

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino multidose con capsula di chiusura arancione da diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino (1,3 mL) contiene 10 dosi da 0,2 mL dopo la diluizione, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,2 mL) contiene 10 microgrammi di tozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).

Tozinameran è un RNA messaggero (mRNA) a singola elica con *capping* in 5', prodotto mediante trascrizione *in vitro* senza l'ausilio di cellule (*cell-free*) dai corrispondenti DNA stampo, che codifica per la proteina virale spike (S) di SARS-CoV-2.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

Il vaccino si presenta come una dispersione congelata di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

L'uso di questo vaccino deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età)

Comirnaty 10 microgrammi/dose viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come singola dose da 0,2 mL in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni, indipendentemente dallo stato della precedente vaccinazione anti-COVID-19 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei soggetti precedentemente vaccinati con un vaccino anti-COVID-19, Comirnaty deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni

È possibile somministrare dosi aggiuntive a soggetti severamente immunocompromessi, in accordo alle raccomandazioni nazionali (vedere paragrafo 4.4).

Comirnaty 10 microgrammi/dose deve essere utilizzato unicamente nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili formulazioni pediatriche per la prima infanzia e i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto delle altre formulazioni.

La sicurezza e l'efficacia del vaccino nella prima infanzia, in bambini di età inferiore a 6 mesi, non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la diluizione, i flaconcini di Comirnaty contengono 10 dosi da 0,2 mL di vaccino. Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:

- ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino;
- se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;
- non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

Il vaccino non deve essere iniettato per via endovenosa, sottocutanea o intradermica.

Il vaccino non deve essere miscelato con altri vaccini o medicinali nella stessa siringa.

Per le precauzioni da adottare prima della somministrazione del vaccino, vedere paragrafo 4.4.

Per le istruzioni relative allo scongelamento, alla manipolazione e allo smaltimento del vaccino, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

Sono stati segnalati casi di anafilassi. Devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medici adeguati nel caso di comparsa di una reazione anafilattica in seguito alla somministrazione del vaccino.

Dopo la vaccinazione si raccomanda un attento monitoraggio per almeno 15 minuti. Non somministrare ulteriori dosi del vaccino a soggetti che abbiano manifestato anafilassi dopo una precedente dose di Comirnaty.

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.8). I dati disponibili indicano che la maggior parte dei casi si risolve. Alcuni casi hanno richiesto il supporto in terapia intensiva e sono stati osservati casi fatali.

Gli operatori sanitari devono prestare attenzione ai segni e ai sintomi di miocardite e pericardite. Le persone vaccinate (inclusi genitori o coloro che prestano assistenza) devono essere istruite a rivolgersi immediatamente al medico qualora dopo la vaccinazione sviluppino sintomi indicativi di miocardite o pericardite, quali dolore toracico (acuto e persistente), respiro affannoso o palpitazioni.

Gli operatori sanitari devono consultare le linee guida e/o specialisti per diagnosticare e trattare tale affezione.

Reazioni correlate all'ansia

In associazione alla procedura di vaccinazione stessa possono verificarsi reazioni correlate all'ansia, incluse reazioni vasovagali (sincope), iperventilazione o reazioni correlate allo stress (ad es. capogiro, palpitazioni, aumenti della frequenza cardiaca, alterazioni della pressione arteriosa, parestesia, ipoestesia, sudorazione). Le reazioni correlate allo stress sono temporanee e si risolvono spontaneamente. Ai soggetti deve essere raccomandato di segnalare eventuali sintomi all'operatore addetto alla vaccinazione, perché possa valutarli. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

La vaccinazione deve essere rimandata nei soggetti affetti da uno stato febbrile acuto severo o da un'infezione acuta. La presenza di un'infezione lieve e/o di febbre di lieve entità non deve comportare il rinvio della vaccinazione.

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come per tutte le iniezioni intramuscolari, il vaccino deve essere somministrato con cautela nei soggetti sottoposti a terapia anticoagulante oppure affetti da trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione (ad es. emofilia), poiché in questi soggetti possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Soggetti immunocompromessi

L'efficacia e la sicurezza del vaccino non sono state valutate nei soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva. L'efficacia di Comirnaty potrebbe essere inferiore nei soggetti immunocompromessi.

