01.0 denominazione del medicinale

COMIRNATY XFG 30 MICROGRAMMI/DOSE DISPERSIONE, VACCINO A MRNA ANTI-COVID-19

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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.

02.0 composizione qualitativa e quantitativa

Non diluire prima dell'uso.

Tabella 1. Composizione qualitativa e quantitativa di Comirnaty XFG

Presentazione del medicinale	**Contenitore**	**Dose(i) per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Contenuto per dose**
Comirnaty XFG 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura grigia)	6 dosi da 0,3 mL	Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di mRNA che codifica per XFG, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
Comirnaty XFG 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Siringa preriempita	1 dose da 0,3 mL	
Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcino monodose (capsula di chiusura blu)	1 dose da 0,3 mL	Ogni dose (0,3 mL) contiene 10 microgrammi di mRNA che codifica per XFG, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi, inserito in nanoparticelle lipidiche).
	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura blu)	6 dosi da 0,3 mL	

L'mRNA che codifica per XFG 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 (Omicron XFG).

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

03.0 forma farmaceutica

Dispersione per preparazione iniettabile.

Comirnaty XFG 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile si presenta come una dispersione di colore da bianco a biancastro (pH: 6,9-7,9).

Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile si presenta come una dispersione da limpida a leggermente opalescente (pH: 6,9-7,9).

04.1 indicazioni terapeutiche

Comirnaty XFG dispersione per preparazione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi.

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

04.2 posologia e modo di somministrazione

Posologia

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Comirnaty XFG 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose da 0,3 mL in soggetti di età pari o superiore a 12 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 XFG deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

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

Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose da 0,3 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 XFG deve essere somministrato a distanza di almeno 3 mesi dalla dose di vaccino anti-COVID-19 più recente.

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che non hanno ricevuto un vaccino anti-COVID-19

Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come ciclo primario di 2 dosi. Si raccomanda di somministrare la seconda dose 8 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Se il bambino compie 5 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario, dovrà completare il ciclo primario continuando a ricevere la dose di 10 microgrammi.

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che hanno completato un ciclo primario di vaccinazione anti-COVID-19

Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile viene somministrato per via intramuscolare come singola dose.

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

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni che hanno ricevuto 1 o 2 dosi del ciclo primario di 3 dosi da 3 mcg

È possibile somministrare dosi aggiuntive di Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose per completare il ciclo primario di 3 dosi. La seconda dose può essere somministrata 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda dose (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Soggetti severamente immunocompromessi

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

Intercambiabilità

Il ciclo primario con Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose può essere costituito da qualsiasi vaccino Comirnaty precedente o attuale, senza tuttavia superare il numero totale di dosi previste come ciclo primario. Il ciclo primario deve essere somministrato una sola volta.

L'intercambiabilità di Comirnaty con vaccini anti-COVID-19 di altri produttori non è stata stabilita.

Popolazione pediatrica

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

Anziani

Non è necessario alcun adattamento della dose nei soggetti anziani di età pari o superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty XFG dispersione per preparazione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare (vedere paragrafo 6.6). Non diluire prima dell'uso.

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.

Flaconcini monodose

I flaconcini monodose di Comirnaty XFG contengono 1 dose da 0,3 mL di vaccino:

• aspirare una singola dose da 0,3 mL di Comirnaty XFG;

• gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;

• non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Flaconcini multidose

I flaconcini multidose di Comirnaty XFG contengono 6 dosi da 0,3 mL di vaccino. Per estrarre 6 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 una sesta dose da un singolo flaconcino. Indipendentemente dal tipo di siringa e di ago:

• ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino;

• se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso;

• non mescolare residui di vaccino provenienti da flaconcini diversi.

Siringhe preriempite

• Ogni siringa preriempita monodose di Comirnaty XFG contiene 1 dose da 0,3 mL di vaccino;

• inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

04.3 controindicazioni

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

⚠ 04.4 avvertenze speciali e opportune 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

La sicurezza e l'immunogenicità sono state valutate in un numero limitato di soggetti immunocompromessi, compresi quelli in terapia immunosoppressiva (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'efficacia di Comirnaty XFG 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 XFG potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo la vaccinazione.

⇔ 04.5 interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Comirnaty XFG 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile può essere somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale stagionale.

Nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty XFG può essere somministrato in concomitanza con un vaccino pneumococcico coniugato (*pneumococcal conjugate vaccine*, PCV).

Nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni, Comirnaty XFG può essere somministrato in concomitanza con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per il virus respiratorio sinciziale (*respiratory syncytial virus*, RSV).

Nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni, Comirnaty XFG può essere somministrato in concomitanza con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV e un vaccino antinfluenzale ad alta dose.

Vaccini iniettabili diversi devono essere somministrati in sedi di iniezione diverse.

La somministrazione concomitante di Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile con altri vaccini non è stata studiata.

04.6 gravidanza ed allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Comirnaty XFG in donne in gravidanza non sono ancora disponibili.

Tuttavia, i dati provenienti da studi clinici relativi all'uso di Comirnaty in partecipanti in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Un ampio numero di dati osservazionali relativi a donne in gravidanza vaccinate durante il secondo e il terzo trimestre di gestazione con il vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato 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). Sulla base dei dati disponibili relativi ai vaccini contro altre varianti, Comirnaty XFG può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

I dati relativi all'uso di Comirnaty XFG durante l'allattamento non sono ancora disponibili.

Tuttavia, non si ritiene che il vaccino possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica al vaccino di donne in allattamento è trascurabile. I dati osservazionali relativi a donne in allattamento dopo la somministrazione del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato non hanno mostrato alcun rischio di effetti avversi nei neonati/lattanti. Comirnaty XFG 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).

