecz użyć natychmiast.

Z danych dotyczących stabilności wynika, że ampułko-strzykawka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

Szklane ampułko-strzykawki

Szczepionka zostanie dostarczona i będzie przechowywana w temperaturze od 2°C do 8°C (wyłącznie w lodówce).

8 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

Przed użyciem ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C i przygotowywanie ampułko-strzykawk do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki i plastikowe ampułko-strzykawki

Przechowywać fiolki jednodawkowe, fiolki wielodawkowe i zamrożone plastikowe ampułko-strzykawki w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Szklane ampułko-strzykawki

Szklane ampułko-strzykawki przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. **NIE ZAMRAŻAĆ.**

Fiolki i ampułko-strzykawki

Przechowywać szczepionkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki jednodawkowe i wielodawkowe

Produkt leczniczy dostarczany w 2 ml przezroczystej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i szarym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Wielkość opakowania zawierającego fiolki jednodawkowe: 10 fiolek.

Wielkość opakowania zawierającego fiolki wielodawkowe: 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Ampułko-strzykawki

Plastikowe ampułko-strzykawki

Produkt leczniczy dostarczany w ampułko-strzykawce jednodawkowej (1 ml długa plastikowa strzykawka z cyklicznego kopolimeru olefinowego) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i nasadką (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) bez igły.

Wielkość opakowania: 10 ampułko-strzykawk.

Szklane ampulko-strzykawki

Produkt leczniczy dostarczany w ampulko-strzykawce jednodawkowej (strzykawka ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i nasadką (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) bez igły.

Wielkość opakowania: 10 ampulko-strzykawek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty JN.1 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

Instrukcja dotycząca fiolek jednodawkowych i wielodawkowych

- Należy **zweryfikować**, czy fiolka ma **szare plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty JN.1 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań** (osoby w wieku od 12 lat).
- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się w stanie zamrożenia, należy ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Przed użyciem należy upewnić się, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
 - Fiołki jednodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek jednodawkowych może zająć 2 godziny.
 - Fiołki wielodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek wielodawkowych może zająć 6 godzin.
- Po przeniesieniu fiołek do przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez okres do 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie pojedyncze zamrożone fiołki można rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Przed użyciem delikatnie mieszać, odwracając fiołki 10 razy. Nie wstrząsać.
- Przed zmieszaniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejrzyste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Po zmieszaniu szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Należy sprawdzić, czy fiolka jest fiolką jednodawkową czy fiolką wielodawkową, i przestrzegać odpowiednich instrukcji dotyczących przygotowania zamieszczonych poniżej:
 - Fiołki jednodawkowe
 - Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml szczepionki.
 - Fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Fiołki wielodawkowe
 - Fiołki wielodawkowe zawierają 6 dawek po 0,3 ml.
 - Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiołki, używając jednorazowego, jałowego wacika.

- Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty JN.1.
- Należy używać **strzykawkę i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawkę i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
 - Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Zapisać odpowiednią datę/godzinę na fiolce wielodawkowej. Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od pierwszego przekłucia należy wyrzucić.

Instrukcja dotycząca ampułko-strzykawkę

Plastikowe ampułko-strzykawki

- Zamrożone ampułko-strzykawki należy całkowicie rozmrozić przed użyciem.
 - Opakowanie zawierające 10 ampułko-strzykawkę można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C. Rozmrożenie może zająć 2 godziny.
 - Alternatywnie opakowanie zawierające 10 ampułko-strzykawkę można rozmrażać przez 60 minut w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 30°C).
- W przypadku rozmrożenia pojedynczej ampułko-strzykawki poza pudełkiem tekturowym w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 30°C), należy ją zużyć natychmiast.
- Po przeniesieniu ampułko-strzykawkę do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku. Jeśli ampułko-strzykawki dostarczono w temperaturze od 2 °C do 8 °C, należy sprawdzić, czy zaktualizowano termin ważności.
- Rozmrożone (wcześniej zamrożone) ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C, przy czym nie wolno przekraczać terminu ważności (EXP) wydrukowanego na opakowaniu. Po rozmrożeniu szczepionki nie należy ponownie zamrażać.
- Przed użyciem rozmrożone ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C i przygotowywanie ampułko-strzykawkę do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.
- Zdjąć nasadkę, powoli przekręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Nie wstrząsać. Należy przyłączyć igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych i podać całą objętość.

Szklane ampułko-strzykawki

- Przed użyciem ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C i przygotowywanie ampułko-strzykawkę do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.
- Zdjąć nasadkę, powoli przekręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Nie wstrząsać. Należy przyłączyć igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych i podać całą objętość.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy

tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolki jednodawkowe

EU/1/20/1528/028

Fiolki wielodawkowe

EU/1/20/1528/029

Plastikowe ampułko-strzykawki

EU/1/20/1528/031

Szklane ampułko-strzykawki

EU/1/20/1528/030

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka wielodawkowa z pomarańczowym wieczkiem, której zawartość należy rozcieńczyć przed użyciem.

Jedna fiolka (1,3 ml) po rozcieńczeniu zawiera 10 dawek po 0,2 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,2 ml) zawiera 10 mikrogramów bretowameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Bretowameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania dzieci w wieku od 5 do 11 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat)

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako pojedyncza dawka 0,2 ml w przypadku dzieci w wieku od 5 do 11 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty JN.1 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 5 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę należy stosować wyłącznie u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Po rozcieńczeniu, fiołki z produktem leczniczym Comirnaty JN.1 zawierają 10 dawek szczepionki po 0,2 ml. Aby pobrać 10 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania 10 dawek z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiołek.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnice lub śródskórnice.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknień domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty JN.1 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty JN.1 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed wpływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzonej szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty JN.1 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzonej szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty JN.1 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Produkt leczniczy Comirnaty

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę pierwotnie zatwierdzonej szczepionki Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>50\%$), ból głowy ($>30\%$), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($\geq 20\%$), ból mięśni, dreszcze i biegunka ($>10\%$).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 µg po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia podstawowego cyklu. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>60\%$), zmęczenie ($>30\%$), ból głowy ($>20\%$), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($>10\%$).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>90\%$), zmęczenie i ból głowy ($>70\%$), ból mięśni i dreszcze ($>40\%$), ból stawów i gorączka ($>20\%$).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 µg oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odświeżenia

danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>50\%$), ból mięśni ($>40\%$), dreszcze ($>30\%$), ból stawów ($>20\%$), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($>10\%$). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 5 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 5 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyńioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d

Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ⁱ
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255-0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktywności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród

uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników

w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 3).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 3).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 4).

Tabela 3. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia									
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek	
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)		GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
	Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g	
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia									

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicr on BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4- 5 /Comirnaty
Badanie neutralizacji wirusa SARS- CoV-2	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥4-krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarymiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarymicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarymiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego (<mediana, ≥mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 4. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu

produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 5 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
 e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 6 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N ^a = 20 998 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI ^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
 b. n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
 c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
 d. n² = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
 e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 7), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;

- Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
- c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 8 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 9 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 9. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19		5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253		
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50%^f (GMT^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ⁱ)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego. Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny

wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekanyan heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C. Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C. W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 4 godziny lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Należy sprawdzić, czy uaktualniono termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz czy skreślono oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiolki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiolka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C i podczas 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C,
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C; w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Wykazano, że po rozcieńczeniu w roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy użyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest użyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,3 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i pomarańczowym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem. Każda fiołka zawiera 10 dawek, patrz punkt 6.6.

Wielkości opakowań: 10 fiołek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty JN.1 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **pomarańczowe plastikowe wieczko**, a **nazwa produktu leczniczego to Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (dzieci w wieku od 5 do 11 lat).
- Jeśli fiołka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiołkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek może zająć 4 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiołek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiołki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie

- Odczekać aż rozmrożona fiołka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.

- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiolce, dodając **1,3 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiolce przed wyjęciem igły z korka fiolki, pobierając z niej 1,3 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.
- Delikatnie odwrócić fiolkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiolkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,2 mL

- Po rozcieńczeniu fiolka zawiera 2,6 ml, z których można pobrać 10 dawek po 0,2 ml.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać 0,2 ml szczepionki Comirnaty JN.1 dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat. Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 10 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania dziesięciu dawek z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać 0,2 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,2 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Moguncja
 Niemcy
 tel: +49 6131 9084-0
 faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1528/034

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka jednodawkowa lub wielodawkowa z niebieskim wieczkiem. Nie rozcieńczać przed użyciem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 10 mikrogramów bretowameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Bretowameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Szczepionka jest dyspersją przezroczystą do lekko opalizującej (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania dzieci w wieku od 5 do 11 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat)

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest podawany domięśniowo jako pojedyncza dawka 0,3 ml w przypadku dzieci w wieku od 5 do 11 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty JN.1 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 5 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę należy stosować wyłącznie u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6). Nie rozcieńczać przed użyciem.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórną lub śródskórną.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

Fiolki jednodawkowe

Fiolki jednodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty JN.1 zawierają 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml szczepionki.

- Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml produktu leczniczego Comirnaty JN.1.
- Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Fiolki wielodawkowe

Fiolki wielodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty JN.1 zawierają 6 dawek szczepionki po 0,3 ml. Aby pobrać 6 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których

występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty JN.1 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznanym, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty JN.1 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty JN.1 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty JN.1 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę pierwotnie zatwierdzonej szczepionki Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez co najmniej ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>20%), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 µg po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia cyklu szczepienia podstawowego. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 µg oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych

otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odśledzenia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>50\%$), ból mięśni ($>40\%$), dreszcze ($>30\%$), ból stawów ($>20\%$), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($>10\%$). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oraz po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 5 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oraz po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 5 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyń ruchomy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu

Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^c
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ⁱ
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255–0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37–0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktywności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 3).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 3).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 4).

Tabela 3. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)		
	Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e

Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^k	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^k	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^l	Różnica^k (95% CI)^l	Różnica^k (95% CI)^l
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 4. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu

produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 5 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
 e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 6 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N ^a = 20 998 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI ^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
 b. n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
 c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
 d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
 e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 7), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;

- Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
- c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 8 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n² = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 9 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 9. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19		5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253		
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% ^f (GMT ^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ^j)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50% ^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.

- c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciężę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekaniian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożonej szczepionki można ją przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub od 2°C do 8°C.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

Fiolki jednodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek jednodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Fiolki wielodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek wielodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 6 godzin lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiolki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C, w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Otwarte fiołki

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 w postaci dyspersji jest dostarczany w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i niebieskim, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem.

Jedna fiołka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiołka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Wielkość opakowania zawierającego fiołki jednodawkowe: 10 fiołek.

Wielkość opakowania zawierającego fiołki wielodawkowe: 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty JN.1 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **niebieskie plastikowe wieczko**, a **nazwa produktu**

lecniczego to **Comirnaty JN.1 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań** (dzieci w wieku od 5 do 11 lat).

- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się w stanie zamrożenia, należy ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Przed użyciem należy upewnić się, że fiolki są całkowicie rozmrożone.
 - Fiolki jednodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek jednodawkowych może zająć 2 godziny.
 - Fiolki wielodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek wielodawkowych może zająć 6 godzin.
- Po przeniesieniu fiolek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku.
- Nieotwarte fiolki można **przechowywać przez okres do 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie pojedyncze zamrożone fiolki można rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Przed użyciem delikatnie mieszać, odwracając fiolki 10 razy. Nie wstrząsać.
 - Przed zmieszaniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejrzyste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
 - Po zmieszaniu szczepionka powinna mieć postać przejrzystej do lekko opalizującej dyspersji, bez widocznych cząstek. Nie używać szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
 - Należy sprawdzić, czy fiolka jest fiolką jednodawkową czy fiolką wielodawkową, i przestrzegać odpowiednich instrukcji dotyczących przygotowania zamieszczonych poniżej:
 - Fiolki jednodawkowe
 - Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml szczepionki.
 - Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Fiolki wielodawkowe
 - Fiolki wielodawkowe zawierają 6 dawek po 0,3 ml.
 - Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
 - Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty JN.1 dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat).
- Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
 - Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Zapisać odpowiednią datę/godzinę na fiolce. Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od pierwszego przekłucia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy
tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolki jednodawkowe

EU/1/20/1528/032

Fiolki wielodawkowe

EU/1/20/1528/033

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty JN.1 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pojemnik	Dawki na pojemnik (patrz punkty 4.2 i 6.6)	Zawartość na dawkę
Fiolka wielodawkowa (0,4 ml) (kasztanowe wieczko)	10 dawek po 0,2 ml po rozcieńczeniu	Jedna dawka (0,2 ml) zawiera 3 mikrogramy bretowameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).
Fiolka wielodawkowa (0,48 ml) (żółte wieczko)	3 dawki po 0,3 ml po rozcieńczeniu	Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 3 mikrogramy bretowameranu, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

Bretowameran jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron JN.1).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat bez ukończonego cyklu szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 lub uprzedniego zakażenia SARS-CoV-2 w wywiadzie

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 3 mikrogramy/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako cykl 3 dawek szczepienia podstawowego. Zaleca się podanie drugiej dawki po upływie 3 tygodni od podania pierwszej dawki, a następnie trzeciej dawki co najmniej 8 tygodni po drugiej dawce (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Jeżeli pomiędzy dawkami cyklu podstawowego dziecko ukończy 5 lat, powinno dokończyć cykl szczepienia podstawowego na poziomie tej samej dawki 3 mikrogramy.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat z ukończonym cyklem szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 lub wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 w wywiadzie

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 3 mikrogramy/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako pojedyncza dawka w przypadku niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat.

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty JN.1 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 6 miesięcy do 4 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Możliwość zamiennego stosowania

Cykl szczepienia podstawowego może składać się z którejkolwiek wcześniej lub obecnie dopuszczonej do obrotu szczepionki Comirnaty, ale nie może przekraczać całkowitej liczby dawek wymaganych jako cykl podstawowy. Cykl szczepienia podstawowego należy podać tylko raz.

Nie określono zamiennego stosowania produktu leczniczego Comirnaty ze szczepionkami przeciw COVID-19 innych wytwórców.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty JN.1 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Kasztanowe wieczko (fiolka 10-dawkowa)

Po rozcieńczeniu, fiołki z **kasztanowym wieczkiem** z produktem leczniczym Comirnaty JN.1 zawierają **10 dawek szczepionki po 0,2 ml**. Aby pobrać 10 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania 10 dawek z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać **0,2 ml** szczepionki.

- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki **0,2 ml**, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Żółte wieczko (fiolka 3-dawkowa)

Po rozcieńczeniu, fiolki z **żółtym wieczkiem** z produktem leczniczym Comirnaty JN.1 zawierają **3 dawki szczepionki po 0,3 ml**. Do pobrania 3 dawek z jednej fiolki można stosować standardowe strzykawki i igły. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać **0,3 ml** szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki **0,3 ml**, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

U niemowląt w wieku od 6 do mniej niż 12 miesięcy zalecanym miejscem wstrzyknięcia jest przednio-boczna strona uda. U osób w wieku od 1 roku zalecane miejsce wstrzyknięcia to przednio-boczna strona uda lub mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnio lub śródskórnio.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknień domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty JN.1 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty JN.1 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Comirnaty JN.1 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań nie jest przeznaczony dla osób powyżej 5. roku życia.

Szczegółowe informacje dotyczące stosowania u osób w wieku od 5 lat, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty JN.1 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty JN.1 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Produkt leczniczy Comirnaty

Niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy – po 3 dawkach

W analizie badania 3 (fazy 2/3) 2 176 niemowląt (1 458 pierwotnie zatwierdzona szczepionka Comirnaty 3 µg i 718 placebo) było w wieku od 6 do 23 miesięcy. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. 720 niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (483 Comirnaty 3 µg i 237 placebo), było obserwowanych przez medianę 1,7 miesiąca po trzeciej dawce.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały jakąkolwiek dawkę cyklu szczepienia podstawowego, były: drażliwość (>60%), senność (>40%), zmniejszenie apetytu (>30%), tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (>20%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 2 do 4 lat – po 3 dawkach

W analizie badania 3 (fazy 2/3), 3 541 dzieci (2 368 Comirnaty 3 µg i 1 173 placebo) było w wieku od 2 do 4 lat. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. 1 268 dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (863 Comirnaty 3 µg i 405 placebo), było obserwowanych przez medianę 2,2 miesiąca po trzeciej dawce.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały jakąkolwiek dawkę cyklu szczepienia podstawowego, były: ból w miejscu wstrzyknięcia i zmęczenie (>40%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (\geq 20%), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 μ g po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia podstawowego cyklu. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez \geq 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 μ g oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odślepienia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez \geq 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (> 40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W 2 grupach z badania 6 (faza 3, grupa 2 i 3) 160 uczestników (grupa 2: 92, grupa 3: 68) w wieku od 6 do 23 miesięcy, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) 2,1 do 8,6 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 2 i 3,8 do 12,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 3. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 4,4 miesiąca w grupie 2 i 6,4 miesiąca w grupie 3.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy były: drażliwość ($>30\%$), zmniejszenie apetytu ($>20\%$), senność, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia i gorączka ($>10\%$).

