

▼ 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 zamrożoną 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 produktu leczniczego Comirnaty, produktu leczniczego Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 lub produktu leczniczego Comirnaty Omicron XBB.1.5 (lub kombinacji), 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 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 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) 1 776 niemowląt (1 178 Comirnaty 3 µg i 598 placebo) było w wieku od 6 do 23 miesięcy. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 29 kwietnia 2022 r. 570 niemowląt w wieku od 6 do 23 miesięcy, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (386 Comirnaty 3 µg i 184 placebo), było obserwowanych przez medianę 1,3 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), 2 750 dzieci (1 835 Comirnaty 3 µg i 915 placebo) było w wieku od 2 do 4 lat. Na podstawie danych z zaślepionego, kontrolowanego placebo okresu obserwacji do dnia odcięcia danych 29 kwietnia 2022 r. 886 dzieci w wieku od 2 do 4 lat, które otrzymały 3-dawkowy cykl szczepienia podstawowego (606 Comirnaty 3 µg i 280 placebo), było obserwowanych przez medianę 1,4 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 401 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 do 9 miesięcy) od zakończenia podstawowego cyklu. Analiza podgrupy badania 3 fazy 2/3 opiera się o dane zebrane do dnia odcięcia danych 22 marca 2022 r. (mediana czasu obserwacji 1,3 miesiąca).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania dawki przypominającej był zbliżony do profilu obserwowanego po otrzymaniu cyklu szczepienia podstawowego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u dzieci w wieku od 5 do 11 lat były: ból w miejscu wstrzyknięcia (>70%), zmęczenie (>40%), ból głowy (>30%), 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 twarzewego ^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>

oraz podać numer serii/Lot, jeśli jest dostępny.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania są dostępne w oparciu o 52 uczestników biorących udział w badaniu klinicznym, którzy w wyniku błędu w rozcieńczeniu otrzymali 58 mikrogramów produktu leczniczego Comirnaty. Osoby, które otrzymały szczepionkę nie zgłaszały zwiększonej reaktogenności ani działań niepożądanych.

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 poprzednim 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) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 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 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 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 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 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 wielośrodkowej, 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 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 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 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 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 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 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

Nieotwarta fiolka

Zamrożona fiolka

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

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.

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.

Rozmrożona fiołka

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 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 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 zamrożoną, 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

05.12.2023

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