Durata della protezione

La durata della protezione offerta dal vaccino non è nota; sono tuttora in corso studi clinici volti a stabilirla.

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

La somministrazione concomitante di Comirnaty con altri vaccini non è stata studiata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati osservazionali relativi a donne in gravidanza vaccinate con Comirnaty durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione non mostra alcun aumento degli esiti avversi in gravidanza. Sebbene i dati relativi agli esiti in gravidanza in seguito alla vaccinazione durante il primo trimestre di gestazione siano al momento in numero limitato, non è stato osservato alcun aumento del rischio di aborto spontaneo. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Comirnaty può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non si ritiene che Comirnaty possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a Comirnaty di donne in allattamento è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty può essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Comirnaty non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcuni degli effetti menzionati al paragrafo 4.8 possono influenzare temporaneamente la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi

Nello Studio 3, un totale di 3 109 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty 10 mcg e un totale di 1 538 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto placebo. Al momento dell'analisi dello Studio 3 di fase 2-3, con dati fino alla data limite del 20 maggio 2022, 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mcg e 725 placebo) bambini sono stati seguiti per almeno 4 mesi dopo la seconda dose per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo. La valutazione di sicurezza nello Studio 3 è in corso.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty nei soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 30%), arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (≥ 20%), mialgia, brividi e diarrea (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo la dose di richiamo

In un sottogruppo dello Studio 3, un totale di 401 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty 10 mcg almeno 5 mesi (intervallo: 5-9 mesi) dopo il completamento del ciclo primario. L'analisi del sottogruppo dello Studio 3 di fase 2-3 si basa sui dati raccolti fino alla data limite del 22 marzo 2022 (follow-up mediano: 1,3 mesi).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo il completamento del ciclo primario. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 70%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 30%), mialgia, brividi, arrossamento e tumefazione in sede di iniezione (> 10%).

Adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi del follow-up di sicurezza a lungo termine dello Studio 2, 2 260 adolescenti (1 131 trattati con Comirnaty e 1 129 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 12 e 15 anni. Di questi, 1 559 adolescenti (786 trattati con Comirnaty e 773 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione della seconda dose.

Il profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni si è dimostrato simile a quello osservato nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 90%), stanchezza e cefalea (> 70%), mialgia e brividi (> 40%), artralgia e piressia (> 20%).

Soggetti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty 30 mcg, mentre un totale di 22 021 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto placebo (compresi 138 e 145 adolescenti di 16 e 17 anni di età, rispettivamente nel gruppo trattato con vaccino e nel gruppo trattato con placebo). Un totale di 20 519 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto 2 dosi di Comirnaty.

Al momento dell'analisi dello Studio 2, con la data limite del 13 marzo 2021 per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alle date di apertura del cieco per i partecipanti, un totale di 25 651 (58,2%) partecipanti (13 031 trattati con Comirnaty e 12 620 trattati con placebo) di età pari o superiore a 16 anni, è stato seguito per ≥ 4 mesi dopo la seconda dose. Erano inclusi un totale di 15 111 partecipanti (7 704 trattati con Comirnaty e 7 407 trattati con placebo) di età compresa fra 16 e 55 anni, e un totale di 10 540 partecipanti (5 327 trattati con Comirnaty e 5 213 trattati con placebo) di età pari o superiore a 56 anni.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei soggetti di età pari o superiore a 16 anni che avevano ricevuto 2 dosi sono state dolore in sede di iniezione (> 80%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 50%), mialgia (> 40%), brividi (> 30%), artralgia (> 20%), piressia e tumefazione in sede di iniezione (> 10%). Tali reazioni sono state generalmente di intensità da lieve a moderata e si sono risolte entro pochi giorni dalla vaccinazione. Una frequenza leggermente inferiore di reazioni di reattogenicità è stata associata ad un'età maggiore.