Dzieci w wieku od 2 do 4 lat – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W 2 grupach z badania 6 (faza 3, grupa 2 i 3) 1 207 uczestników (grupa 2: 218, grupa 3: 989) w wieku od 2 do 4 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 do 8,6 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 2 i 2,8 do 17,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 3. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 4,6 miesiąca w grupie 2 i 6,3 miesiąca w grupie 3.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 2 do 4 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>30%) i zmęczenie (>20%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 6 miesięcy

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 6 miesięcy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka ⁱ , świąd, pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu ^j
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość ^k
	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy; senność ^k
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^l
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; tkliwość w miejscu wstrzyknięcia ^k ; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania obrzęku naczyń ruchomych to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 11 lat.
- Kategoria częstości występowania wysypki to często u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- Kategoria częstości występowania zmniejszenia apetytu to bardzo często u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- Drażliwość, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia i senność dotyczą uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.

1. Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255–0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktywności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 310 uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) po otrzymaniu 3 wcześniejszych dawek produktu leczniczego Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 miesięcy do 4 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji.

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (Bivalent BA.4-5) jako dawkę przypominającą w badaniu 6 w porównaniu z podgrupą uczestników z badania 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, wykazały nadrzędność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 w oparciu o GMR i równoważność w oparciu o różnicę w odsetkach odpowiedzi serologicznych oraz równoważność odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu w oparciu o GMR i różnicę w odsetkach odpowiedzi serologicznych (tabela 2).

Tabela 2. Podgrupa B badania 2 – Stosunek średnich geometrycznych i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3) – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 6 miesięcy do 4 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Stosunek średnich geometrycznych (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3)					
Badanie^f	Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) Badanie 6		Comirnaty (3 µg) Podgrupa badania 3		Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) / Comirnaty (3 µg)
	n^a	GMT^b (95% CI^b)	n^a	GMT^b (95% CI^b)	GMR^c (95% CI^c)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - Omicron BA.4-5 - NT50 (miano)	223	1 839,3 (1 630,5; 2 074,9)	238	941,0 (838,1; 1 058,2)	1,95 (1,65; 2,31) ^d
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – szczep referencyjny - NT50 (miano)	223	6 636,3 (6 017,5; 7 318,8)	238	7 305,4 (6 645,5; 8 030,7)	0,91 (0,79; 1,04) ^e
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3)					

Badanie ^f	Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) Badanie 6		Comirnaty (3 µg) Podgrupa badania 3		Różnica
	N ^g	n ^h (%) (95% CI ⁱ)	N ^g	n ^h (%) (95% CI ⁱ)	% ^j (95% CI ^k)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - Omicron BA.4-5 - NT50 (miano)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36) ^l
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – szczep referencyjny – NT50 (miano)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48) ^m

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LSMeans = średnie najmniejszych kwadratów; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki w ramach badania). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, pomiar po podaniu szczepienia $\geq 4 \times$ LLOQ oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny CI obliczano, podnosząc do potęgi średnie LS i odpowiadające im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym, grupą wiekową (wyłącznie dla wieku ≥ 6 miesięcy do < 5 lat) i grupą szczepionki jako współzmiennymi. Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS dla badania i odpowiadających im CI w oparciu o taki sam model regresji jak opisano powyżej.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 r.] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartości te stanowią mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Skorygowana różnica w odsetkach, w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowana według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana), wyrażona jako odsetek Comirnaty (Bivalent BA.4-5) [3 µg] – Comirnaty [3 µg]. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana), wyrażony jako odsetek.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę

szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl podstawowy i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do

17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 4).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 4).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 5).

Tabela 4. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu po cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)		
	Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu po cyklu szczepienia								

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicr on BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4- 5 /Comirnaty
Badanie neutralizacji wirusa SARS- CoV-2	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥4-krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego (<mediana, ≥mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 5. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

a. Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.

b. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.

c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.

d. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników

wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 6 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

a. N = liczba uczestników w określonej grupie.

b. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.

- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 7 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
- b. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 8), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n_1^a Okres kontroli (n_2^b)	Placebo Przypadki n_1^a Okres kontroli (n_2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI ^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);

- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
 - Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;
 - Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
 - b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
 - c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
 - d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
 - e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
 - f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyżeń od protokołu według oceny lekarza.
 - g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 9 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 9. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 10 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 10. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19			
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253	5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50%^f (GMT^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ⁱ)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego. Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny

wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Skuteczność i immunogenność 3-dawkowego cyklu szczepienia podstawowego u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat

Analiza skuteczności badania 3 została przeprowadzona w połączonej populacji uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat na podstawie przypadków potwierdzonych wśród 873 uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 381 uczestników w grupie placebo (stosunek randomizacji 2:1), którzy otrzymali wszystkie 3 dawki badanej interwencji badawczej w okresie kontroli prowadzonej metodą ślepej próby, kiedy wariant Omicron SARS-CoV-2 (BA.2) był dominującym wariantem w obiegu (dzień odcięcia danych 17 czerwca 2022 r.).

Wyniki skuteczności szczepionki po dawce 3 u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 3. dawce – okres kontroli prowadzonej metodą ślepej próby – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 3. dawki – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny skuteczności (3 dawki)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 3. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 3µg/dawkę N^a=873 Przypadki n^{1b} Okres kontroli^c (n^{2d})	Placebo N^a=381 Przypadki n^{1b} Okres kontroli^c (n^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
od 6 miesięcy do 4 lat ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
od 2 do 4 lat	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
od 6 miesięcy do 23 miesięcy	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Skróty: NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; N wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; VE = skuteczność szczepionki.

* Uczestnicy, którzy nie mieli serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania 3. dawki) przebytego zakażenia SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik przeciwciała N-wiążącego [surowica] na wizycie po 1. dawce, 1 miesiącu po 2. dawce (jeśli dostępne), 3. dawce (jeśli dostępne), SARS-CoV-2 niewykryty przez NAAT [wymaz z nosa] na wizytach badawczych po 1. dawce, 2. dawce i 3. dawce oraz ujemny wynik NAAT [wymaz z nosa] na jakiegokolwiek niezaplanowanej wizycie przed upływem 7 dni od otrzymania 3. dawki) i nie mieli w wywiadzie COVID-19, zostali włączeni do analizy.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 3. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n² = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Skuteczność szczepionki u uczestników z wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 lub bez zakażenia była podobna do skuteczności u uczestników bez wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2.

Kryteria COVID-19 o ciężkim przebiegu (opisane w protokole, oparte na definicji FDA i zmodyfikowane dla dzieci) zostały spełnione w 12 przypadkach (8 dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 4 dla placebo) wśród uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Wśród uczestników

w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy kryteria COVID-19 o ciężkim przebiegu zostały spełnione w 3 przypadkach (2 dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 1 dla placebo).

Analizy immunogenności przeprowadzono na podgrupie immunologicznego badania pomostowego 82 uczestników badania 3 w wieku od 6 do 23 miesięcy i 143 uczestników badania 3 w wieku od 2 do 4 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki w oparciu o dzień odcięcia danych 29 kwietnia 2022 r.

Miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 zostało porównane pomiędzy podgrupą uczestników badania 2/3 fazy w wieku od 6 do 23 miesięcy i od 2 do 4 lat z badania 3 po 1 miesiącu po 3-dawkowym cyklu szczepienia podstawowego i losowo wybraną podgrupą uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 16 do 25 lat po 1 miesiącu po 2-dawkowym cyklu szczepienia podstawowego, przy użyciu testu mikroneutralizacji przeciwko szczepowi referencyjnemu (USA_WA1/2020).

W pierwszorzędowych immunologicznych analizach pomostowych porównywano średnie geometryczne miana (przy użyciu stosunku średnich geometrycznych [GMR]) i wskaźniki odpowiedzi serologicznej (definiowane jako osiągnięcie co najmniej 4-krotnego wzrostu NT50 SARS-CoV-2 w stosunku do okresu sprzed 1. dawki) w populacji możliwej do oceny immunogenności uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 3. dawce u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy i od 2 do 4 lat oraz do 1 miesiąca po 2. dawce u uczestników w wieku od 16 do 25 lat. Wstępnie ustalone kryteria immunologicznego badania pomostowego zostały spełnione zarówno dla GMR, jak i dla różnicy odpowiedzi serologicznej dla obu grup wiekowych (tabela 13).

Tabela 13. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – uczestnicy w wieku od 6 miesięcy do 4 lat (badanie 3) po 1 miesiącu od podania 3. dawki i uczestnicy w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) po 1 miesiącu od podania 2. dawki – bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2 - populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu po cyklu szczepienia							
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano) ^c							
Wiek	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 miesiąc po dawce 3)	Wiek	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 miesiąc po dawce 2)	Wiek	GMR ^{c,d} (95% CI)
od 2 do 4 lat	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 lat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 lat/od 16 do 25 lat	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 miesięc y	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 lat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 miesięc y/od 16 do 25 lat	1,19 (1,00; 1,42)
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu po cyklu szczepienia							
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano) ^c							
Wiek	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 miesiąc po dawce 3)	Wiek	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 miesiąc po dawce 2)	Wiek	Różnica we wskaźnikach odpowiedzi serologicznej % ^h (95% CI) ^j
od 2 do 4 lat	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	od 16 do 25 lat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 2 do 4 lat/od 16 do 25 lat	1,2 (1,5; 4,2)
od 6 do 23 miesięc y	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 lat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 miesięc y/od 16 do	1,2 (3,4; 4,2)

						25 lat	
--	--	--	--	--	--	--------	--

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Uczestnicy, którzy nie mieli serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia [pobranie próbki krwi (do 1 miesiąca po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąc po 3. dawce (badanie 3)) przebytego zakażenia SARS-CoV-2 [(tzn. przeciwciała wiążące N [surowica] ujemne po 1. dawce, 3. dawce (badanie 3) i 1 miesiąc po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąc po 3. dawce (badanie 3)), SARS-CoV-2 niewykryty przez NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w ośrodku po 1. dawce, 2. dawce i 3. dawce (badanie 3), i ujemny wynik testu NAAT (wymaz z nosa) na dowolnej nieplanowanej wizycie do 1 miesiąca po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąca po 3. dawce (badanie 3) i nie mieli w wywiadzie choroby COVID-19, zostali włączeni do analizy.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowana jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości w porównaniu z punktem początkowym (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki dla GMT i liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania na podstawie określonego badania dla punktu początkowego i określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki dla wskaźników odpowiedzi serologicznej.
- GGMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarymiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Dla każdej młodszej grupy wiekowej (2 do 4 lat, 6 do 23 miesięcy) immunologiczne badanie pomostowe na podstawie GMR jest deklarowane, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla wskaźnika GMR jest większa niż 0,67, a szacunek punktowy GMR jest $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (młodsza grupa wiekowa minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Dla każdej młodszej grupy wiekowej (2 do 4 lat, 6 do 23 miesięcy) immunologiczne badanie pomostowe na podstawie wskaźnika odpowiedzi serologicznej jest deklarowane, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla wskaźnika różnicy w odsetkach jest większa niż -10,0%, pod warunkiem spełnienia warunków immunologicznego badania pomostowego na podstawie GMR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediył)bis(heksano-6,1-diył)bis(2-dekanyan heksyłu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiołki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Należy sprawdzić, czy uaktualniono termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz czy skreślono oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiołki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C i podczas 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C,
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C; w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Wykazano, że po rozcieńczeniu w roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kasztanowe wieczko (fiolka 10-dawkowa)

0,4 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i **kasztanowym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off”** z aluminiowym pierścieniem. Każda fiołka zawiera **10 dawek**, patrz punkt 6.6.

Wielkość opakowania: 10 fiołek

Żółte wieczko (fiolka 3-dawkowa)

0,48 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i **żółtym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off”** z aluminiowym pierścieniem. Każda fiołka zawiera **3 dawki**, patrz punkt 6.6.

Wielkość opakowania: 10 fiołek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kasztanowe wieczko (fiolka 10-dawkowa)

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem dla fiołki z **kasztanowym wieczkiem**

Szczepionkę Comirnaty JN.1 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **kasztanowe plastikowe wieczko**, a **nazwa produktu leczniczego to Comirnaty JN.1 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat).
- Jeśli fiołka ma inną nazwę produktu na etykiecie lub inny kolor wieczka, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiołkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek może zająć 2 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiołek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiołki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie dla fiołki z **kasztanowym wieczkiem**

- Odczekać aż rozmrożona fiołka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiołce, dodając **2,2 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiołce przed wyjęciem igły z korka fiołki, pobierając z niej 2,2 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.
- Delikatnie odwrócić fiołkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.

- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiolkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,2 mL z zastosowaniem fiolki z kasztanowym wieczkiem

- Po rozcieńczeniu fiołka zawiera 2,6 ml, z których można pobrać **10 dawek po 0,2 ml**.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać **0,2 ml** szczepionki Comirnaty JN.1 dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat.
Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 10 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania dziesięciu dawek z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać **0,2 ml** szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki **0,2 ml**, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Żółte wieczko (fiolka 3-dawkowa)

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem dla fiolki z żółtym wieczkiem

Szczepionkę Comirnaty JN.1 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **żółte plastikowe wieczko**, a **nazwa produktu leczniczego to Comirnaty JN.1 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat).
- Jeśli fiołka ma inną nazwę produktu na etykiecie lub inny kolor wieczka, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiołkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek może zająć 2 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiolki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiołek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiolki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiolki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie dla fiolki z żółtym wieczkiem

- Odczekać aż rozmrożona fiołka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.

- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiolce, dodając **1,1 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiolce przed wyjęciem igły z korka fiolki, pobierając z niej 1,1 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.
- Delikatnie odwrócić fiolkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiolkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL z zastosowaniem fiolki z żółtym wieczkiem

- Po rozcieńczeniu fiolka zawiera 1,58 ml, z których można pobrać **3 dawki po 0,3 ml**.
- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać **0,3 ml** szczepionki Comirnaty JN.1 dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Do pobrania 3 dawek z jednej fiolki można stosować **standardowe strzykawki i (lub) igły**.
- Każda dawka musi zawierać **0,3 ml** szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki **0,3 ml**, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Moguncja
 Niemcy
 tel: +49 6131 9084-0
 faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Kasztanowe wieczko (fiolka 10-dawkowa)

EU/1/20/1528/036

Żółte wieczko (fiolka 3-dawkowa)

EU/1/20/1528/035

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty KP.2 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań
 Comirnaty KP.2 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
 Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka jednodawkowa lub wielodawkowa, lub ampułko-strzykawka jednodawkowa. Fiolka jednodawkowa i fiolka wielodawkowa ma szare wieczko. Nie rozcieńczać przed użyciem.

Tabela 1. Skład jakościowy i ilościowy produktu leczniczego Comirnaty KP.2 30 mikrogramów/dawkę

Postać farmaceutyczna produktu	Pojemnik	Dawka (dawki) na pojemnik (patrz punkty 4.2 i 6.6)	Zawartości na dawkę
Comirnaty KP.2 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań	Fiolka jednodawkowa	1 dawka zawierająca 0,3 ml	Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 30 mikrogramów mRNA kodującego KP.2, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).
	Fiolka wielodawkowa (2,25 ml)	6 dawek po 0,3 ml	
Comirnaty KP.2 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	Ampułko-strzykawka	1 dawka zawierająca 0,3 ml	

mRNA kodujące KP.2 jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron KP.2).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania osób w wieku od 12 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby w wieku od 12 lat

Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 30 mikrogramów/dawkę jest podawany domięśniowo jako pojedyncza dawka 0,3 ml w przypadku osób w wieku od 12 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty KP.2 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 12 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt w wieku od 6 miesięcy i dzieci poniżej 12 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego Comirnaty dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku ≥ 65 lat.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty KP.2 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6). Nie rozcieńczać przed użyciem.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnie lub śródskórnie.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

Fiolki jednodawkowe

Fiolki jednodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty KP.2 zawierają 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml szczepionki.

- Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml produktu leczniczego Comirnaty KP.2.
- Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Fiolki wielodawkowe

Fiolki wielodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty KP.2 zawierają 6 dawek szczepionki po 0,3 ml. Aby pobrać 6 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić

nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiołek.

Ampułko-strzykawki

- Każda ampułko-strzykawka jednodawkowa produktu leczniczego Comirnaty KP.2 zawiera 1 dawkę zawierającą 0,3 ml szczepionki.
- Należy przyłączyć igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych i podać całą objętość.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknień domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty KP.2 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty KP.2 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionkę Comirnaty KP.2 można podawać jednocześnie ze szczepionką przeciw grypie sezonowej.

Różne szczepionki podawane we wstrzyknięciach należy podawać w różne miejsca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty KP.2 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty KP.2 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty KP.2 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty KP.2 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty KP.2 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Produkt leczniczy Comirnaty 30 µg

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę pierwotnie zatwierdzonej szczepionki Comirnaty oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odślepienia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>60%), ból głowy (>50%), ból mięśni (> 40%), dreszcze (>30%), ból stawów (>20%), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktogenności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>90\%$), zmęczenie i ból głowy ($>70\%$), ból mięśni i dreszcze ($>40\%$), ból stawów i gorączka ($>20\%$).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po kolejnych dawkach przypominających

Bezpieczeństwo stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku 12 lat i starszych wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania pochodzących z badań dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku 18 lat i starszych.

Podgrupa 325 dorosłych w wieku od 18 do ≤ 55 lat, którzy przyjęli 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty od 90 do 180 dni po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty, mediana czasu obserwacji wynosiła 1,4 miesiąca do dnia odcięcia danych 11 marca 2022 r. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u tych uczestników były ból w miejscu wstrzyknięcia ($> 70\%$), zmęczenie ($> 60\%$), ból głowy ($> 40\%$), ból mięśni i dreszcze ($> 20\%$) oraz ból stawów ($> 10\%$).

W podgrupie badania 4 (fazy III) 305 dorosłych w wieku > 55 lat, którzy przyjęli 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty od 5 do 12 miesięcy po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,7 miesiąca do dnia odcięcia danych 16 maja 2022 r. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej (czwarta dawka) produktu leczniczego Comirnaty był podobny do ogólnego profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego po podaniu dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (trzecia dawka). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku powyżej 55 lat były ból w miejscu wstrzyknięcia ($> 60\%$), zmęczenie ($> 40\%$), ból głowy ($> 20\%$), ból mięśni i dreszcze ($> 10\%$).

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>60\%$), zmęczenie ($>50\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>20\%$), dreszcze ($>10\%$) i ból stawów ($>10\%$).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 12 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 12 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyńioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^h
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczyńioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Bezpieczeństwo w przypadku jednoczesnego podawania szczepionek

W badaniu 8, badaniu fazy 3, uczestników w wieku od 18 do 64 lat, którzy otrzymali szczepionkę Comirnaty jednocześnie z czterowalentną inaktywowaną szczepionką przeciw grypie sezonowej (ang. seasonal inactivated influenza vaccine, SIIV), a następnie 1 miesiąc później placebo, porównano

z uczestnikami, którzy otrzymali inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie z placebo, a następnie 1 miesiąc później samą szczepionkę Comirnaty (n=553 do 564 uczestników w każdej grupie). Zdarzenia reakto-genności były zgłaszane częściej przez uczestników, którzy otrzymywali szczepionkę Comirnaty jednocześnie z czterowalentną szczepionką SIIV, w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymywali samą szczepionkę Comirnaty, ale ogólnie zdarzenia reakto-genności miały w większości nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie jednoczesnego podawania i w grupie po podaniu samej szczepionki Comirnaty były ból w miejscu wstrzyknięcia (odpowiednio 86,2% i 84,4%), zmęczenie (odpowiednio 64,0% i 50,8%) oraz ból głowy (odpowiednio 47,2% i 37,8%).

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255-0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37-0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reakto-genności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczynić się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5, 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 3).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 3).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 4).

Tabela 3. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^e)	GMR ^c (95% CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥4-krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.

- b. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- d. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- e. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- f. Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- g. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- h. N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- i. n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- j. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- k. Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- l. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($< \text{mediana}$, $\geq \text{mediana}$) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- m. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- n. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 4. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c	n ^b	GMT ^c (95% CI) ^c
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- a. Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- b. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty 30 µg

Badanie 2 jest wieloośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędownego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki.

Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 5 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 6 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n² = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem

SARS-CoV-2 (tabela 7), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;
- Zgon.

a. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.

b. n2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.

c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.

e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.

g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji > 2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi

100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (n = 190) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat (n = 170).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Immunogenność u uczestników w wieku 18 lat i starszych – po dawce przypominającej

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty oceniano na podstawie mian przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) w badaniu 2. W tym badaniu dawkę przypominającą podawano 5-8 miesięcy (mediana 7 miesięcy) po drugiej dawce. W badaniu 2 analizy wartości NT50 1 miesiąc po dawce przypominającej w porównaniu do wartości uzyskanych 1 miesiąc od ukończenia cyklu podstawowego u osób w wieku od 18 do 55 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po dawce przypominającej wykazały podobieństwo pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych. Odpowiedź serologiczną uczestnika definiowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości NT50 w porównaniu z punktem początkowym (przed cyklem podstawowym). Tabela 8 zawiera podsumowanie analiz.

Tabela 8. Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – Porównanie GMT i odsetka odpowiedzi serologicznych 1 miesiąc po dawce przypominającej i 1 miesiąc po podstawowym cyklu – uczestnicy w wieku od 18 do 55 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po dawce przypominającej* – populacja, która otrzymała dawkę przypominającą, możliwa do oceny immunogenności[‡]

	n	1 miesiąc po dawce przypominającej (95% CI)	1 miesiąc po podstawowym cyklu (95% CI)	1 miesiąc po dawce przypominającej - 1 miesiąc po podstawowym cyklu (97,5% CI)	Osiągnięcie celu równoważności (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	T ^d
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	T ⁱ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; T/N = tak/nie.

[†] SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen.

W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.

* Analizą objęto uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca od otrzymania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa]) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt do 1 miesiąca po dawce przypominającej.

± Wszyscy kwalifikujący się uczestnicy, którzy otrzymali 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty zgodnie z początkową randomizacją, gdzie 2. dawkę podawano w z góry określonym przedziale czasowym (w ciągu od 19 do 42 dni po 1 dawce), otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty, u których uzyskano co najmniej 1 ważny i określony wynik badania immunogenności po podaniu dawki przypominającej na podstawie próbki krwi pobranej w odpowiednim przedziale czasowym (w ciągu od 28 do 42 dni od dawki przypominającej) i u których nie odnotowano żadnych innych istotnych odstępstw od protokołu według oceny lekarza.

a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania w obu punktach czasowych pobierania próbek w określonym przedziale czasowym.

b. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. GMR i 2-stronny 97,5% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów badania i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

d. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla GMR wynosi $>0,67$, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,80$.

e. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie początkowym, 1 miesiąc po 2. dawce i 1 miesiąc po dawce przypominającej w określonym przedziale czasowym. Wartości te stanowią mianownik w obliczeniach odsetka.

f. Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.

g. Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (1 miesiąc po dawce przypominającej – 1 miesiąc po 2. dawce).

h. Skorygowany 2-stronny CI Walda dla różnicy w odsetkach wyrażony w procentach.

- i. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 97,5% CI dla różnicy procentowej wynosi >-10%.

Względna skuteczność szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po dawce przypominającej

Analiza okresowa skuteczności w badaniu 4, czyli kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, przeprowadzonym z udziałem ok. 10 000 uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy byli włączeni z badania 2, oceniała potwierdzone przypadki zakażenia COVID-19 zgromadzone w okresie od co najmniej 7 dni po szczepieniu przypominającym do daty odcięcia danych 5 października 2021, co stanowi medianę 2,5 miesiąca obserwacji po szczepieniu przypominającym. Dawkę przypominającą podawano 5-13 miesięcy (mediana 11 miesięcy) po drugiej dawce. Oceniano skuteczność dawki przypominającej szczepionki Comirnaty po cyklu szczepienia podstawowego w porównaniu z grupą placebo, która otrzymała tylko szczepienie podstawowe.

Informacje dotyczące względnej skuteczności szczepionki u uczestników w wieku 16 lat i starszych bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 przedstawiono w tabeli 9. Względna skuteczność szczepionki u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 88,5% do 97,9%), podobnie jak u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia. Spośród pierwotnych przypadków COVID-19 obserwowanych od 7. dnia po szczepieniu przypominającym 7 pierwotnych przypadków było w grupie otrzymującej szczepionkę Comirnaty i 124 pierwotnych przypadków w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 9. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym – uczestnicy w wieku 16 lat i starsi bez potwierdzonego zakażenia – populacja możliwa do oceny skuteczności

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po dawce przypominającej u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N^a=4695 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=4671 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Względna skuteczność szczepionki^e % (95% CI^f)
Pierwsze wystąpienie zakażenia COVID-19 od 7. dnia po szczepieniu przypominającym	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5, 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania szczepionki przypominającej) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty 1) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed upływem 7 dni od szczepienia przypominającego).

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od szczepienia przypominającego i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Względna skuteczność szczepionki w grupie otrzymującej dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty w porównaniu z grupą placebo (nieotrzymującą dawki przypominającej).
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla względnej skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Immunogenność dawki przypominającej po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

Skuteczność dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) u osób, które ukończyły cykl szczepienia podstawowego inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), wnioskuje się na podstawie danych dotyczących immunogenności pochodzących z niezależnego, finansowanego przez Narodowe Instytuty Zdrowia (ang. National Institutes of Health, NIH) badania klinicznego fazy 1/2 prowadzonego metodą otwartej próby (NCT04889209) w Stanach Zjednoczonych. W tym badaniu dorośli (zakres wieku od 19 do 80 lat), którzy ukończyli szczepienie podstawowe w postaci 2 dawek szczepionki Moderna 100 µg (N = 51, średnia wieku 54±17), pojedynczej dawki szczepionki Janssen (N = 53, średnia wieku 48±14) lub 2 dawek produktu leczniczego Comirnaty 30 µg (N = 50, średnia wieku 50±18) co najmniej 12 tygodni przed włączeniem do badania i którzy nie zgłaszali występowania zakażenia SARS-CoV-2 w przeszłości, otrzymali dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty (30 µg). Dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty prowadziła do 36, 12, i 20 GMR-krotnego wzrostu mian przeciwciał neutralizujących po przyjęciu dawek szczepienia podstawowego, odpowiednio szczepionki Janssen, Moderna i Comirnaty.

Heterologiczna dawka przypominająca produktu leczniczego Comirnaty była oceniana również w badaniu CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), wielośrodowym, randomizowanym, prowadzonym z grupą kontrolną fazy 2, dotyczącym trzeciej dawki szczepienia przypominającego przeciw COVID-19, w którym 107 dorosłych uczestników (mediana wieku 71 lat, przedział międzykwartylowy od 54 do 77 lat) zrandomizowano do otrzymania szczepionki co najmniej 70 dni od przyjęcia 2 dawek szczepionki przeciw COVID-19 AstraZeneca. Po serii szczepienia podstawowego szczepionką przeciw COVID-19 firmy AstraZeneca, pseudowirus (typ dziki), zmiana krotności GMR mian przeciwciał neutralizujących NT50 wzrosła 21,6-krotnie po przyjęciu heterologicznej dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (n = 95).

Immunogenność u uczestników w wieku > 55 lat – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) (czwarta dawka)

W analizie okresowej podgrupy badania 4 (podgrupa E) 305 dorosłych w wieku powyżej 55 lat, którzy ukończyli serię 3 dawek produktu leczniczego Comirnaty (30 µg), otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (30 µg) jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) od 5 do 12 miesięcy od otrzymania 3. dawki. Dane dotyczące podgrupy immunogenności, patrz tabela 7.

Immunogenność u uczestników w wieku od 18 do ≤ 55 lat – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty (30 µg) (czwarta dawka)

W podgrupie D [podgrupa badania 2 (fazy III) i badania 4 (fazy III)] 325 uczestników w wieku od 18 do ≤ 55 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (30 µg) jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) od 90 do 180 dni od otrzymania 3. dawki. Dane dotyczące podgrupy immunogenności, patrz tabela 10.

Tabela 10. Podsumowanie danych dotyczących immunogenności pochodzących od uczestników z podgrupy D (pełna rozszerzona grupa kohorty 2) i podgrupy E (podgrupa oceny immunogenności wyodrębniona z rozszerzonej kohorty) badania C4591031, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty 30 µg jako dawkę przypominającą (czwarta dawka) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po dawce przypominającej – populacja możliwa do oceny immunogenności

	Dawka/ punkt czasowy pobrania próbki ^a	Podgrupa D (18 do ≤ 55 lat) Comirnaty 30 µg		Podgrupa E (> 55 lat) Comirnaty 30 µg	
GMT		N ^b	GMT (95% CI ^d)	N ^b	GMT (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 –	1/przed otrzymaniem szczepionki	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)

Omicron BA.1 - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	228	1 063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - szczep referencyjny - NT50 (miano)	1/przed otrzymaniem szczepionki	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1689,5)
	1/1 miesiąc	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Odsetek odpowiedzi serologicznych 1 miesiąc po 4. dawce		N^c	n^e (%) (95% CI^f)	N^c	n^e (%) (95% CI^f)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - szczep referencyjny - NT50 (miano)	1/1 miesiąc	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Mediana czasu od otrzymania 3. dawki do otrzymania 4 dawki produktu leczniczego Comirnaty 30 µg to 4,0 miesiące dla kohorty 2 podgrupy D i 6,3 miesiąca dla rozszerzonej kohorty podgrupy E.

Uwaga: pełna rozszerzona grupa podgrupy D = kohorta 2 z wyłączeniem grupy pacjentów, którzy przyjęli szczepionkę przed rozpoczęciem pełnego badania klinicznego (ang. sentinel); podgrupa oceny immunogenności podgrupy E = losowa próba 230 uczestników w każdej grupie szczepionki, wyodrębniona z rozszerzonej kohorty.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty związanej ze szczepieniem w ramach badania i wizyty związanej z pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyty związanej ze szczepieniem w ramach badania i podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt przed pobraniem próbki krwi 1 miesiąc po otrzymaniu szczepienia w ramach badania) i bez COVID-19 w wywiadzie.

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed otrzymaniem szczepienia w ramach badania). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań zarówno w punkcie czasowym przed otrzymaniem szczepionki, jak i w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczono, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekanian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Fiolki

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub od 2°C do 8°.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

Fiolki jednodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek jednodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Fiolki wielodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek wielodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 6 godzin lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiolki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiolka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C, w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Otwarte fiolki

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

Szklane ampułko-strzykawki

Szczepionka zostanie dostarczona i będzie przechowywana w temperaturze od 2°C do 8°C (wyłącznie w lodówce).

8 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C.

Przed użyciem ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C i przygotowywanie ampułko-strzykawkę do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki

Przechowywać fiolki jednodawkowe i fiolki wielodawkowe w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Szklane ampułko-strzykawki

Szklane ampułko-strzykawki przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. NIE ZAMRAŻAĆ.

Fiolki i ampułko-strzykawki

Przechowywać szczepionkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki jednodawkowe i wielodawkowe

Produkt leczniczy dostarczany w 2 ml przezroczystej fiolce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i szarym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Wielkość opakowania zawierającego fiolki jednodawkowe: 10 fiolek.

Wielkość opakowania zawierającego fiolki wielodawkowe: 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Szklane ampułko-strzykawki

Produkt leczniczy dostarczany w ampułko-strzykawce jednodawkowej (strzykawka ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i nasadką (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) bez igły.