04.7 effetti sulla capacita' di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Comirnaty XFG 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.

04.8 effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Comirnaty XFG è stata estrapolata dai dati di sicurezza relativi ai vaccini Comirnaty precedenti.

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi - dopo 3 dosi del ciclo primario da 3 mcg

In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 2 176 bambini nella prima infanzia (1 458 trattati con il vaccino Comirnaty 3 mcg inizialmente autorizzato e 718 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 6 e 23 mesi.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini nella prima infanzia di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto qualsiasi dose del ciclo primario sono state irritabilità (> 60%), sonnolenza (> 40%), appetito ridotto (> 30%), dolorabilità in sede di iniezione (> 20%), arrossamento in sede di iniezione e febbre (> 10%).

Bambini di età compresa fra 2 e 4 anni - dopo 3 dosi del ciclo primario da 3 mcg

In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 3 541 bambini (2 368 trattati con Comirnaty 3 mcg e 1 173 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 2 e 4 anni.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto qualsiasi dose del ciclo primario sono state dolore in sede di iniezione e stanchezza (> 40%), arrossamento in sede di iniezione e febbre (> 10%).

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 del vaccino Comirnaty 10 mcg inizialmente autorizzato 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 2 408 bambini di età compresa fra 5 e 11 anni ha ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty 10 mcg almeno 5 mesi (intervallo: 5,3-19,4 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 28 febbraio 2023 (follow-up mediano: 6,4 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 dopo la dose di richiamo sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 30%), cefalea (> 20%), 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 del vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato, 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.

Partecipanti di età pari o superiore a 12 anni - dopo le dosi di richiamo successive

La sicurezza della dose di richiamo di Comirnaty in partecipanti di età pari o superiore a 12 anni è stata estrapolata dai dati di sicurezza ricavati da studi sulla dose di richiamo di Comirnaty in partecipanti di età pari o superiore a 18 anni.

Un sottogruppo di 325 adulti di età compresa fra 18 e ≤ 55 anni, che avevano completato 3 dosi di Comirnaty, ha ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty hanno avuto un follow-up mediano di 1,4 mesi fino alla data limite di raccolta dei dati dell'11 marzo 2022. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate in questi partecipanti sono state dolore in sede di iniezione (> 70%), stanchezza (> 60%), cefalea (> 40%), mialgia e brividi (> 20%) e artralgia (> 10%).

In un sottogruppo dello Studio 4 (fase 3), 305 adulti di età > 55 anni, che avevano completato 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,7 mesi fino alla data limite del 16 maggio 2022. Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty si è dimostrato simile a quello osservato dopo la dose di richiamo (terza dose) di Comirnaty. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età superiore a 55 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%), mialgia e brividi (> 10%).

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).

Comirnaty adattato alla variante Omicron

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi - dopo 2 dosi

In 2 gruppi dello Studio 6 (fase 2/3, gruppi 1 e 2), 604 partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi *naïve* al vaccino anti-COVID-19 hanno ricevuto 2 dosi di Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg. I partecipanti hanno avuto un follow-up mediano di 8,5 mesi.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 6 e meno di 23 mesi sono state appetito ridotto, sonnolenza e irritabilità (> 20%) e dolorabilità in sede di iniezione (> 10%).

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 e 23 mesi - dopo almeno 3 dosi

In 3 gruppi dello Studio 6 (fase 1), 95 partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi hanno ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 da 3 mcg (n = 33), 6 mcg (n = 29) o 10 mcg (n = 33), somministrata a 0, 3 e 11 settimane. I partecipanti hanno avuto un follow-up mediano di 13 mesi dopo la terza dose.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti che avevano ricevuto il ciclo di 3 dosi da 10 mcg sono state irritabilità (> 60%), sonnolenza (> 50%), dolorabilità in sede di iniezione e appetito ridotto (> 30%), arrossamento (> 20%) e tumefazione (> 10%).

Bambini di età compresa fra 2 e 4 anni - dopo una dose singola

In 2 gruppi dello Studio 6 (fase 2/3, gruppi 4 e 5), 688 partecipanti di età compresa fra 2 e 4 anni *naïve* al vaccino anti-COVID-19 hanno ricevuto una dose singola di Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg. I partecipanti hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 2 e 4 anni sono state dolore in sede di iniezione e stanchezza (> 20%) e cefalea (> 10%).

Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni - dopo una dose singola

In un sottogruppo dello Studio 6 (sottostudio E, fase 2/3), 310 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni *naïve* al vaccino anti-COVID-19 hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5. I partecipanti hanno avuto un follow-up mediano di 6,4 mesi.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti sono state dolore in sede di iniezione (> 40%), stanchezza, cefalea e dolore muscolare (> 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 (quarta dose)

In un sottogruppo dello Studio 6 (fase 3), 113 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi) da 2,6 a 8,5 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo

(quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 40%), cefalea (> 20%) e mialgia (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni - dopo una dose di richiamo di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (quarta dose)

In un sottogruppo dello Studio 5 (fase 2/3), 107 partecipanti di età compresa fra 12 e 17 anni, 313 partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni e 306 partecipanti di età pari o superiore a 56 anni che avevano completato 3 dosi di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi) da 5,4 a 16,9 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hanno avuto un follow-up mediano di almeno 1,5 mesi.