Il profilo di sicurezza in 545 soggetti di età pari o superiore a 16 anni che hanno ricevuto Comirnaty, risultati positivi a SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni – dopo la dose di richiamo

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 306 adulti di età compresa fra 18 e 55 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 6 mesi (intervallo: 4,8-8,0 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 8,3 mesi (intervallo: 1,1-8,5 mesi), e 301 partecipanti sono stati seguiti per ≥ 6 mesi dalla somministrazione del richiamo alla data limite (22 novembre 2021).

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo si è dimostrato simile a quello osservato dopo 2 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni sono state dolore in sede di iniezione ($> 80\%$), stanchezza ($> 60\%$), cefalea ($> 40\%$), mialgia ($> 30\%$), brividi e artralgia ($> 20\%$).

Nello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla vaccinazione di richiamo, partecipanti di età pari o superiore a 16 anni reclutati dallo Studio 2 hanno ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty (5 081 partecipanti) o placebo (5 044 partecipanti) almeno 6 mesi dopo la seconda dose di Comirnaty. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 2,8 mesi (intervallo: 0,3-7,5 mesi) dalla somministrazione del richiamo durante il follow-up in cieco controllato verso placebo alla data limite (8 febbraio 2022). Di questi, 1 281 partecipanti (895 trattati con Comirnaty e 386 trattati con placebo) sono stati seguiti per ≥ 4 mesi dopo la somministrazione del richiamo di Comirnaty. Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dei partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, un sottogruppo di 825 adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni, che avevano completato il ciclo iniziale di 2 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty circa 11,2 mesi (intervallo: 6,3-20,1 mesi) dopo la somministrazione della seconda dose. Complessivamente, i partecipanti che hanno ricevuto la dose di richiamo hanno avuto un follow-up mediano di 9,5 mesi (intervallo: 1,5-10,7 mesi), sulla base dei dati raccolti fino alla data limite (3 novembre 2022). Non sono state individuate nuove reazioni avverse.

Dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato

Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza in 5 studi indipendenti riguardanti l'uso della dose di richiamo con Comirnaty nei soggetti che avevano completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 5 anni

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Linfoadenopatia ^a
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria ^b , angioedema ^b)
	Non nota	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia

Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro ^d ; letargia
	Raro	Paralisi facciale periferica acuta ^c
	Non nota	Parestesia ^d ; ipoestesia ^d
Patologie cardiache	Molto raro	Miocardite ^d ; pericardite ^d
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea ^d
	Comune	Nausea; vomito ^d
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi; sudorazioni notturne
	Non nota	Eritema multiforme ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia; mialgia
	Non comune	Dolore a un arto ^e
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non nota	Flusso mestruale abbondante ⁱ
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Dolore in sede di iniezione; stanchezza; brividi; piressia ^f ; tumefazione in sede di iniezione
	Comune	Arrossamento in sede di iniezione ^h
	Non comune	Astenia; malessere; prurito in sede di iniezione
	Non nota	Tumefazione estesa dell'arto vaccinato ^d ; gonfiore del viso ^g

- Nei partecipanti di età pari o superiore a 5 anni è stata segnalata una maggiore frequenza di linfadenopatia dopo una dose di richiamo ($\leq 2,8\%$) rispetto alle dosi primarie ($\leq 0,9\%$) del vaccino.
- Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti ricevuti il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
- L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.
- La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite e pericardite

L'aumento del rischio di miocardite dopo la vaccinazione con Comirnaty è maggiore nei maschi più giovani (vedere paragrafo 4.4).

Due ampi studi farmacoepidemiologici europei hanno stimato l'eccesso di rischio nei maschi più giovani dopo la seconda dose di Comirnaty. Uno studio ha mostrato che, in una finestra temporale di 7 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati circa 0,265 casi in più (IC al 95% 0,255-0,275) di miocardite in maschi di età compresa tra 12 e 29 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte. In un altro studio, in una finestra temporale di 28 giorni dopo la seconda dose, si sono verificati 0,56 casi in più (IC al 95% 0,37-0,74) di miocardite in maschi di età compresa tra 16 e 24 anni su 10 000 rispetto a persone non esposte.