Wielkość opakowania: 10 ampułko-strzykawek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty KP.2 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

Instrukcja dotycząca fiolek jednodawkowych i wielodawkowych

- Należy **zweryfikować**, czy fiolka ma **szare plastikowe wieczko**, a **nazwa** produktu leczniczego **to Comirnaty KP.2 30 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań** (osoby w wieku od 12 lat).
- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowyje się w stanie zamrożenia, należy ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Przed użyciem należy upewnić się, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
 - Fiołki jednodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek jednodawkowych może zająć 2 godziny.
 - Fiołki wielodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek wielodawkowych może zająć 6 godzin.
- Po przeniesieniu fiołek do przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez okres do 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie pojedyncze zamrożone fiołki można rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Przed użyciem delikatnie zmieszać, odwracając fiołki 10 razy. Nie wstrząsać.
- Przed zmieszaniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejryste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Po zmieszaniu szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Należy sprawdzić, czy fiolka jest fiolką jednodawkową czy fiolką wielodawkową, i przestrzegać odpowiednich instrukcji dotyczących przygotowania zamieszczonych poniżej:
 - Fiołki jednodawkowe
 - Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml szczepionki.
 - Fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Fiołki wielodawkowe
 - Fiołki wielodawkowe zawierają 6 dawek po 0,3 ml.
 - Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiołki, używając jednorazowego,

jałowego wacika.

- Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty KP.2.

Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki.

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Zapisać odpowiednią datę/godzinę na fiolce wielodawkowej. Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od pierwszego przekłucia należy wyrzucić.

Instrukcja dotycząca szklanych ampułko-strzykawek

- Przed użyciem ampułko-strzykawki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C i przygotowywanie ampułko-strzykawek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.
- Zdjąć nasadkę, powoli przekręcając ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Nie wstrząsać. Należy przyłączyć igłę odpowiednią do wstrzykiwań domięśniowych i podać całą objętość.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy
tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolki jednodawkowe

EU/1/20/1528/037

Fiolki wielodawkowe

EU/1/20/1528/038

Szklane ampułko-strzykawki

EU/1/20/1528/039

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty KP.2 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka jednodawkowa lub wielodawkowa z niebieskim wieczkiem. Nie rozcieńczać przed użyciem.

Jedna fiolka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiolka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 10 mikrogramów mRNA kodującego KP.2, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

mRNA kodujące KP.2 jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron KP.2).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Szczepionka jest dyspersją przezroczystą do lekko opalizującej (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania dzieci w wieku od 5 do 11 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat)

Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań jest podawany domięśniowo jako pojedyncza dawka 0,3 ml w przypadku dzieci w wieku od 5 do 11 lat, niezależnie od statusu wcześniejszego szczepienia przeciw COVID-19 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty KP.2 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 5 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 10 mikrogramów/dawkę należy stosować wyłącznie u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty KP.2 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo (patrz punkt 6.6). Nie rozcieńczać przed użyciem.

Preferowanym miejscem podania jest mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórną lub śródskórną.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

Fiolki jednodawkowe

Fiolki jednodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty KP.2 zawierają 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml szczepionki.

- Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml produktu leczniczego Comirnaty KP.2.
- Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

Fiolki wielodawkowe

Fiolki wielodawkowe z produktem leczniczym Comirnaty KP.2 zawierają 6 dawek szczepionki po 0,3 ml. Aby pobrać 6 dawek z jednej fiołki, należy używać strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiołki. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiolek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których

występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty KP.2 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty KP.2 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed upływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty KP.2 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty KP.2 w okresie ciąży.

Niemniej dane obserwacyjne uzyskane od dużej liczby kobiet zaszczepionych w drugim i trzecim trymestrze ciąży pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały zwiększenia występowania zaburzeń ciąży. Dane dotyczące przebiegu ciąży po zaszczepieniu w pierwszym trymestrze są obecnie ograniczone, jednakże nie stwierdzono zwiększonego ryzyka poronienia. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych dotyczących innych wariantów szczepionek produkt leczniczy Comirnaty KP.2 może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Dotychczas nie są dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Comirnaty KP.2 podczas karmienia piersią.

Niemniej nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ekspozycja ogólnoustrojowa na szczepionkę u kobiet karmiących piersią jest minimalna. Dane obserwacyjne uzyskane od kobiet karmiących piersią po zaszczepieniu pierwotnie zatwierdzoną szczepionką Comirnaty nie wykazały ryzyka występowania działań niepożądanych u noworodków/dzieci karmionych piersią. Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 może być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty KP.2 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty KP.2 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę pierwotnie zatwierdzonej szczepionki Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez co najmniej ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>20%), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 µg po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia cyklu szczepienia podstawowego. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 µg oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych

otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odśledzenia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>50\%$), ból mięśni ($>40\%$), dreszcze ($>30\%$), ból stawów ($>20\%$), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($>10\%$). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa.

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oraz po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 5 lat

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktu leczniczego Comirnaty i produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 oraz po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 5 lat

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka, świąd, pokrzywka ^b , obrzęk naczyń ruchomy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu

Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^c
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ⁱ
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania pokrzywki i obrzęku naczynioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działania niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u dzieci w wieku od 5 do 11 lat.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255–0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37–0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdza po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktywności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 3).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 3).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 4).

Tabela 3. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)		
	Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e

Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty	Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat	
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty	
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^k	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^k	N^h	nⁱ (%) (95% CI)^l	Różnica^k (95% CI)^l	Różnica^k (95% CI)^l
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 4. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu

produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 5 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 5. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 6 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N ^a = 20 998 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 21 096 Przypadki n ^{1b} Okres kontroli ^c (n ^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI ^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
- b. n¹ = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- d. n² = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 7), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Placebo Przypadki n1^a Okres kontroli (n2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^c)
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);
- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
- Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;

- Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
- c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
- e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyżeń od protokołu według oceny lekarza.
- g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 8 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n^{1b} Okres kontroli^c (n^{2d})	Placebo N^a=663 Przypadki n^{1b} Okres kontroli^c (n^{2d})	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 9 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 9. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19		5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253		
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50% ^f (GMT ^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ^j)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50% ^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 10.

Tabela 10. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce
	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.

- c. GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciężę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediyl)bis(heksano-6,1-diyl)bis(2-dekaniian heksylu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożonej szczepionki można ją przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub od 2°C do 8°C.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

Fiolki jednodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek jednodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Fiolki wielodawkowe

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek wielodawkowych ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 6 godzin lub pojedyncze fiolki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym należy uaktualnić, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz skreślić oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiolki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C, w ciągu 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C, w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Otwarte fiołki

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 w postaci dyspersji jest dostarczany w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i niebieskim, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem.

Jedna fiołka jednodawkowa zawiera 1 dawkę wynoszącą 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna fiołka wielodawkowa (2,25 ml) zawiera 6 dawek po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Wielkość opakowania zawierającego fiołki jednodawkowe: 10 fiołek.

Wielkość opakowania zawierającego fiołki wielodawkowe: 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty KP.2 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **niebieskie plastikowe wieczko**, a **nazwa produktu**

lecniczego to **Comirnaty KP.2 10 mikrogramów/dawkę dyspersja do wstrzykiwań** (dzieci w wieku od 5 do 11 lat).

- Jeśli fiolka ma inną nazwę produktu na etykiecie, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiolkę przechowuje się w stanie zamrożenia, należy ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiolki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Przed użyciem należy upewnić się, że fiolki są całkowicie rozmrożone.
 - Fiolki jednodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek jednodawkowych może zająć 2 godziny.
 - Fiolki wielodawkowe: rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiolek wielodawkowych może zająć 6 godzin.
- Po przeniesieniu fiolek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku.
- Nieotwarte fiolki można **przechowywać przez okres do 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie pojedyncze zamrożone fiolki można rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiolkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiolek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Przed użyciem delikatnie mieszać, odwracając fiolki 10 razy. Nie wstrząsać.
 - Przed zmieszaniem rozmrożona dyspersja może zawierać nieprzejrzyste, amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
 - Po zmieszaniu szczepionka powinna mieć postać przejrzystej do lekko opalizującej dyspersji, bez widocznych cząstek. Nie używać szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
 - Należy sprawdzić, czy fiolka jest fiolką jednodawkową czy fiolką wielodawkową, i przestrzegać odpowiednich instrukcji dotyczących przygotowania zamieszczonych poniżej:
 - Fiolki jednodawkowe
 - Pobrać pojedynczą dawkę 0,3 ml szczepionki.
 - Fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Fiolki wielodawkowe
 - Fiolki wielodawkowe zawierają 6 dawek po 0,3 ml.
 - Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
 - Pobrać 0,3 ml szczepionki Comirnaty KP.2 dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat).
- Należy używać **strzykawek i (lub) igieł z małą przestrzenią martwą**, aby pobrać 6 dawek z jednej fiolki. Przestrzeń martwa w zestawie strzykawki i igły z małą przestrzenią martwą powinna wynosić nie więcej niż 35 mikrolitrów. W razie stosowania standardowych strzykawek i igieł, objętość może być niewystarczająca do pobrania szóstej dawki z jednej fiolki.
- Każda dawka musi zawierać 0,3 ml szczepionki.
 - Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki 0,3 ml, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
 - Zapisać odpowiednią datę/godzinę na fiolce. Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od pierwszego przekłucia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Moguncja
Niemcy
tel: +49 6131 9084-0
faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fiolki jednodawkowe

EU/1/20/1528/040

Fiolki wielodawkowe

EU/1/20/1528/041

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Comirnaty KP.2 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań
Szczepionka mRNA przeciw COVID-19

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fiolka wielodawkowa z żółtym wieczkiem, której zawartość należy rozcieńczyć przed użyciem.

Jedna fiolka (0,48 ml) po rozcieńczeniu zawiera 3 dawki po 0,3 ml, patrz punkty 4.2 i 6.6.

Jedna dawka (0,3 ml) zawiera 3 mikrogramy mRNA kodującego KP.2, szczepionki mRNA przeciw COVID-19 (ze zmodyfikowanymi nukleozydami, zawartej w nanocząsteczkach lipidowych).

mRNA kodujące KP.2 jest jednoniciowym, informacyjnym RNA (ang. messenger RNA, mRNA) z czapeczką na końcu 5', wytwarzanym z wykorzystaniem bezkomórkowej transkrypcji *in vitro* na matrycy DNA, kodującym białko szczytowe (ang. spike, S) wirusa SARS-CoV-2 (Omicron KP.2).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań (koncentrat jałowy).
Szczepionka jest dyspersją w kolorze białym do złamanej bieli (pH: 6,9 – 7,9).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań jest wskazany do czynnego uodparniania niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2.

Szczepionkę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat bez ukończonego cyklu szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 lub uprzedniego zakażenia SARS-CoV-2 w wywiadzie

Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 3 mikrogramy/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako cykl 3 dawek szczepienia podstawowego. Zaleca się podanie drugiej dawki po upływie 3 tygodni od podania pierwszej dawki, a następnie trzeciej dawki co najmniej 8 tygodni po drugiej dawce (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Jeżeli pomiędzy dawkami cyklu podstawowego dziecko ukończy 5 lat, powinno dokończyć cykl szczepienia podstawowego na poziomie tej samej dawki 3 mikrogramy.

Niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat z ukończonym cyklem szczepienia podstawowego przeciw COVID-19 lub wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 w wywiadzie

Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 3 mikrogramy/dawkę jest podawany domięśniowo po rozcieńczeniu jako pojedyncza dawka w przypadku niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat.

Osobom, które były wcześniej zaszczepione szczepionką przeciw COVID-19, produkt leczniczy Comirnaty KP.2 należy podać po upływie co najmniej 3 miesięcy od ostatniej wcześniejszej dawki szczepionki przeciw COVID-19.

Osoby z ciężkimi zaburzeniami odporności w wieku od 6 miesięcy do 4 lat

Osobom z ciężkimi zaburzeniami odporności można podawać dodatkowe dawki zgodnie z zaleceniami krajowymi (patrz punkt 4.4).

Możliwość zamiennego stosowania

Cykl szczepienia podstawowego może składać się z którejkolwiek wcześniej lub obecnie dopuszczonej do obrotu szczepionki Comirnaty, ale nie może przekraczać całkowitej liczby dawek wymaganych jako cykl podstawowy. Cykl szczepienia podstawowego należy podać tylko raz.

Nie określono zamiennego stosowania produktu leczniczego Comirnaty ze szczepionkami przeciw COVID-19 innych wytwórców.

Dzieci i młodzież

Dostępne są postaci farmaceutyczne dla dzieci w wieku od 5 do 11 lat. Szczegółowe informacje, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności szczepionki u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy.

Sposób podawania

Szczepionkę Comirnaty KP.2 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań należy podawać domięśniowo po rozcieńczeniu (patrz punkt 6.6).

Po rozcieńczeniu, fiołki z **żółtym wieczkiem** z produktem leczniczym Comirnaty KP.2 zawierają **3 dawki szczepionki po 0,3 ml**. Do pobrania 3 dawek z jednej fiołki można stosować standardowe strzykawki i igły. Niezależnie od rodzaju strzykawki i igły:

- Każda dawka musi zawierać **0,3 ml** szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiołce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki **0,3 ml**, fiołkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Nie należy gromadzić pozostałości szczepionki z kilku fiołek.

U niemowląt w wieku od 6 do mniej niż 12 miesięcy zalecanym miejscem wstrzyknięcia jest przednio-boczna strona uda. U osób w wieku od 1 roku zalecane miejsce wstrzyknięcia to przednio-boczna strona uda lub mięsień naramienny.

Nie wstrzykiwać szczepionki donaczyniowo, podskórnym lub śródskórnym.

Szczepionki nie należy mieszać w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed podaniem szczepionki, patrz punkt 4.4.

Instrukcja dotycząca rozmrażania, postępowania i usuwania szczepionki, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Nadwrażliwość i anafilaksja

Zgłaszano przypadki zdarzeń anafilaktycznych. Zawsze powinny być łatwo dostępne odpowiednie metody leczenia i monitorowania w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Po podaniu szczepionki zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut. Kolejnej dawki szczepionki nie należy podawać osobom, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna po wcześniejszej dawce produktu leczniczego Comirnaty.

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Po podaniu szczepionki Comirnaty istnieje zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia. Te stany chorobowe mogą rozwinąć się w ciągu kilku dni po szczepieniu i występowały głównie w ciągu 14 dni. Obserwowano je częściej po drugim szczepieniu, i częściej u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.8). Dostępne dane wskazują, że w większości przypadków te stany chorobowe ustępują. Niektóre przypadki wymagały intensywnej opieki medycznej i obserwowano przypadki zgonu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zwracać uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenia osierdzia. Osoby zaszczepione (w tym ich rodziców lub opiekunów) należy poinstruować, aby niezwłocznie zwróciły się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zapalenie mięśnia sercowego lub zapalenie osierdzia, takich jak (ostry i utrzymujący się) ból w klatce piersiowej, duszność lub kołatanie serca po szczepieniu.

Pracownicy opieki zdrowotnej powinni zapoznać się z wytycznymi i (lub) skonsultować się ze specjalistami w zakresie diagnostyki i leczenia tego schorzenia.

Reakcje związane z lękiem

W związku z samą procedurą szczepienia mogą wystąpić reakcje związane z lękiem, w tym reakcje wazowagalne (omdlenia), hiperwentylacja lub reakcje związane ze stresem (np. zawroty głowy, kołatanie serca, zwiększenie częstości akcji serca, zmiany ciśnienia tętniczego krwi, parestezje, niedoczulica i pocenie się). Reakcje związane z lękiem są tymczasowe i ustępują samoistnie. Osoby poddawane szczepieniu należy poinstruować, aby zgłaszały objawy osobie podającej szczepionkę w celu ich oceny. Istotne jest zastosowanie odpowiednich środków ostrożności, aby uniknąć urazów w wyniku omdlenia.