Il profilo di sicurezza complessivo della dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 si è dimostrato simile a quello osservato dopo 3 dosi. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti di età pari o superiore a 12 anni sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (> 50%), cefalea (> 40%), mialgia (> 20%), brividi (> 10%) e artralgia (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni - dopo una dose di richiamo di Comirnaty Omicron XBB.1.5 (quarta dose o successiva)

In un sottogruppo dello Studio 13 (fase 2/3), 412 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni che avevano ricevuto almeno 3 dosi di un vaccino a mRNA anti-COVID-19 autorizzato hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose o successiva) di Comirnaty Omicron XBB.1.5 da 2,0 a 24,1 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose o successiva) di Comirnaty XBB.1.5 hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza di Comirnaty Omicron XBB.1.5 si è dimostrato simile al profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty.

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni - dopo una dose singola di Comirnaty Omicron XBB.1.5

In un sottogruppo dello Studio 13 (fase 2/3), 311 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni considerati positivi a SARS-CoV-2 e *naïve* al vaccino anti-COVID-19 al basale hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5. I partecipanti hanno avuto un follow-up mediano di 6,4 mesi.

Il profilo di sicurezza di Comirnaty Omicron XBB.1.5 si è dimostrato simile al profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti sono state dolore in sede di iniezione (> 50%), stanchezza (> 30%), cefalea (> 20%), mialgia, diarrea, artralgia, brividi e tumefazione in sede di iniezione (> 10%).

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni - dopo una dose singola di Comirnaty Omicron JN.1

In un sottogruppo dello Studio 13 (fase 2/3), 216 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty Omicron JN.1 e hanno avuto un follow-up mediano di 6,3

mesi.

Il profilo di sicurezza di Comirnaty Omicron JN.1 si è dimostrato simile al profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti sono state dolore in sede di iniezione (> 60%), stanchezza (>30%), cefalea (>20%), mialgia, brividi e tumefazione in sede di iniezione (>10%).

Soggetti di età pari o superiore a 18 anni - dopo una dose singola di Comirnaty Omicron KP.2

In un sottogruppo dello Studio 13 (fase 2/3), 102 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty Omicron KP.2 e hanno avuto un follow-up mediano di 6,3 mesi.

Il profilo di sicurezza di Comirnaty Omicron KP.2 si è dimostrato simile al profilo di sicurezza complessivo di Comirnaty. Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei partecipanti sono state dolore in sede di iniezione (> 50%), stanchezza (>40%), cefalea e mialgia (>20%).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 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 2. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa con Comirnaty in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

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[b], prurito, orticaria[c], angioedema[c])
	Non nota	Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Appetito ridotto[d]
	Molto comune	Irritabilità[e]
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea; sonnolenza[e]
	Non comune	Capogiro[g]; letargia

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

[a] Nei partecipanti di età pari o superiore a 5 anni è stata segnalata una maggiore frequenza di linfoadenopatia dopo una dose di richiamo (≤ 2,8%) rispetto alle dosi primarie (≤ 0,9%) del vaccino.

[b] L'eruzione cutanea è classificata nella categoria di frequenza 'comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.

[c] Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'raro'.

[d] L'appetito ridotto è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.

[e] Irritabilità, dolorabilità in sede di iniezione e sonnolenza si riferiscono ai soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.

[f] 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.

[g] Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.

[h] Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.

[i] È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.

[j] Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.

[k] L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 11 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni.

[l] La maggior parte dei casi appariva di natura non grave e transitoria.

[m] Il vomito è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nelle donne in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni e nei partecipanti immunocompromessi di età compresa fra 2 e 18 anni.

Popolazioni speciali

Bambini nella prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza - dopo 2 dosi di Comirnaty

Lo studio C4591015 (Studio 9), uno studio di fase 2/3 controllato verso placebo, ha valutato un totale di 346 partecipanti in gravidanza che avevano ricevuto Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). I bambini nella prima infanzia (Comirnaty n = 167 oppure placebo n = 168) sono stati valutati fino a 6 mesi. Non sono state identificate problematiche di sicurezza attribuibili alla vaccinazione delle madri con Comirnaty.

Partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)

Nello studio C4591024 (Studio 10), un totale di 124 partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 2 anni ha ricevuto Comirnaty (vedere paragrafo 5.1).

Sicurezza della somministrazione concomitante del vaccino

Somministrazione concomitante con un vaccino antinfluenzale stagionale

Lo Studio 8, uno studio di fase 3, ha messo a confronto partecipanti di età compresa tra 18 e 64 anni che avevano ricevuto Comirnaty somministrato insieme a un vaccino antinfluenzale stagionale inattivato (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV) quadrivalente, seguito da placebo un mese dopo, e partecipanti che avevano ricevuto un vaccino antinfluenzale inattivato con placebo, seguito da solo Comirnaty un mese dopo (n = da 553 a 564 partecipanti in ciascun gruppo).

Somministrazione concomitante con un vaccino pneumococcico coniugato

Lo Studio 11 (B7471026), uno studio di fase 3, ha messo a confronto partecipanti di età pari o superiore a 65 anni che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty somministrata insieme a un vaccino pneumococcico coniugato 20-valente (*20-valent pneumococcal conjugate vaccine*, 20vPNC) (n = 187) e partecipanti che avevano ricevuto solo Comirnaty (n = 185).

Somministrazione concomitante con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV o con un vaccino a proteina ricombinante non adiuvato per l'RSV e un vaccino antinfluenzale ad alta dose

Lo Studio 12 (C5481001), uno studio di fase 1/2, ha messo a confronto partecipanti di età pari o superiore a 65 anni che avevano ricevuto Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e un vaccino per l'RSV somministrati insieme nello stesso braccio, più un vaccino antinfluenzale quadrivalente (*quadrivalent influenza vaccine*, QIV) ad alta dose (n = 158) oppure placebo (n = 157) nell'altro braccio, e partecipanti che avevano ricevuto i singoli vaccini somministrati con placebo.