Un numero limitato di dati indica che il rischio di miocardite e pericardite dopo la vaccinazione con Comirnaty nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni sembra essere inferiore a quello osservato nella fascia di età compresa fra 12 e 17 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>, includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

I dati relativi al sovradosaggio sono stati ricavati da 52 partecipanti inclusi nello studio clinico che avevano ricevuto 58 microgrammi di Comirnaty a causa di un errore di diluizione. Nei soggetti vaccinati non è stato osservato alcun incremento della reattogenicità o delle reazioni avverse.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il monitoraggio delle funzioni vitali e l'eventuale trattamento sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, vaccini virali, codice ATC: J07BN01

Meccanismo d'azione

L'RNA messaggero modificato a livello dei nucleosidi presente in Comirnaty è formulato in nanoparticelle lipidiche, per consentire il rilascio dell'RNA non replicante all'interno delle cellule ospiti e dirigere l'espressione transitoria dell'antigene S di SARS-CoV-2. L'mRNA codifica per una proteina S intera ancorata alla membrana, con due mutazioni puntiformi a livello dell'elica centrale. La mutazione di questi due aminoacidi in prolina stabilizza la proteina S in conformazione di prefusione, antigenicamente preferenziale. Il vaccino induce sia una risposta anticorpale neutralizzante che una risposta immunitaria cellulo-mediata verso l'antigene delle proteine spike (S), che possono contribuire a proteggere contro COVID-19.

Efficacia

Lo Studio 2 è uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 1/2/3 per la determinazione della dose, la selezione di un potenziale vaccino e la valutazione dell'efficacia, condotto su soggetti di età pari o superiore a 12 anni. La randomizzazione è stata stratificata per fasce d'età: da 12 a 15 anni, da 16 a 55 anni, o da 56 anni in poi, con almeno il 40% dei partecipanti nella fascia d'età ≥ 56 anni. Dallo studio sono stati esclusi i soggetti immunocompromessi e quelli con pregressa diagnosi clinica o microbiologica di COVID-19. Sono stati inclusi i soggetti con malattia stabile preesistente (definita come malattia che non avesse richiesto una modifica sostanziale della terapia né il ricovero in ospedale a causa di un peggioramento della malattia nelle 6 settimane precedenti l'arruolamento), e quelli con infezione nota e stabile da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), da virus dell'epatite C (HCV) o da virus dell'epatite B (HBV).

Efficacia nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni – dopo 2 dosi

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto

osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

La popolazione per l'analisi dell'endpoint primario di efficacia era composta da 36 621 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni (18 242 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 18 379 nel gruppo trattato con placebo) che non avevano presentato evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino ai 7 giorni successivi alla somministrazione della seconda dose. Inoltre, 134 partecipanti erano di età compresa fra 16 e 17 anni (66 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 68 nel gruppo trattato con placebo), e 1 616 partecipanti erano di età ≥ 75 anni (804 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 812 nel gruppo trattato con placebo).

Al momento dell'analisi di efficacia primaria, i partecipanti erano stati seguiti per monitorare l'insorgenza di COVID-19 sintomatica per 2 214 persone/anno in totale nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19, e per 2 222 persone/anno in totale nel gruppo trattato con placebo.

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più comorbidità suscettibili di aumentare il rischio di COVID-19 severa (ad es. asma, indice di massa corporea (IMC) ≥ 30 kg/m², malattia polmonare cronica, diabete mellito, ipertensione).

Le informazioni sull'efficacia del vaccino sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N^a = 18 198 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	Placebo N^a = 18 325 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)^e
Tutti i partecipanti	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16-64 anni	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 anni	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65-74 anni	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
≥ 75 anni	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19. [*Definizione di "caso": (presenza di almeno un sintomo tra i seguenti) febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea o vomito].