Jednocześnie występująca choroba

Szczepienie należy przesunąć u osób z ciężką chorobą przebiegającą z gorączką lub u których występuje ostra infekcja. Występowanie łagodnej infekcji i (lub) niewielkiej gorączki nie powinno prowadzić do przesunięcia szczepienia.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia krwi

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, szczepionkę należy podawać z zachowaniem ostrożności osobom otrzymującym leczenie przeciwzakrzepowe lub u których

występuje małopłytkowość lub inne zaburzenie krzepnięcia krwi (takie jak hemofilia), ponieważ po podaniu domięśniowym u takich osób może wystąpić krwawienie lub mogą powstać siniaki.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Skuteczność produktu leczniczego Comirnaty KP.2 może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

Okres utrzymywania się ochrony

Okres utrzymywania się ochrony zapewnianej przez szczepionkę jest nieznan, ponieważ jest to nadal ustalane w badaniach klinicznych będących w toku.

Ograniczenia dotyczące skuteczności szczepionki

Tak jak w przypadku każdej innej szczepionki, szczepionka Comirnaty KP.2 może nie chronić wszystkich osób, które ją otrzymały. Szczepionka może nie zapewniać pełnej ochrony przed wpływem co najmniej 7 dni od otrzymania szczepienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania produktu leczniczego Comirnaty KP.2 z innymi szczepionkami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Comirnaty KP.2 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań nie jest przeznaczony dla osób powyżej 5. roku życia.

Szczegółowe informacje dotyczące stosowania u osób w wieku od 5 lat, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla innych postaci farmaceutycznych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Szczepionka Comirnaty KP.2 nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Niektóre z działań wymienionych w punkcie 4.8 mogą jednak tymczasowo wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Comirnaty KP.2 wnioskuje się na podstawie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wcześniejszych szczepionek Comirnaty.

Produkt leczniczy Comirnaty

Niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy – po 3 dawkach

W analizie badania 3 (fazy 2/3) 2 176 niemowląt (1 458 pierwotnie zatwierdzona szczepionka Comirnaty 3 µg i 718 placebo) było w wieku od 6 do 23 miesięcy. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. 720 niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (483 Comirnaty 3 µg i 237 placebo), było obserwowanych przez medianę 1,7 miesiąca po trzeciej dawce.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały jakąkolwiek dawkę cyklu szczepienia podstawowego, były: drażliwość (>60%),

senność (>40%), zmniejszenie apetytu (>30%), tkliwość w miejscu wstrzyknięcia (>20%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 2 do 4 lat – po 3 dawkach

W analizie badania 3 (fazy 2/3), 3 541 dzieci (2 368 Comirnaty 3 µg i 1 173 placebo) było w wieku od 2 do 4 lat. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. 1 268 dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (863 Comirnaty 3 µg i 405 placebo), było obserwowanych przez medianę 2,2 miesiąca po trzeciej dawce.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały jakąkolwiek dawkę cyklu szczepienia podstawowego, były: ból w miejscu wstrzyknięcia i zmęczenie (>40%), zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

W badaniu 3 łącznie 3 109 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 10 µg oraz łącznie 1 538 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało placebo. W momencie analizy badania 3 fazy 2/3 z dniem odcięcia danych 20 maja 2022 r., 2 206 (1 481 w grupie produktu leczniczego Comirnaty 10 µg i 725 w grupie placebo) dzieci objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od drugiej dawki produktu leczniczego podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Ocena bezpieczeństwa w ramach badania 3 jest w toku.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u uczestników w wieku od 5 do 11 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat, które otrzymały 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>80%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>30%), zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($\geq 20\%$), ból mięśni, dreszcze i biegunka (>10%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

W podgrupie badania 3 łącznie 2 408 dzieci w wieku od 5 do 11 lat otrzymało dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty 10 µg po upływie co najmniej 5 miesięcy (zakres od 5,3 do 19,4 miesiąca) od zakończenia podstawowego cyklu. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 28 lutego 2023 r. (mediana czasu obserwacji 6,4 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po dawce przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>30%), ból głowy (>20%), ból mięśni, dreszcze, zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (>10%).

Młodzież w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

W analizie bezpieczeństwa stosowania podczas okresu długoterminowej kontroli w badaniu 2 uwzględniono 2 260 nastolatków (1 131 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 1 129 w grupie placebo) w wieku od 12 do 15 lat. Spośród tych uczestników 1 559 nastolatków (786 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 773 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po drugiej dawce produktu leczniczego.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Comirnaty u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat był zbliżony do profilu obserwowanego u uczestników w wieku 16 lat i starszych. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u młodzieży w wieku od 12 do 15 lat, która otrzymała 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>90%), zmęczenie i ból głowy (>70%), ból mięśni i dreszcze (>40%), ból stawów i gorączka (>20%).

Uczestnicy w wieku 16 lat i starsi – po 2 dawkach

W badaniu 2 łącznie 22 026 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało co najmniej 1 dawkę produktu leczniczego Comirnaty 30 µg oraz łącznie 22 021 uczestników w wieku 16 lat lub starszych

otrzymało placebo (w tym odpowiednio 138 i 145 nastolatków w wieku 16 i 17 lat w grupie szczepionki i placebo). Łącznie 20 519 uczestników w wieku 16 lat lub starszych otrzymało 2 dawki produktu leczniczego Comirnaty.

W momencie analizy badania 2 z dniem odcięcia danych 13 marca 2021 r. dla okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do czasu odśledzenia danych, łącznie 25 651 (58,2%) uczestników (13 031 Comirnaty i 12 620 placebo) w wieku 16 lat i starszych objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące po podaniu drugiej dawki. Obejmowało to łącznie 15 111 (7 704 Comirnaty i 7 407 placebo) uczestników w wieku od 16 do 55 lat oraz łącznie 10 540 (5 327 Comirnaty i 5 213 placebo) uczestników w wieku 56 lat i starszych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 16 lat lub starszych, którzy otrzymali 2 dawki, były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>50\%$), ból mięśni ($>40\%$), dreszcze ($>30\%$), ból stawów ($>20\%$), gorączka i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia ($>10\%$). Działania te miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz ustępowały w ciągu kilku dni od podania szczepionki. Nieco mniejsza częstość występowania zdarzeń reaktywności była związana z bardziej podeszłym wiekiem.

Profil bezpieczeństwa u 545 uczestników w wieku 16 lat i starszych z dodatnim wynikiem w kierunku obecności przeciwciał przeciw wirusowi SARS-CoV-2 w punkcie początkowym, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty, był podobny do obserwowanego w populacji ogólnej.

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej

Podgrupa 306 dorosłych uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 18 do 55 lat, którzy ukończyli podstawowy 2-dawkowy cykl szczepienia produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 6 miesięcy (zakres od 4,8 do 8,0 miesięcy) po 2. dawce. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 8,3 miesiąca (zakres od 1,1 do 8,5 miesiąca), a 301 uczestników objęto kontrolą przez ≥ 6 miesięcy od podania dawki przypominającej do dnia odcięcia danych (22 listopada 2021).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 2 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 18 do 55 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia ($>80\%$), zmęczenie ($>60\%$), ból głowy ($>40\%$), ból mięśni ($>30\%$), dreszcze i ból stawów ($>20\%$).

W badaniu 4, kontrolowanym placebo badaniu dawki przypominającej, uczestnicy w wieku 16 lat i starsi, włączeni z badania 2, otrzymali dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty (5081 uczestników) lub placebo (5044 uczestników) co najmniej 6 miesięcy po drugiej dawce szczepionki Comirnaty. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 2,8 miesiąca (zakres od 0,3 do 7,5 miesiąca) od podania dawki przypominającej podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo do daty odcięcia danych (8 lutego 2022). Spośród tych uczestników 1 281 uczestników (895 w grupie produktu leczniczego Comirnaty i 386 w grupie placebo) objęto kontrolą przez ≥ 4 miesiące od podania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty. Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Podgrupa 825 nastoletnich uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 12 do 15 lat, którzy ukończyli 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego produktem leczniczym Comirnaty, otrzymała dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty około 11,2 miesiąca (zakres od 6,3 do 20,1 miesiąca) po otrzymaniu 2. dawki. Ogólnie mediana czasu obserwacji uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą, wynosiła 9,5 miesiąca (zakres od 1,5 do 10,7 miesiąca) w oparciu o dane zebrane do dnia odcięcia danych (3 listopada 2022). Nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych związanych ze szczepionką Comirnaty.

Dawka przypominająca po szczepieniu podstawowym inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19

W 5 niezależnych badaniach dotyczących stosowania dawki przypominającej produktu leczniczego Comirnaty u osób, które ukończyły szczepienie podstawowe inną zarejestrowaną szczepionką przeciw COVID-19 (heterologiczna dawka przypominająca), nie zidentyfikowano żadnych nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Niemowlęta w wieku od 6 do 23 miesięcy – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W 2 grupach z badania 6 (faza 3, grupa 2 i 3) 160 uczestników (grupa 2: 92, grupa 3: 68) w wieku od 6 do 23 miesięcy, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 do 8,6 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 2 i 3,8 do 12,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 3. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 4,4 miesiąca w grupie 2 i 6,4 miesiąca w grupie 3.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy były: drażliwość (>30%), zmniejszenie apetytu (>20%), senność, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia i gorączka (>10%).

Dzieci w wieku od 2 do 4 lat – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W 2 grupach z badania 6 (faza 3, grupa 2 i 3) 1 207 uczestników (grupa 2: 218, grupa 3: 989) w wieku od 2 do 4 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) 2,1 do 8,6 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 2 i 2,8 do 17,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki w grupie 3. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 4,6 miesiąca w grupie 2 i 6,3 miesiąca w grupie 3.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 2 do 4 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>30%) i zmęczenie (>20%).

Dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 6 (faza 3) 113 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 do 8,5 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła 6,3 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>20%) i ból mięśni (>10%).

Uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – po dawce przypominającej produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka)

W podgrupie z badania 5 (faza 2/3) 107 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 313 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 306 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogramów) 5,4 do 16,9 miesiąca po otrzymaniu 3. dawki. U uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę)

szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, mediana czasu obserwacji wynosiła co najmniej 1,5 miesiąca.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (czwarta dawka) był zbliżony do profilu obserwowanego po podaniu 3 dawek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u uczestników w wieku 12 lat i starszych były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>60%), zmęczenie (>50%), ból głowy (>40%), ból mięśni (>20%), dreszcze (>10%) i ból stawów (>10%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu produktu leczniczego Comirnaty do obrotu u osób w wieku od 6 miesięcy

Działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych wymieniono poniżej zgodnie z następującymi kategoriami częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych produktów leczniczych Comirnaty i Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 i po dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego Comirnaty u osób w wieku od 6 miesięcy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Limfadenopatia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości (np. wysypka ⁱ , świąd, pokrzywka, obrzęk naczyńioruchowy ^b)
	Nieznana	Anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Zmniejszenie apetytu ^j
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Drażliwość ^k
	Niezbyt często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy; senność ^k
	Niezbyt często	Zawroty głowy ^d ; letarg
	Rzadko	Ostre obwodowe porażenie nerwu twarzowego ^c
	Nieznana	Parestezje ^d ; niedoczulica ^d
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Zapalenie mięśnia sercowego ^d ; zapalenie osierdzia ^d
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka ^d
	Często	Nudności; wymioty ^d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Nadmierna potliwość; poty nocne
	Nieznana	Rumień wielopostaciowy ^d
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów; ból mięśni
	Niezbyt często	Ból kończyny ^e
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Obfite krwawienia miesiączkowe ^l
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia; tkliwość w miejscu wstrzyknięcia ^k ; zmęczenie; dreszcze; gorączka ^f ; obrzęk w miejscu wstrzyknięcia

	Często	Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia ^h
	Niezbyt często	Astenia; złe samopoczucie; świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Nieznana	Rozległy obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę ^d ; obrzęk twarzy ^g

- U uczestników w wieku od 5 lat zgłaszano większą częstość występowania limfadenopatii po dawce przypominającej ($\leq 2,8\%$) niż po dawkach szczepienia podstawowego ($\leq 0,9\%$).
- Kategoria częstości występowania obrzęku naczynioruchowego to rzadko.
- Podczas okresu kontroli bezpieczeństwa stosowania w ramach badania klinicznego do 14 listopada 2020 r. ostre porażenie (lub paraliż) nerwu twarzowego zgłoszono u czterech uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19. Porażenie nerwu twarzowego wystąpiło 37 dni po 1. dawce (uczestnik nie otrzymał 2. dawki) oraz 3, 9 i 48 dni po 2. dawce. W grupie placebo nie zaobserwowano żadnych przypadków ostrego porażenia (lub paraliżu) nerwu twarzowego.
- Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu do obrotu.
- Dotyczy ramienia, w które podano szczepionkę.
- Większą częstość występowania gorączki obserwowano po drugiej dawce w porównaniu z pierwszą dawką.
- W okresie po wprowadzeniu do obrotu, notowano przypadki obrzęku twarzy u osób szczepionych, które w przeszłości otrzymały wstrzyknięcia w celu wypełnienia tkanek skóry twarzy.
- Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia występowało z większą częstością (bardzo często) u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 11 lat.
- Kategoria częstości występowania wysypki to często u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- Kategoria częstości występowania zmniejszenia apetytu to bardzo często u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- Drażliwość, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia i senność dotyczą uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy.
- Większość przypadków wydawała się mieć przebieg nieciężki i przemijający.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie mięśnia sercowego i zapalenie osierdzia

Zwiększone ryzyko zapalenia mięśnia sercowego po podaniu szczepionki Comirnaty jest najwyższe u młodszych osób płci męskiej (patrz punkt 4.4).

W dwóch szeroko zakrojonych europejskich badaniach farmakoepidemiologicznych stwierdzono zwiększone ryzyko u młodszych osób płci męskiej po podaniu drugiej dawki szczepionki Comirnaty. W jednym z badań wykazano, że w ciągu 7 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło około 0,265 (95% PU 0,255–0,275) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 12–29 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki. W innym badaniu w ciągu 28 dni po podaniu drugiej dawki wystąpiło 0,56 (95% PU 0,37–0,74) dodatkowych przypadków zapalenia mięśnia sercowego u osób płci męskiej w wieku 16–24 lat na 10 000 osób w porównaniu z osobami, którym nie podano szczepionki.

Ograniczone dane wskazują, że ryzyko zapalenia mięśnia sercowego i zapalenia osierdzia po podaniu szczepionki Comirnaty u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wydaje się być mniejsze niż u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych u uczestników w wieku 16 lat i starszych, którzy przypadkowo otrzymali do 2-krotności zalecanej dawki produktu leczniczego Comirnaty, nie obserwowano zwiększonej reaktywności ani zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych. We wstępnym głównym badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży nie doszło do żadnych przypadkowych przedawkowań. W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki podania dawek produktu leczniczego Comirnaty większych niż dawka zalecana. Ogółem, zdarzenia niepożądane zgłaszane w przypadku przedawkowania były podobne do znanego profilu działań niepożądanych produktu leczniczego Comirnaty.

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie funkcji życiowych i możliwe zastosowanie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, szczepionki wirusowe, kod ATC: J07BN01

Mechanizm działania

Informacyjny RNA ze zmodyfikowanymi nukleozydami zawarty w szczepionce Comirnaty jest zamknięty w nanocząsteczkach lipidowych, co pozwala na przenikanie niereplikującego się RNA do komórek gospodarza w celu umożliwienia przejściowej ekspresji antygeny S wirusa SARS-CoV-2. mRNA koduje zakotwiczone w błonie, pełnej długości białko S z dwupunktowymi mutacjami w centralnej spirali. Mutacja tych dwóch aminokwasów do proliny powoduje zablokowanie białka S w antygenowo preferowanej konformacji prefuzyjnej. Szczepionka wywołuje zarówno odpowiedź immunologiczną polegającą na wytworzeniu przeciwciał neutralizujących, jak i odpowiedź komórkową na antygen białka szczytowego (S), co może przyczyniać się do ochrony przed chorobą COVID-19.

Skuteczność

Produkt leczniczy Comirnaty adaptowany do wariantu Omicron

Immunogenność u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 310 uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 µg) po otrzymaniu 3 wcześniejszych dawek produktu leczniczego Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 miesięcy do 4 lat w badaniu 3,

którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji.