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 il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

04.9 sovradosaggio

Vi sono state segnalazioni di dosi maggiori di quelle raccomandate di Comirnaty nel corso degli studi clinici e nell'esperienza post-autorizzativa. In generale, gli eventi avversi segnalati nei casi di sovradosaggio sono risultati simili al profilo noto delle reazioni avverse di Comirnaty.

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

05.1 proprieta' 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

Comirnaty adattato alla variante Omicron

Immunogenicità nei partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi - dopo 2 dosi di Comirnaty Omicron XBB.1.5 nei soggetti naïve al vaccino

Un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6 ha messo a confronto 367 partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto 2 dosi di Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mcg e 234 partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto tre dosi da 3 mcg di Comirnaty Omicron XBB.1.5. Il 64,6% dei partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto 2 dosi di Comirnaty 10 mcg e il 64,5% dei partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto 3 dosi di Comirnaty 3 mcg erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi primarie di *immunobridging* hanno messo a confronto la media geometrica dei titoli anticorpali (utilizzando il GMR) e i tassi di sierorisposta nei partecipanti che hanno ricevuto due dosi da 10 mcg e in quelli che hanno ricevuto tre dosi da 3 mcg. I criteri di *immunobridging* sono risultati soddisfatti sia in termini di GMR che di tassi di sierorisposta (Tabella 3).

Tabella 3. Rapporto della media geometrica e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta - Studio 6, sottostudio (SS) A, fase 2/3, confronto fra i partecipanti nel gruppo 1 (1 mese dopo la somministrazione della dose 2) e i partecipanti nel gruppo 3 (1 mese dopo la somministrazione della dose 3) - popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Studio 6, SS A, gruppo 1 6-23 mesi Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		Studio 6, SS A, gruppo 3 6-23 mesi Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg		Studio 6, SS A 6-23 mesi Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / 3 mcg
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titolo)[a]	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[d] (IC al 95%[d])**

Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT)	367	8 831,8 (7 785,3; 10 018,9)	234	6 026,8 (5 192,4; 6 995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[e]	
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%	**Nf**	**n[g] (%) (IC al 95%[h])**	**Nf**	**n[g] (%) (IC al 95%[h])**	**Differenza%[i]**	**(IC al 95%[j])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[k]

Abbreviazioni: 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.

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 x LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

[a] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (sottovariante XBB.1.5 di Omicron).

[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 x LLOQ.

[d] Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio (gruppo 1 - gruppo 3) e gli IC corrispondenti sulla base di un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti al basale trasformati logaritmicamente, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino come covariate.

[e] La non inferiorità basata sul GMR si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.

[f] N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questi valori rappresentano i denominatori per i calcoli delle percentuali.

[g] n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.

[h] IC al 95% a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

[i] Differenza aggiustata fra le percentuali basata sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificata per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espressa in percentuale (gruppo 1 - gruppo 3). Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto di tutti i partecipanti.

[j] IC al 95% a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espresso in percentuale.

[k] La non inferiorità basata sulla differenza nei tassi di sierorisposta si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.

Immunogenicità nei partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi - dopo 3 dosi di Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 nei soggetti naïve al vaccino

In un'analisi dello Studio 6 (fase 1), 57 partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi nella popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità hanno ricevuto un ciclo di 3 dosi di Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 da 3 mcg (n = 20), 6 mcg (n = 19) o 10 mcg (n = 18), somministrate a 0, 3 e 11 settimane. È stato condotto un confronto descrittivo fra i dati di immunogenicità contro il ceppo di riferimento e contro Omicron BA.4/BA.5 provenienti da questi gruppi dopo il ciclo iniziale di 3 dosi e quelli di un gruppo di confronto storico, nel quale partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni avevano ricevuto 3 dosi di Comirnaty Original 3 mcg monovalente secondo uno schema simile.

Tra i partecipanti nella popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità, i valori di GMT osservati contro Omicron BA.4/BA.5 e contro il ceppo di riferimento sono risultati generalmente simili per tutti i dosaggi, 3 mcg, 6 mcg e 10 mcg, 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 e 1 mese dopo la somministrazione della dose 3. I partecipanti hanno dimostrato tassi di sierorisposta elevati (≥ 92,9% rispettivamente contro Omicron BA.4/BA.5 e contro i ceppi di riferimento) in tutti i gruppi, 3 mcg, 6 mcg o 10 mcg. I tassi di sierorisposta aumentavano all'aumentare del livello di dose, e i tassi più elevati sono stati osservati nei gruppi 6 mcg e 10 mcg.

Immunogenicità nei partecipanti di età compresa fra 2 e 4 anni - dopo una dose singola di Comirnaty Omicron XBB.1.5 nei soggetti naïve al vaccino

Un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6 ha messo a confronto 470 partecipanti di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto una dose singola da 10 mcg di Comirnaty Omicron XBB.1.5 e 234 partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi, senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2, che avevano ricevuto tre dosi da 3 mcg di Comirnaty Omicron XBB.1.5. Il 93,4% dei partecipanti di età compresa fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto una dose singola da 10 mcg di Comirnaty e il 64,5% dei partecipanti di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto tre dosi da 3 mcg di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi primarie di *immunobridging* hanno messo a confronto la media geometrica dei titoli anticorpali (utilizzando il GMR) e i tassi di sierorisposta nei partecipanti di età compresa fra 2 e 4 anni che hanno ricevuto una dose singola da 10 mcg e in quelli di età compresa fra 6 e 23 mesi senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 che hanno ricevuto tre dosi da 3 mcg. Il criterio di *immunobridging* è risultato soddisfatto in termini di GMR, ma il criterio statistico basato sul tasso di sierorisposta (SRR) è risultato marginalmente non soddisfatto: il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è < -10% (-11,92) (Tabella 4).