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante test di

amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- e. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

L'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 89,6% e 97,6%) nei soggetti di età ≥ 16 anni con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi per sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie e fra partecipanti con comorbidità associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Sono state condotte analisi di efficacia aggiornate con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Le informazioni aggiornate sull'efficacia del vaccino sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 per sottogruppo di età – soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2* entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni) durante il periodo di follow-up controllato verso placebo

Sottogruppo	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 N ^a = 20 998 Casi n1 ^b Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Casi n1 ^b Durata della sorveglianza ^c (n2 ^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95% ^e)
Tutti i partecipanti ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16-64 anni	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
≥ 65 anni	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65-74 anni	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
≥ 75 anni	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

- a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

- b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
- d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

Nell'analisi di efficacia aggiornata, l'efficacia del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione della prima insorgenza di COVID-19 a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della seconda dose, rispetto al placebo, è risultata pari al 91,1% (IC al 95% compreso fra 88,8% e 93,0%) nel periodo in cui le varianti Wuhan/Wild type e Alpha erano i ceppi dominanti in circolazione nei partecipanti appartenenti alla popolazione valutabile ai fini dell'efficacia con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Inoltre, le analisi di efficacia aggiornate per sottogruppi hanno dimostrato stime puntuali di efficacia paragonabili fra sessi, etnie, aree geografiche, e fra partecipanti con comorbidità e obesità, associate a un rischio elevato di COVID-19 severa.

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

Le analisi di efficacia aggiornate degli endpoint secondari di efficacia supportavano il beneficio del vaccino a mRNA anti-COVID-19 nella prevenzione di COVID-19 severa.

A partire dal 13 marzo 2021, l'efficacia del vaccino nei confronti di COVID-19 severa viene presentata unicamente per i partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (Tabella 4), poiché il computo dei casi di COVID-19 nei partecipanti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultato pari a quello riscontrato nei partecipanti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 sia nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 che nel gruppo trattato con placebo.

Tabella 4. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 severa in soggetti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 in base alla definizione della Food and Drug Administration (FDA)* dopo la somministrazione della dose 1 oppure a partire da 7 giorni dopo la somministrazione della dose 2 durante il follow-up controllato verso placebo

	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	Placebo Casi n1^a Durata della sorveglianza (n2^b)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%^c)
Dopo la dose 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 giorni dopo la dose 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* La malattia da COVID-19 severa è definita dalla FDA come COVID-19 confermata, unitamente alla presenza di almeno uno dei seguenti fattori:

- segni clinici a riposo indicativi di una severa malattia sistemica (frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, saturazione di ossigeno $\leq 93\%$ in aria ambiente e a livello del mare, o un rapporto fra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e frazione inspirata di ossigeno < 300 mmHg);

- insufficienza respiratoria [definita come necessità di ricorrere a ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)];
 - evidenza di shock (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg, pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg o che richieda l'uso di farmaci vasopressori);
 - disfunzione renale, epatica o neurologica acuta significativa;
 - ricovero in terapia intensiva;
 - decesso.
- a. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
 - b. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
 - c. L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
 - d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.
 - e. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dalla somministrazione della dose 1 fino alla fine del periodo di sorveglianza.
 - f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.
 - g. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

Efficacia e immunogenicità negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni – dopo 2 dosi

In un'analisi iniziale dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (corrispondente ad una durata mediana del follow-up di > 2 mesi dopo la somministrazione della seconda dose) senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 005 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 16 casi tra i 978 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 75,3 e 100,0). Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 18 casi tra i 1 110 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 78,1 e 100,0).

Sono state condotte analisi di efficacia aggiornate con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Nell'analisi di efficacia aggiornata dello Studio 2 condotta su adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni senza evidenza di infezione pregressa, non sono stati identificati casi tra i 1 057 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, mentre si sono verificati 28 casi tra i 1 030 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari al 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 86,8 e 100,0) nel periodo in cui la variante Alpha era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 0 casi tra i 1 119 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 30 casi tra i 1 109 partecipanti che avevano ricevuto placebo. Anche questo indica che la stima puntuale di efficacia è pari a 100% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 87,5 e 100,0).