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku od 6 miesięcy do 5 lat, którzy otrzymali produkt leczniczy Comirnaty (Bivalent BA.4-5) jako dawkę przypominającą w badaniu 6 w porównaniu z podgrupą uczestników z badania 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty, wykazały nadrzędność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 w oparciu o GMR i równoważność w oparciu o różnicę w odsetkach odpowiedzi serologicznych oraz równoważność odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu w oparciu o GMR i różnicę w odsetkach odpowiedzi serologicznych (tabela 2).

Tabela 2. Podgrupa B badania 2 – Stosunek średnich geometrycznych i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3) – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 6 miesięcy do 4 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Stosunek średnich geometrycznych (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3)					
Badanie^f	Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) Badanie 6		Comirnaty (3 µg) Podgrupa badania 3		Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) / Comirnaty (3 µg)
	n^a	GMT^b (95% CI^b)	n^a	GMT^b (95% CI^b)	GMR^c (95% CI)^c
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - Omicron BA.4-5 - NT50 (miano)	223	1 839,3 (1 630,5; 2 074,9)	238	941,0 (838,1; 1 058,2)	1,95 (1,65; 2,31) ^d
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – szczep referencyjny - NT50 (miano)	223	6 636,3 (6 017,5; 7 318,8)	238	7 305,4 (6 645,5; 8 030,7)	0,91 (0,79; 1,04) ^e
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną (1 miesiąc po otrzymaniu 4. dawki w ramach badania 6/1 miesiąc po otrzymaniu 3. dawki w ramach badania 3)					
Badanie^f	Comirnaty (Bivalent BA.4-5) (3 µg) Badanie 6		Comirnaty (3 µg) Podgrupa badania 3		Różnica
	N^g	n^h (%) (95% CIⁱ)	N^g	n^h (%) (95% CIⁱ)	%^j (95% CI^k)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - Omicron BA.4-5 - NT50 (miano)	223	149 (66,8) (60,2; 73,0)	238	120 (50,4) (43,9; 56,9)	19,99 (11,61; 28,36) ^l
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 – szczep referencyjny – NT50 (miano)	223	110 (49,3) (42,6; 56,1)	238	141 (59,2) (52,7; 65,5)	-0,15 (-7,79; 7,48) ^m

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LSMeans = średnie najmniejszych kwadratów; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed otrzymaniem pierwszej dawki szczepionki w ramach badania). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, pomiar po podaniu szczepienia $\geq 4 \times$ LLOQ oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

a. n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.

- b. GMT i 2-stronny CI obliczano, podnosząc do potęgi średnie LS i odpowiadające im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym, grupą wiekową (wyłącznie dla wieku ≥ 6 miesięcy do < 5 lat) i grupą szczepionki jako współzmiennymi. Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR i 2-stronny CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS dla badania i odpowiadających im CI w oparciu o taki sam model regresji jak opisano powyżej.
- d. Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- e. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- f. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 r.] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- g. N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartości te stanowią mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- h. n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- i. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- j. Skorygowana różnica w odsetkach, w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowana według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana), wyrażona jako odsetek Comirnaty (Bivalent BA.4-5) [3 μg] – Comirnaty [3 μg]. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- k. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana), wyrażony jako odsetek.
- l. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.
- m. Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 6 103 uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl szczepienia podstawowego i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Wyniki obejmują dane dotyczące immunogenności z podgrupy porównawczej uczestników w wieku od 5 do 11 lat w badaniu 3, którzy otrzymali 3 dawki produktu leczniczego Comirnaty. Wśród uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali czwartą dawkę szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, oraz uczestników w wieku od 5 do 11 lat, którzy otrzymali trzecią dawkę szczepionki Comirnaty, odpowiednio 57,3% i 58,4% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Odpowiedź immunologiczna 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej (czwartej dawki) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 wywołała ogólnie podobne miana neutralizujące swoiste dla Omicron BA.4/BA.5 w porównaniu z mianami w grupie porównawczej, która otrzymała 3 dawki Comirnaty. Szczepionka Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 również wywołała podobne miana swoiste dla szczepu referencyjnego w porównaniu z mianami w grupie porównawczej.

Wyniki immunogenności szczepionki po dawce przypominającej u uczestników w wieku od 5 do 11 lat przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Badanie 6 – Stosunek średnich geometrycznych i średnie geometryczne mian – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia – w wieku od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Grupa szczepionki (zgodnie z przydziałem/randomizacją)				
		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. dawka i 1 miesiąc po 4. dawce		Badanie 3 Comirnaty 10 µg 3. dawka i 1 miesiąc po 3. dawce		Badanie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 miesiąc	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Szczep referencyjny - NT50 (miano) ^e	Przed szczepieniem	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 miesiąc	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z początkowymi logarytmicznie przekształconymi mianami neutralizującymi, stanem zakażenia po punkcie początkowym i grupą szczepionki jako współzmiennymi.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).

Immunogenność u uczestników w wieku 12 lat i starszych – po dawce przypominającej (czwarta dawka)

W analizie podgrupy z badania 5 105 uczestników w wieku od 12 do 17 lat, 297 uczestników w wieku od 18 do 55 lat i 286 uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy wcześniej otrzymali 2-dawkowy cykl podstawowy i dawkę przypominającą szczepionki Comirnaty, otrzymało dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. U uczestników w wieku od 12 do 17 lat, od 18 do 55 lat oraz w wieku 56 lat i starszych odpowiednio 75,2%, 71,7% i 61,5% miało dodatni wynik w kierunku SARS-CoV-2 w punkcie początkowym.

Analizy miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw Omicron BA.4-5 i przeciw szczepowi referencyjnemu wśród uczestników w wieku 56 lat i starszych, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5 w porównaniu z podgrupą uczestników badania 4, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty, wykazały wyższość szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nad szczepionką Comirnaty pod względem stosunku średnich geometrycznych (GMR) oraz równoważność pod względem różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych w odniesieniu do odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 i równoważność pod względem odpowiedzi immunologicznej przeciwko szczepowi referencyjnemu na podstawie GMR (tabela 4).

Analizy NT50 przeciw Omicron BA.4/BA.5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) szczepionki Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 w badaniu 5, wykazały równoważność odpowiedzi przeciw Omicron BA.4-5 wśród uczestników w wieku od 18 do 55 lat w porównaniu z uczestnikami w wieku 56 lat i starszymi zarówno pod względem GMR, jak i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych (tabela 4).

W badaniu oceniono również poziom NT50 przeciw Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 i szczepom referencyjnym przed szczepieniem i 1 miesiąc po szczepieniu u uczestników, którzy otrzymali dawkę przypominającą (czwartą dawkę) (tabela 5).

Tabela 4. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 z badania 5 i Comirnaty z podgrupy badania 4 – uczestnicy z potwierdzonym lub bez potwierzonego zakażenia SARS-CoV-2 – populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu po cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Badanie 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56 lat	≥56 lat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)	282	938,9 (802,3; 1 098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e	2,91 (2,45; 3,44) ^f
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	-	-	286	16 250,1 (14 499,2 ; 18 212,4)	289	10 415,5 (9 366,7; 11 581,8)	-	1,38 (1,22; 1,56) ^g
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu po cyklu szczepienia								
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Podgrupa badania 4 Comirnaty		Porównanie grup wiekowych	Porównanie grup szczepionek ≥56 lat
	od 18 do 55 lat		56 lat i starsi		56 lat i starsi		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 od 18 do 55 lat/≥56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^j)	Różnica ^k (95% CI ^l)	Różnica ^k (95% CI ^l)

Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m	26,77 (19,59; 33,95) ⁿ
---	-----	----------------------------------	-----	----------------------------------	-----	----------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; LS = najmniejszy kwadrat; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego. Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi różnicę średnich LS i odpowiadających im CI na podstawie analizy logarytmicznie przekształconych mian neutralizujących przy użyciu modelu regresji liniowej z warunkami początkowego miana neutralizującego (skala logarytmiczna) i grupy szczepionek lub grupy wiekowej.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4/BA.5 Omicron B.1.1.529).
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67.
- Można uznać nadrzędność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 1.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR wynosi powyżej 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania w punkcie czasowym przed szczepieniem i w danym punkcie czasowym pobrania próbki. Wartość ta stanowi mianownik dla obliczeń wartości procentowej.
- n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach, wyrażona w procentach.
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen, stratyfikowany według początkowej kategorii miana neutralizującego ($<$ mediana, \geq mediana) dla różnicy w odsetkach. Mediana początkowych mian neutralizujących była obliczana na podstawie danych zbiorczych w 2 grupach porównawczych.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -10\%$.
- Można uznać równoważność, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną wynosi $> -5\%$.

Tabela 5. Średnie geometryczne miana – podgrupy Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 badania 5 – przed dawką przypominającą i 1 miesiąc po dawce przypominającej (czwarta dawka) – uczestnicy w wieku 12 lat i starsi – z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia - populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2	Punkt czasowy pobrania próbki ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		od 12 do 17 lat		od 18 do 55 lat		56 lat i starsi	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	104	1 105,8 (835,1; 1 464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 miesiąc	105	8 212,8 (6 807,3; 9 908,7)	297	4 455,9 (3 851,7; 5 154,8)	284	4 158,1 (3 554,8; 4 863,8)
Szczep referencyjny – NT50 (miano) ^d	Przed szczepieniem	105	6 863,3 (5 587,8; 8 430,1)	296	4 017,3 (3 430,7; 4 704,1)	284	3 690,6 (3 082,2; 4 419,0)
	1 miesiąc	105	23 641,3 (20 473,1; 27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5; 18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2; 18 212,4)

Skróty: CI = przedział ufności; GMT = średnie geometryczne miano; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań w danym punkcie czasowym pobrania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem zwalidowanej platformy testowej z 384 dołkami (oryginalny szczep [USA-WA1/2020, wyizolowany w styczniu 2020 roku] i podwariant BA.4-5 Omicron B.1.1.529).

Produkt leczniczy Comirnaty

Badanie 2 jest wielośrodkowym, wielonarodowym, randomizowanym badaniem fazy 1/2/3, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonym metodą ślepej próby wobec obserwatora, ustalającym dawkę, poświęconym wyborowi kandydata na szczepionkę i oceniającym skuteczność u uczestników w wieku 12 lat i starszych. Randomizacja była stratyfikowana według wieku: osoby od 12 do 15 lat, osoby od 16 do 55 lat lub osoby od 56 lat i starsze z minimum 40% uczestników w przedziale ≥ 56 lat. Z badania wykluczono uczestników z obniżoną odpornością oraz osoby z uprzednim klinicznym lub mikrobiologicznym rozpoznaniem COVID-19. Do badania włączono uczestników z wcześniej występującą stabilną chorobą definiowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany leczenia lub hospitalizacji w wyniku zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Do badania włączono również uczestników z potwierdzonym stabilnym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

Skuteczność u uczestników w wieku 16 lat i starszych – po 2 dawkach

W fazie 2/3 badania 2, w oparciu o dane zebrane do 14 listopada 2020 r., zrandomizowano równomiernie około 44 000 uczestników do otrzymania 2 dawek pierwotnie zatwierdzonej szczepionki mRNA przeciw COVID-19 lub placebo. W analizach skuteczności uwzględniono uczestników, którzy otrzymali drugą dawkę szczepionki w ciągu od 19 do 42 dni od pierwszej dawki szczepionki. Większość uczestników (93,1%) otrzymało drugą dawkę szczepionki po upływie od 19 do 23 dni od otrzymania 1. dawki. Planuje się, że uczestnicy będą objęci kontrolą przez maksymalnie 24 miesiące od otrzymania drugiej dawki w celu przeprowadzenia ocen bezpieczeństwa stosowania i skuteczności przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników wymagano zachowania co najmniej 14-dniowego odstępu przed podaniem i po podaniu szczepionki przeciw grypie, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19. W badaniu klinicznym od uczestników

wymagano zachowania co najmniej 60-dniowego odstępu przed otrzymaniem lub po otrzymaniu produktów krwiopochodnych/osocza lub immunoglobulin do czasu zakończenia badania, aby mogli otrzymać placebo lub szczepionkę mRNA przeciw COVID-19.

Populacja uwzględniona w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego w ocenie skuteczności obejmowała 36 621 uczestników w wieku 12 lat i starszych (18 242 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 18 379 w grupie placebo), u których nie potwierdzono wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 7. dnia po podaniu drugiej dawki. Ponadto 134 uczestników było w wieku od 16 do 17 lat (66 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 68 w grupie placebo) oraz 1 616 uczestników miało 75 lat lub więcej (804 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 812 w grupie placebo).

W momencie przeprowadzania pierwotnej analizy skuteczności uczestników obserwowano w kierunku wystąpienia objawowego COVID-19 przez łącznie 2 214 pacjento-lat w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i przez łącznie 2 222 pacjento-lat w grupie placebo.

Nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic w ogólnej skuteczności szczepionki u uczestników z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym u których występowała 1 lub więcej chorób współistniejących, które zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 (np. astma, wskaźnik masy ciała (BMI) ≥ 30 kg/m², przewlekła choroba płuc, cukrzyca, nadciśnienie).

Tabela 6 zawiera informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 6. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 18 198 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^e
Wszyscy uczestnicy	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
Od 16 do 64 lat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 lat i starsi	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
Od 65 do 74 lat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 lat i starsi	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 [*Definicja przypadku: (co najmniej 1 z) gorączka, wystąpienie lub nasilenie kaszlu, wystąpienie lub nasilenie duszności, dreszcze, wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni, wystąpienie utraty smaku lub węchu, ból gardła, biegunka lub wymioty.]

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed 7. dniem od otrzymania ostatniej dawki) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. nucleic acid amplification tests, NAAT) [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

a. N = liczba uczestników w określonej grupie.

b. n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.

- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli. CI nieskorygowany dla porównań wielokrotnych.

W porównaniu z placebo, skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 94,6% (95% przedział ufności od 89,6% do 97,6%) u uczestników w wieku 16 lat i starszych z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi wiążącymi się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

Tabela 7 zawiera uaktualnione informacje dotyczące skuteczności szczepionki.

Tabela 7. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce z podziałem na grupy wiekowe – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2* przed upływem 7 dni od 2. dawki – populacja możliwa do oceny skuteczności (7 dni) podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 N^a = 20 998 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Placebo N^a = 21 096 Przypadki n¹^b Okres kontroli^c (n²^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
Wszyscy uczestnicy ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
Od 16 do 64 lat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 lat i starsi	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
Od 65 do 74 lat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 lat i starsi	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- a. N = liczba uczestników w określonej grupie.
- b. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- c. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

- d. n_2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- e. Dwustronny 95% przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
- f. Z uwzględnieniem potwierdzonych przypadków u uczestników w wieku od 12 do 15 lat: 0 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19; 16 w grupie placebo.

W uaktualnionej analizie skuteczności w porównaniu z placebo skuteczność szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu pierwszemu wystąpieniu COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce wynosiła 91,1% (95% CI od 88,8% do 93,0%) w okresie, w którym wariant z Wuhan typu dzikiego i wariant Alpha były dominującymi szczepami krążącymi, u uczestników z populacji możliwej do oceny skuteczności z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Ponadto uaktualnione analizy podgrup pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego w ocenie skuteczności wykazały zbliżoną szacowaną skuteczność niezależnie od płci, przynależności etnicznej, położenia geograficznego oraz u uczestników z chorobami współistniejącymi i otyłych, co wiąże się z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Skuteczność przeciw COVID-19 o ciężkim przebiegu

Uaktualnione analizy drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności potwierdziły korzystne działanie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 w zapobieganiu COVID-19 o ciężkim przebiegu.

Od 13 marca 2021 r. skuteczność szczepionki przeciw COVID-19 jest podawana wyłącznie dla uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tabela 8), ponieważ liczba przypadków COVID-19 u uczestników bez wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 była taka sama co u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i grupie placebo.