Tabella 4. Rapporto della media geometrica e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta - Studio 6, sottostudio (SS) A, fase 2/3, confronto fra i partecipanti nel gruppo 4 (1

mese dopo la somministrazione della dose 1) e i partecipanti nel gruppo 3 (1 mese dopo la somministrazione della dose 3) - popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Studio 6, SS A, gruppo 4 2-4 anni Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		Studio 6, SS A, gruppo 3 6-23 mesi Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg		Studio 6, SS A 2-4 anni Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / 6 mesi-2 anni Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mcg	
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titolo)[a]	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[d] (IC al 95%[d])**	
Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT)	470	6 620,0 (5 802,8; 7 552,3)	53	5 895,4 (4 671,2; 7 440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[e]	
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%	**Nf**	**n[g] (%) (IC al 95%[h])**	**Nf**	**n[g] (%) (IC al 95%[h])**	**Differenza%i**	**(IC al 95%[j])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)[k]

Abbreviazioni: 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.

Nota: l'assenza di evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 per i partecipanti nel gruppo 3 era definita come esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1 e alla visita effettuata un mese dopo la somministrazione della dose 3; NAAT [tampone nasale] negativo alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3, a ogni visita non programmata fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 3, e anamnesi negativa per COVID-19.

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 x LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

[a] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (sottovariante XBB.1.5 di Omicron).

[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 x 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 (gruppo 4: 2-4 anni - gruppo 3: 6-23 mesi) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

[e] La non inferiorità basata sul GMR si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code è > 0,67 e la stima puntuale del GMR è ≥ 0,8.

[f] N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questi valori rappresentano i denominatori per i calcoli delle percentuali.

[g] n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.

[h] IC al 95% a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

[i] Differenza di proporzioni espressa in percentuale (gruppo 4: 2-4 anni - gruppo 3: 6-23 mesi).

[j] IC al 95% a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresso in percentuale.

[k] La non inferiorità basata sulla differenza nei tassi di sierorisposta si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.

Immunogenicità nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni - dopo una dose singola di Comirnaty Omicron XBB.1.5

Un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, ha messo a confronto 302 partecipanti *naïve* al vaccino anti-COVID-19 di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto una dose singola da 10 mcg di Comirnaty XBB.1.5 e partecipanti precedentemente esposti al vaccino anti-COVID-19 di età compresa fra 12 e 82 anni che avevano ricevuto una dose singola da 30 mcg di Comirnaty XBB.1.5 in un sottogruppo dello Studio 13, sottostudio A. Il 98,9% dei partecipanti *naïve* al vaccino anti-COVID-19 di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano ricevuto una dose singola da 10 mcg di Comirnaty e il 99,3% dei partecipanti precedentemente esposti al vaccino anti-COVID-19 di età compresa fra 12 e 82 anni che avevano ricevuto una dose singola da 30 mcg di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

Le analisi primarie di *immunobridging* hanno messo a confronto la media geometrica dei titoli anticorpali (utilizzando il GMR) e i tassi di sierorisposta (definita come un aumento di almeno 4 volte rispetto al basale) nei partecipanti *naïve* al vaccino di età compresa fra 5 e 11 anni e in quelli precedentemente esposti al vaccino anti-COVID-19 di età pari o superiore a 12 anni. I criteri di *immunobridging* sono risultati soddisfatti sia in termini di GMR che di tassi di sierorisposta (Tabella 5).

Tabella 5. Rapporto della media geometrica e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta - Confronto fra i partecipanti dello Studio 6, sottostudio (SS) E, e i partecipanti dello Studio 13, sottostudio (SS) A 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio - popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Studio 6, SS E 5-11 anni Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg		Studio 13, SS A ≥ 12 anni Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mcg		Studio 6, SS E 5-11 anni Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mcg / Studio 13, SS A ≥12 anni Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mcg	
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titolo)[a]	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[d] (IC al 95%[d])**	
Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT)	285	5 930,5 (5 283,8; 6 656,4)	302	4 006,4 (3 438,3; 4 668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[e]	
Tasso di sierorisposta per il titolo neutralizzante al 50%	**Nf**	**n[g] (%) (IC al 95%[h])**	**Nf**	**n[g] (%) (IC al 95%[h])**	**Differenza%i**	**(IC al 95%[j])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[k]

Abbreviazioni: 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.

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale. Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato ≥ 4 x LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

[a] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (sottovariante XBB.1.5 di Omicron).

[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 x LLOQ.

[d] Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio (Studio 6: 5-11 anni - Studio 13: ≥ 12 anni) e gli IC corrispondenti sulla base di un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti al basale trasformati logaritmicamente, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino come covariate.

[e] L'*immunobridging* 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 ≥ 0,8.

[f] N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questi valori rappresentano i denominatori per i calcoli delle percentuali.

[g] n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.

[h] IC al 95% a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

[i] Differenza aggiustata fra le percentuali basata sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificata per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espressa in percentuale (Studio 6: 5-11 anni - Studio 13: ≥ 12 anni). Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.

[j] IC al 95% a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana), espresso in percentuale.