Nello Studio 2 è stata condotta un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 un mese dopo la somministrazione della dose 2 in un sottogruppo di partecipanti, selezionati in modo casuale, che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, per confrontare la risposta negli adolescenti di età compresa fra 12 e 15 anni (n = 190) e quella nei partecipanti di età compresa fra 16 e 25 anni (n = 170).

Il rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) fra la fascia di età compresa fra 12 e 15 anni e la fascia di età compresa fra 16 e 25 anni è risultato pari a 1,76, con un IC al 95% a 2 code compreso fra 1,47 e 2,10. Pertanto, il criterio di non inferiorità fissato a 1,5 volte è risultato soddisfatto, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto della media geometrica (GMR) è risultato $> 0,67$.

Efficacia e immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo 2 dosi

Lo Studio 3 è uno studio di fase 2/3 composto da una parte in aperto per la determinazione della dose del vaccino (fase 1) e da una parte di efficacia, multicentrica, multinazionale, randomizzata, controllata con placebo salino, in cieco per l'osservatore (fase 2/3) che ha arruolato partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni. La maggior parte (94,4%) dei soggetti randomizzati al vaccino ha ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-23 giorni dalla prima.

I risultati descrittivi iniziali dell'efficacia del vaccino in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono riportati nella Tabella 5. Non sono stati osservati casi di COVID-19 né nel gruppo trattato con vaccino né nel gruppo trattato con placebo nei soggetti con evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tabella 5. Efficacia del vaccino – Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2: soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 – Fase 2/3 – Popolazione di bambini di età compresa fra 5 e 11 anni valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Vaccino a mRNA anti-COVID-19 10 mcg/dose N^a=1 305 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	Placebo N^a=663 Casi n1^b Durata della sorveglianza^c (n2^d)	% di efficacia del vaccino (IC al 95%)
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Nota: i casi confermati sono stati stabiliti utilizzando la tecnica della reazione a catena della polimerasi inversa (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT PCR), e in base alla presenza di almeno 1 sintomo compatibile con COVID-19 (i sintomi comprendevano: febbre, tosse di nuova insorgenza o peggiorata, respiro affannoso di nuova insorgenza o peggiorato, brividi, dolore muscolare di nuova insorgenza o peggiorato, perdita del gusto o dell'olfatto di nuova insorgenza, mal di gola, diarrea, vomito).

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita 1, e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2.

a. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

b. n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

È stata condotta un'analisi di efficacia prespecificata, guidata da ipotesi, con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

Nell'analisi di efficacia dello Studio 3 condotta su bambini di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza di infezione pregressa, si sono verificati 10 casi tra i 2 703 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 348 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'88,2% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 76,2 e 94,7) nel periodo in cui la variante Delta era il ceppo dominante in circolazione. Nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa si sono verificati 12 casi tra i 3 018 partecipanti che avevano ricevuto il vaccino, e 42 casi tra i 1 511 partecipanti che avevano ricevuto placebo. La stima puntuale di efficacia risulta pari all'85,7% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 72,4 e 93,2).

Nello Studio 3, un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzati anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 in un sottogruppo di partecipanti, selezionati in modo casuale, ha dimostrato l'efficacia per *immunobridging* confrontando le risposte immunitarie tra i bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) nella parte di fase 2/3 dello Studio 3 e i soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni nella parte di fase 2/3 dello Studio 2 che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, soddisfacendo i criteri prespecificati di *immunobridging* sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sieroriposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-2 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) e di quella dei giovani adulti di età compresa fra 16 e 25 anni di età era dell'1,04 (IC al 95% a due code: 0,93; 1,18). Tra i partecipanti che non presentavano evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, il 99,2% dei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni e il 99,2% dei soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni presentavano siero-risposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sieroriposta tra le 2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 6.