Tabela 8. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 o ciężkim przebiegu u uczestników z potwierdzonym lub bez potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w oparciu o definicję amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA)* po 1. dawce lub od 7. dnia po 2. dawce podczas okresu kontroli z grupą kontrolną otrzymującą placebo

	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 Przypadki n_1^a Okres kontroli (n_2^b)	Placebo Przypadki n_1^a Okres kontroli (n_2^b)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)^c
Po 1. dawce ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dni po 2. dawce ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* COVID-19 o ciężkim przebiegu w oparciu o definicję FDA oznacza potwierdzony COVID-19 i obecność co najmniej jednego z poniższych:

- Objawy kliniczne w spoczynku wskazujące na ciężką chorobę ogólnoustrojową (częstość oddechów ≥ 30 oddechów na minutę, akcja serca ≥ 125 uderzeń na minutę, wysycenie tlenem $\leq 93\%$ w przypadku powietrza wdychanego z otoczenia na poziomie morza lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji wdychanego tlenu wynoszący < 300 mmHg);
- Niewydolność oddechowa [definiowana jako potrzeba stosowania wysokoprzepływowej terapii tlenem, wentylacji nieinwazyjnej, wentylacji mechanicznej lub pozaustrojowego natleniania krwi (ang. extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Objawy wskazujące na wstrząs (skurczowe ciśnienie krwi < 90 mmHg, rozkurczowe ciśnienie krwi < 60 mmHg lub konieczność stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne);

- Istotne zaburzenia czynności nerek, wątroby lub zaburzenia neurologiczne;
 - Przyjęcie do oddziału intensywnej terapii;
 - Zgon.
- a. n_1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
 - b. n_2 = liczba uczestników narażonych na ryzyko dla punktu końcowego.
 - c. Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.
 - d. Skuteczność w oparciu o całą populację możliwą do oceny skuteczności po 1 dawce (zmodyfikowana populacja zgoda z zaplanowanym leczeniem), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.
 - e. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się od 1. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
 - f. Skuteczność oceniana na podstawie populacji możliwej do oceny skuteczności (7 dni), która obejmowała wszystkich kwalifikujących się, zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali wszystkie dawki badanej interwencji zrandomizowanych w z góry zdefiniowanym przedziale czasu i u których nie zidentyfikowano żadnych innych istotnych odchyśleń od protokołu według oceny lekarza.
 - g. Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.

Skuteczność i immunogenność u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat – po 2 dawkach

We wstępnej analizie badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat (mediana czasu obserwacji >2 miesięcy po 2. dawce) bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 005 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i odnotowano 16 przypadków wśród 978 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 75,3; 100,0). U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę i 18 przypadków wśród 1 110 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 78,1; 100,0).

Przeprowadzono uaktualnione analizy skuteczności na podstawie dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W uaktualnionej analizie skuteczności badania 2 uwzględniającej nastolatków w wieku od 12 do 15 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia nie odnotowano żadnych przypadków wśród 1 057 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 28 przypadków wśród 1 030 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 86,8; 100,0) w okresie, w którym wariant Alpha był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 0 przypadków wśród 1 119 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 30 przypadków wśród 1 109 uczestników, którzy otrzymali placebo. Wskazuje to również, że szacowana skuteczność wynosi 100% (95% przedział ufności 87,5; 100,0).

W badaniu 2 przeprowadzono analizę mian przeciwciał neutralizujących wirusa SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce wśród losowo wybranej podgrupy uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, porównując odpowiedź u nastolatków w wieku od 12 do 15 lat ($n = 190$) z odpowiedzią u uczestników w wieku od 16 do 25 lat ($n = 170$).

Stosunek średnich geometrycznych mian (ang. geometric mean titres, GMT) w grupie uczestników w wieku od 12 do 15 lat i w grupie uczestników w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,76 z dwustronnym 95% CI wynoszącym 1,47 do 2,10. W związku z powyższym spełniono kryterium 1,5-krotnie nie mniejszej skuteczności, ponieważ dolny limit dwustronnego 95% CI dla stosunku średnich geometrycznych mian wynosił >0,67.

Skuteczność i immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po 2 dawkach

Badanie 3 fazy 1/2/3 składało się z części ustalającej dawkę szczepionki prowadzonej metodą otwartej próby (faza 1) oraz z oceniającej skuteczność części wieloośrodkowej, wielonarodowej, randomizowanej, prowadzonej metodą ślepej próby wobec obserwatora z grupą kontrolną otrzymującą placebo w postaci soli fizjologicznej (faza 2/3). Do badania włączono uczestników w wieku od 5 do 11 lat. Większość (94,4%) uczestników zrandomizowanych do otrzymania szczepionki, otrzymała drugą dawkę od 19 do 23 dni po 1. dawce.

Tabela 9 zawiera wstępne opisowe wyniki dotyczące skuteczności szczepionki u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2. Nie obserwowano żadnych przypadków COVID-19 w grupie szczepionki ani w grupie placebo u uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2.

Tabela 9. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce: bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 2. dawki – faza 2/3 – dzieci w wieku od 5 do 11 lat, populacja możliwa do oceny

Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 10 µg/dawkę N^a=1 305 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI)
Dzieci w wieku od 5 do 11 lat	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Uwaga: Przypadki potwierdzano z wykorzystaniem reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) i na podstawie co najmniej 1 objawu wskazującego na COVID-19 (objawy obejmowały gorączkę; wystąpienie lub nasilenie kaszlu; wystąpienie lub nasilenie duszności; dreszcze; wystąpienie lub nasilenie bólu mięśni; wystąpienie utraty smaku lub węchu; ból gardła; biegunkę; wymioty).

* Analizą objęto wszystkich uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty 1 i ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu z użyciem techniki NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt 1 i 2) oraz z ujemnym wynikiem badania NAAT (wymaz z nosa) podczas którejkolwiek z nieplanowych wizyt przed 7. dniem od 2. dawki.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczynał się 7 dni od 2. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.

Przeprowadzono analizę skuteczności opartą na wcześniej określonych hipotezach z uwzględnieniem dodatkowych potwierdzonych przypadków COVID-19, które wystąpiły podczas okresu kontroli prowadzonej metodą ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w okresie do 6 miesięcy po 2. dawce w populacji oceny skuteczności.

W analizie skuteczności badania 3 uwzględniającej dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 10 przypadków wśród 2 703 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i odnotowano 42 przypadki wśród 1 348 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 88,2% (95% przedział ufności 76,2; 94,7) w okresie, w którym wariant Delta był dominującym szczepem krążącym. U uczestników z potwierdzonym wcześniejszym zakażeniem lub bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia odnotowano 12 przypadków wśród 3 018 uczestników, którzy otrzymali szczepionkę, i 42 przypadki wśród 1 511 uczestników, którzy otrzymali placebo. Szacowana skuteczność wynosi 85,7% (95% przedział ufności 72,4; 93,2).

Przeprowadzona w ramach badania 3 analiza przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 1 miesiąc po 2. dawce u losowo wybranej podgrupy pacjentów wykazała skuteczność w oparciu o immunologiczne badanie pomostowe odpowiedzi immunologicznej, porównując dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w fazie 2/3 badania 3 z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat w fazie 2/3 badania 2 bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, którzy spełniali z góry określone kryteria immunologicznego badania pomostowego pod względem stosunku średnich geometrycznych (ang. geometric mean ratio, GMR) i różnicy w odsetku odpowiedzi serologicznych zdefiniowanych jako co najmniej 4-krotne zwiększenie wartości NT50 przeciw wirusowi SARS-CoV-2 od punktu początkowego (przed 1. dawką).

GMR wirusa SARS-CoV-2 NT50 1 miesiąc po 2. dawce u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) w porównaniu z młodymi dorosłymi w wieku od 16 do 25 lat wynosił 1,04 (2-stronny 95% CI: 0,93; 1,18). Wśród pacjentów bez wcześniejszego potwierdzonego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce, u 99,2% dzieci w wieku od 5 do 11 lat i u 99,2% uczestników w wieku od 16 do 25 lat wystąpiła odpowiedź serologiczna po upływie 1 miesiąca od 2. dawki. Różnica w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną między 2 grupami wiekowymi (dzieci – młodzi dorośli) wynosiła 0.0% (2-stronny 95% CI: -2,0%; 2,2%). Tabela 10 zawiera wyżej opisane informacje.

Tabela 10. Podsumowanie stosunku średnich geometrycznych przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę i różnicy w odsetku uczestników z odpowiedzią serologiczną – porównanie dzieci w wieku od 5 do 11 lat (badanie 3) z uczestnikami w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po 2. dawce – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny immunogenności

		Szczepionka mRNA przeciw COVID-19		5 do 11 lat/ 16 do 25 lat	
		10 µg/dawkę 5 do 11 lat N ^a =264	30 µg/dawkę 16 do 25 lat N ^a =253		
	Punkt czasowy ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^e (T/N)
Średnia geometryczna miana neutralizującego w 50%^f (GMT^c)	1 miesiąc po 2. dawce	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	T
	Punkt czasowy ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Różnica % ⁱ (95% CI ⁱ)	Osiągnięcie celu immunologicznego badania pomostowego ^k (T/N)
Odsetek odpowiedzi serologicznych (%) miana neutralizującego w 50%^f	1 miesiąc po 2. dawce	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	T

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego. Uwaga: do analizy włączono uczestników bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (tj. ujemny

wynik w kierunku obecności przeciwciał wiążących białko N [surowica] podczas wizyty w celu przyjęcia 1. dawki i 1 miesiąc po 2. dawce, ujemny wynik w kierunku obecności wirusa SARS-CoV-2 w badaniu NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w celu przyjęcia 1. i 2. dawki i ujemny wynik badania NAAT [wymaz z nosa] podczas którejkolwiek z nieplanowanych wizyt do 1 miesiąca po pobraniu próbki krwi po 2. dawce) i bez COVID-19 w wywiadzie

Uwaga: odpowiedź serologiczną zdefiniowano jako ≥ 4 -krotne zwiększenie od punktu początkowego (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badań przed szczepieniem i 1 miesiąc po 2. dawce. Wartości te stanowią również mianownik odsetka odpowiedzi serologicznej.
- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o GMT występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla GMR jest większa niż 0,67, a oszacowanie punktowe GMR wynosi $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- n = liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną w oparciu o NT50 1 miesiąc po 2. dawce.
- Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (od 5 do 11 lat minus od 16 do 25 lat).
- 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- Pomostowanie immunogenności w oparciu o odsetek odpowiedzi serologicznych występuje, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla różnicy w odpowiedziach serologicznych jest większa niż -10,0%.

Immunogenność u dzieci w wieku od 5 do 11 lat (tj. od 5 do mniej niż 12 lat) – po dawce przypominającej

Dawkę przypominającą produktu leczniczego Comirnaty podano 401 losowo wybranym uczestnikom w badaniu 3. Skuteczność dawki przypominającej u dzieci w wieku od 5 do 11 lat wnioskuje się na podstawie immunogenności. Immunogenność oceniano na podstawie wartości NT50 przeciw szczepowi referencyjnemu SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analizy NT50 po upływie 1 miesiąca od podania dawki przypominającej w porównaniu z okresem przed podaniem dawki przypominającej wykazały znaczny wzrost GMT u osób w wieku od 5 do 11 lat bez serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 2. dawce i dawce przypominającej. Analizę tę podsumowano w tabeli 11.

Tabela 11. Podsumowanie średnich geometrycznych mian – NT50 – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia – faza 2/3 – podgrupa oceny immunogenności – wiek od 5 do 11 lat – populacja możliwa do oceny immunogenności

Badanie	Punkt czasowy pobrania próbki ^a		
	1 miesiąc po dawce przypominającej (n ^b =67) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po 2. dawce (n ^b =96) GMT ^c (95% CI ^c)	1 miesiąc po dawce przypominającej / 1 miesiąc po 2. dawce GMR ^d (95% CI ^d)
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

- Określone w protokole punkty czasowe pobierania próbek krwi.
- n = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami ustalonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- GMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarytmiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).

Skuteczność i immunogenność 3-dawkowego cyklu szczepienia podstawowego u niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat

Analiza skuteczności badania 3 została przeprowadzona w połączonej populacji uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat na podstawie przypadków potwierdzonych wśród 873 uczestników w grupie szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 381 uczestników w grupie placebo (stosunek randomizacji 2:1), którzy otrzymali wszystkie 3 dawki badanej interwencji badawczej w okresie kontroli prowadzonej metodą ślepej próby, kiedy wariant Omicron SARS-CoV-2 (BA.2) był dominującym wariantem w obiegu (dzień odcięcia danych 17 czerwca 2022 r.).

Wyniki skuteczności szczepionki po dawce 3 u uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12. Skuteczność szczepionki – Pierwsze wystąpienie COVID-19 od 7. dnia po 3. dawce – okres kontroli prowadzonej metodą ślepej próby – uczestnicy bez potwierdzonego zakażenia przed upływem 7 dni od 3. dawki – faza 2/3 – populacja możliwa do oceny skuteczności (3 dawki)

Pierwsze wystąpienia COVID-19 od 7. dnia po 3. dawce u uczestników bez potwierdzonego wcześniejszego zakażenia wirusem SARS-CoV-2*			
Podgrupa	Szczepionka mRNA przeciw COVID-19 3µg/dawkę N^a=873 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Placebo N^a=381 Przypadki n1^b Okres kontroli^c (n2^d)	Skuteczność szczepionki % (95% CI^e)
od 6 miesięcy do 4 lat ^e	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
od 2 do 4 lat	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
od 6 miesięcy do 23 miesięcy	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Skróty: NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; N wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego; VE = skuteczność szczepionki.

* Uczestnicy, którzy nie mieli serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia (przed upływem 7 dni od otrzymania 3. dawki) przebytego zakażenia SARS-CoV-2 (tj. ujemny wynik przeciwciała N-wiążącego [surowica] na wizycie po 1. dawce, 1 miesiącu po 2. dawce (jeśli dostępne), 3. dawce (jeśli dostępne), SARS-CoV-2 niewykryty przez NAAT [wymaz z nosa] na wizytach badawczych po 1. dawce, 2. dawce i 3. dawce oraz ujemny wynik NAAT [wymaz z nosa] na jakiegokolwiek niezaplanowanej wizycie przed upływem 7 dni od otrzymania 3. dawki) i nie mieli w wywiadzie COVID-19, zostali włączeni do analizy.

- N = liczba uczestników w określonej grupie.
- n1 = liczba uczestników spełniająca wymogi definicji punktu końcowego.
- Łączny okres kontroli w przeliczeniu na 1 000 pacjento-lat dla danego punktu końcowego wśród wszystkich uczestników w każdej grupie ryzyka dla tego punktu końcowego. Okres obliczania liczby przypadków COVID-19 rozpoczął się 7 dni od 3. dawki i trwał do zakończenia okresu kontroli.
- n2 = liczba uczestników narażona na ryzyko dla punktu końcowego.
- Dwustronny przedział ufności (ang. confidence interval, CI) dla skuteczności szczepionki obliczono z wykorzystaniem metody Cloppera i Pearsona skorygowanej dla okresu kontroli.

Skuteczność szczepionki u uczestników z wcześniejszym zakażeniem SARS-CoV-2 lub bez zakażenia była podobna do skuteczności u uczestników bez wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2.

Kryteria COVID-19 o ciężkim przebiegu (opisane w protokole, oparte na definicji FDA i zmodyfikowane dla dzieci) zostały spełnione w 12 przypadkach (8 dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 4 dla placebo) wśród uczestników w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Wśród uczestników

w wieku od 6 miesięcy do 23 miesięcy kryteria COVID-19 o ciężkim przebiegu zostały spełnione w 3 przypadkach (2 dla szczepionki mRNA przeciw COVID-19 i 1 dla placebo).

Analizy immunogenności przeprowadzono na podgrupie immunologicznego badania pomostowego 82 uczestników badania 3 w wieku od 6 do 23 miesięcy i 143 uczestników badania 3 w wieku od 2 do 4 lat bez potwierdzonego zakażenia do 1 miesiąca po podaniu 3. dawki w oparciu o dzień odcięcia danych 29 kwietnia 2022 r.

Miana przeciwciał neutralizujących zapewniających 50% ochronę (NT50) przeciw wirusowi SARS-CoV-2 zostało porównane pomiędzy podgrupą uczestników badania 2/3 fazy w wieku od 6 do 23 miesięcy i od 2 do 4 lat z badania 3 po 1 miesiącu po 3-dawkowym cyklu szczepienia podstawowego i losowo wybraną podgrupą uczestników badania 2 fazy 2/3 w wieku od 16 do 25 lat po 1 miesiącu po 2-dawkowym cyklu szczepienia podstawowego, przy użyciu testu mikroneutralizacji przeciwko szczepowi referencyjnemu (USA_WA1/2020).