[k] L'*immunobridging* è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza aggiustata fra le percentuali di partecipanti con sierorisposta 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 (quarta dose) di Comirnaty e Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

In un'analisi su un sottogruppo dello Studio 6, 103 partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che avevano precedentemente ricevuto un ciclo primario a 2 dosi e una dose di richiamo di Comirnaty hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. I risultati includono i dati di immunogenicità provenienti da un sottogruppo di confronto di partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni dello Studio 3 che hanno ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Il 57,3% dei pazienti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una quarta dose di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 e il 58,4% dei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni che hanno ricevuto una terza dose di Comirnaty erano positivi a SARS-CoV-2 al basale.

La risposta immunitaria 1 mese dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli neutralizzanti specifici per Omicron BA.4/BA.5 generalmente simili ai titoli osservati nel gruppo di confronto che ha ricevuto 3 dosi di Comirnaty. Inoltre, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ha innescato titoli specifici per il ceppo di riferimento simili ai titoli misurati nel gruppo di confronto.

I risultati di immunogenicità del vaccino dopo una dose di richiamo nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni sono presentati nella Tabella 6.

Tabella 6. Studio 6 - Rapporto della media geometrica e media geometrica dei titoli anticorpali - partecipanti con e senza evidenza di infezione - 5-11 anni di età - popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2	Punto temporale di campionamento[a]	Gruppo del vaccino (come da assegnazione/randomizzazione)

		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/B A.5) 10 mcg Dose 4 e 1 mese dopo la dose 4		Studio 3 Comirnaty 10 mcg Dose 3 e 1 mese dopo la dose 3		Studio 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4 /BA.5)/Comirnaty 10 mcg
		nb	GMT[c] (IC al 95%[c])	nb	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMR[d] (IC al 95%[d])
Omicron BA.4 -5 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 mese	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Ceppo di riferimento - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 mese	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; LLOQ = limite inferiore di quantificazione; LS = minimo quadrato; anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; 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 x LLOQ.

[d] Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie LS per il saggio e gli IC corrispondenti sulla base dei risultati del saggio

trasformati logaritmicamente utilizzando un modello di regressione lineare con titoli neutralizzanti, stato di infezione post-basale e gruppo del vaccino trasformati logaritmicamente come covariate.

[e] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (ceppo originale [USA-WA1/2020, isolato a gennaio 2020] e sottovariante BA.4/BA.5 di Omicron B.1.1.529).

Immunogenicità nei soggetti naïve al vaccino di età pari o superiore a 12 anni - dopo una dose singola di Comirnaty Omicron XBB.1.5

Un'analisi su un sottogruppo dello Studio 13 ha messo a confronto 302 partecipanti *naïve* al vaccino di età pari o superiore a 12 anni che erano considerati positivi a SARS-CoV-2 al basale e che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty Omicron XBB.1.5 e partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty Omicron XBB.1.5 dopo almeno 3 dosi di un vaccino a mRNA anti-COVID-19. La popolazione *naïve* al vaccino valutabile ai fini dell'immunogenicità aveva un'età mediana di 36,0 anni ed era composta per il 62,6% da soggetti bianchi e per il 50,7% da soggetti ispanici/latini. La popolazione precedentemente esposta al vaccino valutabile ai fini dell'immunogenicità (n = 296) aveva un'età mediana di 55 anni ed era composta per il 79,4% da soggetti bianchi e per il 18,6% da soggetti ispanici/latini.

I titoli degli anticorpi neutralizzanti diretti contro Omicron XBB.1.5 sono aumentati dal basale a 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio, e sono risultati superiori nei partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty Omicron XBB.1.5 come dose singola rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty Omicron XBB.1.5 dopo almeno 3 dosi di un vaccino a mRNA anti-COVID-19. È stata raggiunta la non inferiorità in termini di rapporto della media geometrica (GMR) dei titoli neutralizzanti anti-Omicron XBB.1.5 e in termini di differenza nella sierorisposta al ceppo XBB.1.5 nei partecipanti *naïve* al vaccino rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty Omicron XBB.1.5 dopo almeno 3 dosi di un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (Tabella 7).

Tabella 7. Rapporto della media geometrica e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta - soggetti *naïve* al vaccino e sottogruppo di soggetti precedentemente esposti al vaccino dello Studio 13 - popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Gruppo di vaccino (secondo assegnazione)				Confronto tra grup
		Naïve al vaccino Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg		Precedentemente esposti al vaccino Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg		*Naïve* al vaccino Comirnaty Omicro XBB.1.5 30 mcg / Precedentemente esposti al vaccino Comirnaty Omicro XBB.1.5 30 mcg
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (titolo)[e]	**Punto temporale di campionamento[a]**	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**GMR[d] (IC al 95%[d])**

Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT)	1 mese	299	4 373,4 (3 757,1; 5 090,9)	296	2 915,7 (2 462,4; 3 452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[f]	
	Punto temporale di campionamento[a]	**Ng**	**n[h] (%) (IC al 95%[i])**	**Ng**	**n[h] (%) (IC al 95%[i])**	**Differenza%j**	**(IC 95**
Tasso di sierorisposta (%) per il titolo neutralizzante al 50%	1 mese	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,3 13,

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 sia al punto temporale prima della vaccinazione che 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 x LLOQ.

[d] Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code corrispondenti è stato effettuato elevando a potenza la differenza delle medie dei minimi quadrati e gli IC corrispondenti sulla base di un modello di regressione lineare con risultati del saggio al basale (scala logaritmica), età e gruppo di vaccino come covariate.

[e] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (sottovariante XBB.1.5 di Omicron).

[f] La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per il GMR è > 0,67.

[g] N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.

[h] n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.

[i] IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

[j] Differenza di proporzioni espressa in percentuale.