Tabella 6. Riassunto del rapporto della media geometrica per il titolo neutralizzante al 50% e differenza nelle percentuali di soggetti con siero-risposta – confronto tra bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (Studio 3) e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) – soggetti senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 – sottogruppo di *immunobridging* – Fase 2/3 – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19			
		10 mcg/dose 5-11 anni N ^a =264	30 mcg/dose 16-25 anni N ^a = 253	5-11 anni/ 16-25 anni	
	Punto temporale ^b	GMT ^c (IC al 95% ^c)	GMT ^c (IC al 95% ^c)	GMR ^d (IC al 95% ^d)	Obiettivo di <i>immunobridging</i> raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo ^f neutralizzante al 50% (GMT ^c)	1 mese dopo la dose 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	S
	Punto temporale ^b	n ^g (%) (IC al 95% ^h)	n ^g (%) (IC al 95% ^h)	% di differenza ⁱ (IC al 95% ⁱ)	Obiettivo di <i>immunobridging</i> raggiunto (S/N)
Tasso di sieroriposta (%) per il titolo neutralizzante al 50% ^f	1 mese dopo la dose 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0.0 (-2,0; 2,2)	S

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NAAT= test di amplificazione degli acidi nucleici; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro 1 mese dalla raccolta del campione di sangue effettuato dopo la dose 2) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale]), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro 1 mese dalla raccolta del campione di sangue per la dose 2 e anamnesi negativa per COVID-19.

Nota: la sieroriposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sieroriposta un risultato $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ ad un saggio post-vaccinazione.

- N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati prima della vaccinazione fino ad 1 mese dopo la seconda dose. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali dei tassi di sieroriposta.
- Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
- Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio (5-11 anni meno 16-25anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
- L'*immunobridging* basato sul GMT è considerato dichiarato se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è superiore a 0,67 e la stima puntuale del GMR è $\geq 0,8$.
- La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2mNeonGreen. Il saggio si avvale di un virus segnalatore fluorescente ricavato dal ceppo USA_WA1/2020, e la lettura della neutralizzazione virale viene effettuata su cellule Vero monostratificate. Il NT50 del campione è espresso come inverso della diluizione del siero richiesta per neutralizzare il 50% del virus.

- g. n = numero di partecipanti con siero-risposta in base ai NT50 fino ad 1 mese dopo la seconda dose.
- h. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
- i. Differenza di proporzioni espressa in percentuale (5-11 anni meno 16-25 anni).
- j. IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.
- k. L'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza nelle siero-risposte è superiore a -10,0%.

Immunogenicità nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (ossia da 5 a meno di 12 anni di età) dopo la dose di richiamo

È stata somministrata una dose di richiamo di Comirnaty a 401 partecipanti dello Studio 3 selezionati in modo casuale. L'efficacia di una dose di richiamo nella fascia di età compresa fra 5 e 11 anni è stata estrapolata dai dati relativi all'immunogenicità. La valutazione dell'immunogenicità è stata effettuata tramite misurazione dei valori di NT50 diretti contro il ceppo di riferimento di SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a prima della dose di richiamo hanno dimostrato un incremento sostanziale dei valori di GMT in soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della seconda dose e della dose di richiamo. Questa analisi è riassunta nella Tabella 7.

Tabella 7. Riassunto della media geometrica dei titoli anticorpali – NT50 – partecipanti senza evidenza di infezione – fase 2/3 – gruppo di immunogenicità – età compresa fra 5 e 11 anni – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di campionamento ^a		
	1 mese dopo la dose di richiamo (n ^b =67)	1 mese dopo la dose 2 (n ^b =96)	1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo la dose 2
Saggio	GMT ^c (IC al 95% ^c)	GMT ^c (IC al 95% ^c)	GMR ^d (IC al 95% ^d)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; NT50 = titolo neutralizzante al 50%; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

- a. Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
- b. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
- c. Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (1 mese dopo la dose di richiamo meno 1 mese dopo la dose 2) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Comirnaty nella popolazione pediatrica per la prevenzione di COVID-19 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Tossicità generale

I ratti che avevano ricevuto Comirnaty per via intramuscolare (3 dosi complete destinate all'uomo somministrate una volta a settimana, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo) hanno mostrato edema ed eritema in sede di iniezione, e un incremento dei leucociti (inclusi basofili ed eosinofili) compatibile con una risposta infiammatoria, unitamente a una vacuolizzazione degli epatociti della vena porta, senza evidenza di danno epatico. Tutti gli effetti sono risultati reversibili.