W pierwszorzędowych immunologicznych analizach pomostowych porównywano średnie geometryczne miana (przy użyciu stosunku średnich geometrycznych [GMR]) i wskaźniki odpowiedzi serologicznej (definiowane jako osiągnięcie co najmniej 4-krotnego wzrostu NT50 SARS-CoV-2 w stosunku do okresu sprzed 1. dawki) w populacji możliwej do oceny immunogenności uczestników bez potwierdzenia wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2 do 1 miesiąca po 3. dawce u uczestników w wieku od 6 do 23 miesięcy i od 2 do 4 lat oraz do 1 miesiąca po 2. dawce u uczestników w wieku od 16 do 25 lat. Wstępnie ustalone kryteria immunologicznego badania pomostowego zostały spełnione zarówno dla GMR, jak i dla różnicy odpowiedzi serologicznej dla obu grup wiekowych (tabela 13).

Tabela 13. GMT SARS-CoV-2 (NT50) i różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu od cyklu szczepienia – podgrupa immunologicznego badania pomostowego – uczestnicy w wieku od 6 miesięcy do 4 lat (badanie 3) po 1 miesiącu od podania 3. dawki i uczestnicy w wieku od 16 do 25 lat (badanie 2) po 1 miesiącu od podania 2. dawki – bez potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2 - populacja możliwa do oceny immunogenności

GMT SARS-CoV-2 (NT50) po 1 miesiącu po cyklu szczepienia							
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano) ^c							
Wiek	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 miesiąc po dawce 3)	Wiek	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 miesiąc po dawce 2)	Wiek	GMR ^{c,d} (95% CI)
od 2 do 4 lat	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	od 16 do 25 lat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 2 do 4 lat/od 16 do 25 lat	1,30 (1,13; 1,50)
od 6 do 23 miesięc y	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	od 16 do 25 lat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	od 6 do 23 miesięc y/od 16 do 25 lat	1,19 (1,00; 1,42)
Różnica w odsetkach uczestników z odpowiedzią serologiczną po 1 miesiącu po cyklu szczepienia							
Badanie neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 - NT50 (miano) ^c							
Wiek	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 miesiąc po dawce 3)	Wiek	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 miesiąc po dawce 2)	Wiek	Różnica we wskaźnikach odpowiedzi serologicznej % ^h (95% CI ^j)
od 2 do 4 lat	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	od 16 do 25 lat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 2 do 4 lat/od 16 do 25 lat	1,2 (1,5; 4,2)
od 6 do 23 miesięc y	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	od 16 do 25 lat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	od 6 do 23 miesięc y/od 16 do	1,2 (3,4; 4,2)

						25 lat	
--	--	--	--	--	--	--------	--

Skróty: CI = przedział ufności; GMR = stosunek średnich geometrycznych; GMT = średnie geometryczne mian; LLOQ = dolna granica oznaczalności; NAAT = badanie z użyciem techniki amplifikacji kwasów nukleinowych; N-wiążąca = nukleoproteina wiążąca SARS-CoV-2; NT50 = miano neutralizujące w 50%; SARS-CoV-2 = koronawirus 2 ciężkiego ostrego zespołu oddechowego.

Uwaga: Uczestnicy, którzy nie mieli serologicznego lub wirusologicznego potwierdzenia [pobranie próbki krwi (do 1 miesiąca po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąc po 3. dawce (badanie 3)) przebytego zakażenia SARS-CoV-2 [(tzn. przeciwciała wiążące N [surowica] ujemne po 1. dawce, 3. dawce (badanie 3) i 1 miesiąc po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąc po 3. dawce (badanie 3)), SARS-CoV-2 niewykryty przez NAAT [wymaz z nosa] podczas wizyt w ośrodku po 1. dawce, 2. dawce i 3. dawce (badanie 3), i ujemny wynik testu NAAT (wymaz z nosa) na dowolnej nieplanowanej wizycie do 1 miesiąca po 2. dawce (badanie 2) lub 1 miesiąca po 3. dawce (badanie 3) i nie mieli w wywiadzie choroby COVID-19, zostali włączeni do analizy.

Uwaga: Odpowiedź serologiczną zdefiniowana jako ≥ 4 -krotne zwiększenie wartości w porównaniu z punktem początkowym (przed 1. dawką). Jeśli pomiar w punkcie początkowym znajduje się poniżej LLOQ, wynik $\geq 4 \times$ LLOQ po podaniu szczepienia oznacza wystąpienie odpowiedzi serologicznej.

- a. N = liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki dla GMT i liczba uczestników z ważnymi i określonymi wynikami badania na podstawie określonego badania dla punktu początkowego i określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki dla wskaźników odpowiedzi serologicznej.
- b. GGMT i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią logarymiczną mian i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta). Wyniki badania poniżej LLOQ ustalono na poziomie $0,5 \times$ LLOQ.
- c. GMR i 2-stronny 95% CI obliczano, podnosząc do potęgi średnią różnicę logarytmów mian (1 miesiąc po dawce przypominającej minus 1 miesiąc po 2. dawce) i odpowiadające im CI (w oparciu o rozkład t-Studenta).
- d. Dla każdej młodszej grupy wiekowej (2 do 4 lat, 6 do 23 miesięcy) immunologiczne badanie pomostowe na podstawie GMR jest deklarowane, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla wskaźnika GMR jest większa niż 0,67, a szacunek punktowy GMR jest $\geq 0,8$.
- e. SARS-CoV-2 NT50 oznaczano z użyciem badania mikroneutralizacji wirusa SARS-CoV-2 mNeonGreen. W badaniu wykorzystywany jest fluorescencyjny reporter wirusa uzyskany ze szczepu USA_WA1/2020, a neutralizację wirusa odczytuje się na jednowarstwowych hodowlach komórek Vero. Próbę NT50 definiuje się jako odwrotność rozcieńczenia surowicy, przy którym dochodzi do neutralizacji 50% wirusa.
- f. n = Liczba uczestników z odpowiedzią serologiczną na podstawie określonego badania dla określonej dawki/punktu czasowego pobierania próbki.
- g. Dokładny 2-stronny CI w oparciu o metodę Cloppera i Pearsona.
- h. Różnica w odsetkach wyrażona w procentach (młodsza grupa wiekowa minus od 16 do 25 lat).
- i. 2-stronny CI w oparciu o metodę Miettinen i Nurminen dla różnicy w odsetkach wyrażonej w procentach.
- j. Dla każdej młodszej grupy wiekowej (2 do 4 lat, 6 do 23 miesięcy) immunologiczne badanie pomostowe na podstawie wskaźnika odpowiedzi serologicznej jest deklarowane, jeśli dolna granica 2-stronnego 95% CI dla wskaźnika różnicy w odsetkach jest większa niż -10,0%, pod warunkiem spełnienia warunków immunologicznego badania pomostowego na podstawie GMR.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Comirnaty w populacji dzieci i młodzieży w zapobieganiu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie dotyczy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczność ogólna

U szczurów, którym domięśniowo podawano produkt leczniczy Comirnaty (otrzymywały 3 pełne dawki stosowane u ludzi raz na tydzień prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała), występował pewnego stopnia obrzęk i zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia i zwiększenie liczby białych krwinek (w tym bazofilii i eozynofilii) odpowiadające odpowiedzi zapalanej. Obserwowano również wakuolizację hepatocytów wrotnych bez oznak uszkodzenia wątroby. Wszystkie działania były odwracalne.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań genotoksyczności ani rakotwórczości. Nie przewiduje się, aby składniki szczepionki (lipidy i mRNA) miały potencjalne działanie genotoksyczne.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój badano u szczurów w ramach złożonego badania toksycznego wpływu na płodność i rozwój, podczas którego samicom szczurów podawano domięśniowo produkt leczniczy Comirnaty przed kryciem i w okresie ciąży (otrzymywały 4 pełne dawki stosowane u ludzi prowadzące do względnie większych stężeń u szczurów ze względu na różnice w masie ciała, w okresie od 21. dnia przed kryciem do 20. dnia ciąży). Odpowiedź w postaci przeciwciał neutralizujących przeciw wirusowi SARS-CoV-2 była obecna u matek przed kryciem do czasu zakończenia badania 21. dnia po porodzie, jak również u płodów i potomstwa. Nie zaobserwowano żadnego, związanego ze szczepionką wpływu na płodność u samic, ciążę ani na rozwój zarodka i płodu, czy rozwój potomstwa. Nie ma dostępnych danych dotyczących przenikania szczepionki Comirnaty przez łożysko ani do mleka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

((4-hydroksybutylo)azanediył)bis(heksano-6,1-diył)bis(2-dekanyan heksyłu) (ALC-0315)

2-[(glikol polietylenowy)-2000]-N,N-ditetradecyloacetamid (ALC-0159)

1,2-distearoilo-sn-glicero-3-fosfocholina (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolu chlorowodorek

Sacharoza

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

Szczepionka zostanie dostarczona w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C.

Po otrzymaniu zamrożoną szczepionkę można przechowywać w temperaturze od -90°C do -60°C lub w temperaturze od 2°C do 8°C.

18 miesięcy podczas przechowywania w temperaturze od -90°C do -60°C.

W czasie 18-miesięcznego okresu ważności rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiolki można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 10 tygodni.

Procedura rozmrażania

W przypadku przechowywania w stanie zamrożonym w temperaturze od -90°C do -60°C, opakowania zawierające 10 fiolek ze szczepionką można rozmrażać w temperaturze od 2°C do 8°C przez 2 godziny lub pojedyncze fiołki można rozmrażać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez 30 minut.

Rozmrożone (wcześniej zamrożone) fiołki

10 tygodni przechowywania i przewożenia w temperaturze od 2°C do 8°C w czasie 18-miesięcznego okresu ważności.

- Po przeniesieniu szczepionki do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy zapisać uaktualniony termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, a szczepionkę należy zużyć lub wyrzucić przed upływem uaktualnionego terminu ważności. Oryginalny termin ważności należy skreślić.
- Jeśli szczepionka została dostarczona w temperaturze od 2°C do 8°C, należy ją przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Należy sprawdzić, czy uaktualniono termin ważności na zewnętrznym pudełku tekturowym, podając termin ważności przechowywania w lodówce oraz czy skreślono oryginalny termin ważności.

Przed użyciem nieotwarte fiołki można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze od 8°C do 30°C.

Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Po rozmrożeniu, szczepionki nie należy ponownie zamrażać.

Postępowanie w razie odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur podczas przechowywania w lodówce

- Z danych dotyczących stabilności wynika, że nieotwarta fiołka zachowuje stabilność przez okres do 10 tygodni podczas przechowywania w temperaturze od -2°C do 2°C i podczas 10-tygodniowego okresu przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C,
- Z danych dotyczących stabilności wynika, że fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 24 godziny w temperaturze od 8°C do 30°C; w tym do 12 godzin po pierwszym przekłuciu.

Powyższe informacje stanowią wytyczne dla fachowego personelu medycznego wyłącznie w razie tymczasowego odchylenia od dopuszczalnego zakresu temperatur.

Rozcieńczony produkt leczniczy

Wykazano, że po rozcieńczeniu w roztworze 9 mg/ml (0,9%) chlorku sodu do wstrzykiwań produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 12 godzin w temperaturze od 2°C do 30°C, włączając czas transportu do 6 godzin. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast, chyba że metoda rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie jest zużyty natychmiast, odpowiedzialność za okres i warunki przechowywania przed zastosowaniem ponosi użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w zamrażarce w temperaturze od -90°C do -60°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Podczas przechowywania należy zminimalizować ekspozycję na światło w pomieszczeniu oraz unikać ekspozycji na bezpośrednie działanie światła słonecznego i promieniowania ultrafioletowego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,48 ml koncentratu do sporządzania dyspersji w 2 ml przezroczystej wielodawkowej fiołce (ze szkła typu I) z korkiem (z syntetycznej gumy bromobutyłowej) i żółtym, plastikowym wieczkiem typu „flip-off” z aluminiowym pierścieniem. Każda fiołka zawiera 3 dawki, patrz punkt 6.6.

Wielkość opakowania: 10 fiołek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca postępowania ze szczepionką przed użyciem

Szczepionkę Comirnaty KP.2 powinien przygotowywać fachowy personel medyczny z zastosowaniem techniki aseptycznej, aby zapewnić jałowość przygotowanej dyspersji.

- Należy **zweryfikować**, czy fiołka ma **żółte plastikowe wieczko**, a **nazwa produktu leczniczego to Comirnaty KP.2 3 mikrogramy/dawkę koncentrat do sporządzania dyspersji do wstrzykiwań** (niemowlęta i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat).
- Jeśli fiołka ma inną nazwę produktu na etykiecie lub inny kolor wieczka, należy zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego dla tej postaci farmaceutycznej.
- Jeśli fiołkę przechowuje się w stanie zamrożenia, trzeba ją rozmrozić przed użyciem. Zamrożone fiołki należy umieścić w temperaturze od 2°C do 8°C w celu rozmrożenia. Rozmrożenie opakowania zawierającego 10 fiołek może zająć 2 godziny. Przed użyciem należy się upewnić, że fiołki są całkowicie rozmrożone.
- Po przeniesieniu fiołek do warunków przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C należy uaktualnić termin ważności na pudełku tekturowym.
- Nieotwarte fiołki można **przechowywać przez maksymalnie 10 tygodni w temperaturze od 2°C do 8°C**, nie przekraczając wydrukowanego terminu ważności (EXP).
- Alternatywnie, pojedyncze zamrożone fiołki można również rozmrażać przez 30 minut w temperaturze do 30°C.
- Przed użyciem nieotwartą fiołkę można przechowywać przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze do 30°C. Przygotowywanie rozmrożonych fiołek do stosowania może odbywać się w oświetlonych pomieszczeniach.

Rozcieńczanie

- Odczekać aż rozmrożona fiołka osiągnie temperaturę pokojową i delikatnie odwrócić ją 10 razy przed rozcieńczeniem. Nie wstrząsać.
- Przed rozcieńczeniem dyspersja może zawierać nieprzejrzyste amorficzne cząstki w kolorze białym do złamanej bieli.
- Rozmrożoną szczepionkę należy rozcieńczyć w oryginalnej fiołce, dodając **1,1 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań**, używając igły o grubości 21 G lub cieńszej oraz stosując aseptyczną technikę.
- Wyrównać ciśnienie w fiołce przed wyjęciem igły z korka fiołki, pobierając z niej 1,1 ml powietrza do pustej strzykawki po rozcieńczalniku.
- Delikatnie odwrócić fiołkę z rozcieńczoną dyspersją 10 razy. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczona szczepionka powinna mieć postać dyspersji w kolorze białym do złamanej bieli, bez widocznych cząstek. Nie używać rozcieńczonej szczepionki, jeśli zawiera cząstki lub zmieniła zabarwienie.
- Po rozcieńczeniu na fiołkach należy zapisać odpowiednią **datę i godzinę przydatności do użycia**.
- **Po rozcieńczeniu** przechowywać w temperaturze od 2°C do 30°C i zużyć w ciągu **12 godzin**.
- Nie zamrażać rozcieńczonej dyspersji ani nie potrząsać nią. W razie przechowywania w lodówce, przed użyciem odczekać aż rozcieńczona dyspersja osiągnie temperaturę pokojową.

Przygotowywanie dawek 0,3 mL

- Po rozcieńczeniu fiołka zawiera 1,58 ml, z których można pobrać **3 dawki po 0,3 ml**.

- Stosując technikę aseptyczną, przetrzeć korek fiolki, używając jednorazowego, jałowego wacika.
- Pobrać **0,3 ml** szczepionki Comirnaty KP.2 dla niemowląt i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 4 lat. Do pobrania 3 dawek z jednej fiolki można stosować **standardowe strzykawki i (lub) igły**.
- Każda dawka musi zawierać **0,3 ml** szczepionki.
- Jeśli ilość szczepionki pozostała w fiolce jest niewystarczająca do zapewnienia pełnej dawki **0,3 ml**, fiolkę i wszelkie pozostałości w niej zawarte należy wyrzucić.
- Wszelkie resztki szczepionki niewykorzystane w ciągu 12 godzin od rozcieńczenia należy wyrzucić.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BioNTech Manufacturing GmbH
 An der Goldgrube 12
 55131 Moguncja
 Niemcy
 tel: +49 6131 9084-0
 faks: +49 6131 9084-2121
 service@biontech.de

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1528/042

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 grudnia 2020 r.
 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 października 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.10.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.