[k] IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per categoria dei titoli neutralizzanti al basale (< mediana, ≥ mediana) e per fascia di età (< mediana, ≥ mediana). Il valore mediano dei titoli neutralizzanti al basale e dell'età è stato calcolato sui dati aggregati in 2 gruppi di confronto.

[l] La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza tra le percentuali di partecipanti con sierorisposta è > -10%.

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni - dopo una dose singola di Comirnaty Omicron JN.1

Un'analisi su un sottogruppo dello Studio 13 ha messo a confronto 212 partecipanti di età pari o superiore a 12 anni che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty Omicron JN.1 e 200 partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty Omicron XBB.1.5 dopo aver ricevuto almeno 3 dosi di un vaccino a mRNA anti-COVID-19. La popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità che ha ricevuto Comirnaty Omicron JN.1 aveva un'età mediana di 54,5 anni ed era composta per il 69,3% da soggetti bianchi e per il 23,1% da soggetti ispanici/latini, l'87,3% dei soggetti era positivo a SARS-CoV-2 al basale, e l'89,2% aveva ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

I titoli degli anticorpi neutralizzanti e i tassi di sierorisposta contro Omicron JN.1 o Omicron XBB.1.5 nei partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty Omicron JN.1 o Comirnaty Omicron XBB.1.5 sono presentati nella Tabella 8.

Tabella 8. Medie geometriche dei titoli anticorpali e percentuali di partecipanti che hanno raggiunto una sierorisposta - Comirnaty JN.1 o Comirnaty XBB.1.5 - partecipanti di età pari o superiore a 12 anni - popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Comirnaty Omicron JN.1 30 mcg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mcg	
Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT)	**Punto temporale di campionamento[a]**	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - Omicron JN.1 - NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 mese	212	2 203,3 (1 855,7; 2 616,0)	199	1 133,8 (950,7; 1 352,2)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - Omicron XBB.1.5 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 mese	212	2 364,4 (1 917,4; 2 915,6)	200	2 848,1 (2 341,9; 3 463,8)

Tasso di sierorisposta per il titolo neutralizzante al 50%	Punto temporale di campionamento[a]	Nf	n[g] (%) (IC al 95%[h])	Nb	n[g] (%) (IC al 95%[h])
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - Omicron JN.1 - NT50 (titolo)[d]	1 mese	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - Omicron XBB.1.5 - NT50 (titolo)[e]	1 mese	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

Abbreviazioni: 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 x LLOQ.

[d] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (sottovariante JN.1 di Omicron).

[e] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (sottovariante XBB.1.5 di Omicron).

[f] N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.

[g] n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.

[h] IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

Immunogenicità nei soggetti di età pari o superiore a 12 anni - dopo una dose singola di Comirnaty Omicron KP.2

Un'analisi su un sottogruppo dello Studio 13 ha messo a confronto 100 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty Omicron KP.2 e 194 partecipanti che hanno ricevuto 1 dose di Comirnaty Omicron JN.1. La popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità che ha ricevuto Comirnaty Omicron KP.2 aveva un'età mediana di 55,0 anni ed era composta per il 75,0% da soggetti bianchi e per il 15,0% da soggetti ispanici/latini, il 91,0% dei soggetti era positivo a SARS-CoV-2 al basale, e il 90,0% aveva ricevuto un vaccino anti-COVID-19 in precedenza.

I titoli degli anticorpi neutralizzanti e i tassi di sierorisposta contro Omicron KP.2 e Omicron JN.1 nei partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty Omicron KP.2 o Comirnaty Omicron JN.1 sono

presentati nella Tabella 9.

Tabella 9. Medie geometriche dei titoli anticorpali e percentuali di partecipanti che hanno raggiunto una sierorisposta - Comirnaty KP.2 o Comirnaty JN.1 - partecipanti di età pari o superiore a 18 anni - popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

		Comirnaty Omicron KP.2 30 mcg		Comirnaty Omicron JN.1 30 mcg	
Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT)	**Punto temporale di campionamento[a]**	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**	**nb**	**GMT[c] (IC al 95%[c])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - Omicron KP.2 - NT50 (titolo)[d]	Prima della vaccinazione	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 mese	100	2 256,5 (1 660,2; 3 067,0)	194	873,3 (706,1; 1 080,2)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - Omicron JN.1 - NT50 (titolo)[e]	Prima della vaccinazione	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 mese	100	4 319,5 (3 280,7; 5 687,2)	194	2 088,6 (1 743,9; 2 501,5)
Tasso di sierorisposta per il titolo neutralizzante al 50%	**Punto temporale di campionamento[a]**	**Nf**	**n[g] (%) (IC al 95%[h])**	**Nb**	**n[g] (%) (IC al 95%[h])**
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - Omicron KP.2 - NT50 (titolo)[d]	1 mese	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - Omicron JN.1 - NT50 (titolo)[e]	1 mese	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

Abbreviazioni: 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 x LLOQ.

[d] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (sottovariante KP.2 di Omicron).

[e] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata con una piattaforma di saggio a 384 pozzetti validata (sottovariante JN.1 di Omicron).

[f] N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al punto temporale prima della vaccinazione che in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento. Questo valore rappresenta il denominatore per il calcolo delle percentuali.

[g] n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.

[h] IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

Vaccino Comirnaty inizialmente autorizzato

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 del vaccino a mRNA anti-COVID-19 inizialmente autorizzato 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 comorbilità 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 10.