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi di genotossicità o sul potenziale cancerogeno. Si ritiene che i componenti del vaccino (lipidi e mRNA) non presentino alcun potenziale genotossico.

Tossicità della riproduzione

La valutazione della tossicità della riproduzione e dello sviluppo è stata condotta nei ratti nel corso di uno studio combinato di fertilità e tossicità dello sviluppo, durante il quale femmine di ratto hanno ricevuto Comirnaty per via intramuscolare prima dell'accoppiamento e durante la gestazione (4 dosi complete destinate all'uomo, che generavano livelli relativamente più elevati nei ratti a causa delle differenze di peso corporeo, somministrate dal giorno 21 precedente all'accoppiamento fino al giorno 20 della gestazione). Sono state osservate risposte anticorpali neutralizzanti verso SARS-CoV-2 nelle madri animali da prima dell'accoppiamento al termine dello studio al giorno 21 dopo la nascita, così come nei feti e nella prole. Non si sono verificati effetti correlati al vaccino in termini di fertilità nelle femmine, gravidanza, sviluppo embrionale/fetale o sviluppo della prole. Non sono disponibili dati su Comirnaty relativi al trasferimento placentare o all'escrezione nel latte materno del vaccino.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanediil)bis(esano-6,1-diil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)

2-[(polietilenglicole)-2000]-N,N-ditetradecilacetammide (ALC-0159)

1,2-distearoil-sn-glicerolo-3-fosfocolina (DSPC)

Colesterolo

Trometamolo

Trometamolo cloridrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

2 anni se conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Il vaccino sarà fornito congelato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C. Alla ricezione, il vaccino congelato può essere conservato a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C oppure tra 2 °C e 8 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 4 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcino scongelato

Può essere conservato e trasportato per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 2 anni.

- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, la data di scadenza aggiornata deve essere scritta sulla scatola esterna, e il vaccino dovrà essere utilizzato o gettato entro tale data di scadenza aggiornata. La data di scadenza originale deve essere barrata.
- Se il vaccino è fornito a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, dovrà essere conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Verificare che la data di scadenza riportata sulla scatola esterna sia stata aggiornata per rispecchiare la data di scadenza del prodotto refrigerato, e che la data di scadenza originale sia stata barrata.

Prima dell'uso, i flaconcini chiusi possono essere conservati fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C.

Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

- I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino chiuso rimane stabile per un massimo di 10 settimane se conservato a temperature comprese tra -2 °C e 2 °C, durante il periodo di conservazione di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C
- I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino può essere conservato per un massimo di 24 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C; questo intervallo di tempo comprende un massimo di 12 ore dalla prima perforazione.

Queste informazioni servono a fornire una guida per gli operatori sanitari solo in caso di escursione termica temporanea.

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore, in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante la conservazione, ridurre al minimo l'esposizione alla luce ambientale, ed evitare l'esposizione alla luce solare diretta e alla luce ultravioletta.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,3 mL di concentrato per dispersione iniettabile in un flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica arancione con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 10 dosi (vedere paragrafo 6.6).

Confezioni da 10 o 195 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso

Comirnaty deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

- **Verificare** che il flaconcino abbia una **capsula di chiusura in plastica arancione** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile** (bambini di età 5-11 anni).
- Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 4 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere **conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane**, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

Diluizione

- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.
- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con **1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%)**, utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.
- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,3 mL di aria nella siringa del solvente vuota.
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.

- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini **data e ora di scadenza** della dispersione diluita.
- **Dopo la diluizione**, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro **12 ore**.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

Preparazione delle dosi da 0,2 mL

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre 10 dosi da 0,2 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,2 mL di Comirnaty per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.
- Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare **siringhe e/o aghi di precisione** (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri. In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.
- Ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania
Tel: +49 6131 9084-0
Fax: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020
Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

5 dicembre 2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.