Tabella 10. 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	162	95,0 (90,0; 97,9)
	2,214 (17 411)	2,222 (17 511)	
16-64 anni	7	143	95,1 (89,6; 98,1)
	1,706 (13 549)	1,710 (13 618)	
≥ 65 anni	1	19	94,7 (66,7; 99,9)
	0,508 (3 848)	0,511 (3 880)	
65-74 anni	1	14	92,9 (53,1; 99,8)
	0,406 (3 074)	0,406 (3 095)	
≥ 75 anni	0	5	100,0 (-13,1; 100,0)
	0,102 (774)	0,106 (785)	

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 comorbilità 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 11.

Tabella 11. 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	850	91,3 (89,0; 93,2)
	6,247 (20 712)	6,003 (20 713)	
16-64 anni	70	710	90,6 (87,9; 92,7)
	4,859 (15 519)	4,654 (15 515)	
≥ 65 anni	7	124	94,5 (88,3; 97,8)
	1,233 (4 192)	1,202 (4 226)	
65-74 anni	6	98	94,1 (86,6; 97,9)
	0,994 (3 350)	0,966 (3 379)	
≥ 75 anni	1	26	96,2 (76,9; 99,9)
	0,239 (842)	0,237 (847)	

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 comorbilità 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 12), 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 12. 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	30	96,7 (80,3; 99,9)
	8,439[e] (22 505)	8,288[e] (22 435)	
7 giorni dopo la dose 2[f]	1	21	95,3 (70,9; 99,9)
	6,522[g] (21 649)	6,404[g] (21 730)	

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 ≤ 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 1 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 1/2/3 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 13. 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 13. 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]	**Placebo N[a]=663 Casi n1[b] Durata della**	**% di efficacia del vaccino**

	Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	sorveglianza[c] (n2[d])	(IC al 95%)
Bambini di età compresa fra 5 e 11 anni	3	16	90,7 (67,7; 98,3)
	0,322 (1 273)	0,159 (637)	

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 circolante prevalente. 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 sierorisposta, 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-1 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 sierorisposta 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 14.

Tabella 14. 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		5-11 anni/ 16-25 anni	
		10 mcg/dose 5-11 anni N[a]=264	30 mcg/dose 16-25 anni N[a] = 253		
	Punto temporale[b]	GMT[c] (IC al 95%[c])	GMT[c] (IC al 95[c])	GMR[d] (IC al 95[d])	Obiettivo di *immunobridging* 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[j])**	**Obiettivo di *immunobridging* raggiunto (S/N)**
Tasso di sierorisposta (%) 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 sierorisposta 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 sierorisposta un risultato ≥ 4 x LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

[a] 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 sierorisposta.

[b] Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.

[c] 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 x LLOQ.

[d] 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).

[e] 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 ≥ 0,8.

[f] 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%.

Efficacia relativa del vaccino nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni - dopo la dose di richiamo

Un'analisi ad interim di efficacia dello Studio 4, uno studio controllato verso placebo sulla dose di richiamo condotto in circa 10 000 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni arruolati dallo Studio 2 ha valutato i casi confermati di COVID-19 raccolti da un minimo di 7 giorni dopo la vaccinazione di richiamo alla data limite di raccolta dei dati del 5 ottobre 2021, corrispondente ad un follow-up mediano di 2,5 mesi dopo il richiamo. La dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 13 mesi (mediana 11 mesi) dopo la seconda dose. L'efficacia vaccinale della dose di richiamo di Comirnaty dopo la somministrazione del ciclo primario è stata valutata rispetto al gruppo del richiamo placebo, che aveva ricevuto solo la serie primaria.

Le informazioni sull'efficacia relativa del vaccino per i partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 sono presentate nella Tabella 15. L'efficacia relativa del vaccino nei partecipanti con o senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 è stata del 94,6% (intervallo di confidenza al 95% compreso fra 88,5 e 97,9%), simile a quella osservata nei partecipanti senza evidenza di infezione pregressa. I casi primari di COVID-19 osservati a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo sono stati 7 nel gruppo Comirnaty e 124 nel gruppo placebo.

Tabella 15. Efficacia del vaccino - Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo - partecipanti di età pari o superiore a 16 anni senza evidenza di infezione - popolazione valutabile ai fini dell'efficacia

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose di richiamo in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N[a] = 4 695 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 4 671 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia relativa del vaccino[e] (IC al 95%[f])**
Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo	6	123	95,3 (89,5; 98,3)
	0,823 (4 659)	0,792 (4 614)	

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 sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo) 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] alla Visita 1), e con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo.

[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 vaccinazione di richiamo fino alla fine del periodo di sorveglianza.

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

[e] Efficacia relativa del vaccino del gruppo del richiamo con Comirnaty rispetto al gruppo placebo (senza richiamo).

[f] L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia relativa del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.

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 16.

Tabella 16. 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]		
Saggio	**1 mese dopo la dose di richiamo (n[b]=67) GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose 2 (n[b]=96) GMT[c] (IC al 95%[c])**	**1 mese dopo la dose di richiamo/ 1 mese dopo la dose 2 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 x 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).

Efficacia e immunogenicità di un ciclo primario di 3 dosi da 3 mcg nella prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni

L'analisi di efficacia dello Studio 3 è stata condotta su tutta la popolazione combinata di soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni, sulla base dei casi confermati tra gli 873 soggetti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e i 381 soggetti nel gruppo trattato con placebo (rapporto di randomizzazione di 2:1) che avevano ricevuto tutte e tre le dosi dell'intervento in studio durante il periodo di follow-up in cieco quando la variante Omicron di SARS-CoV-2 (BA.2) era la variante dominante in circolazione (data limite di raccolta dei dati: 17 giugno 2022).

I risultati sull'efficacia del vaccino in seguito alla terza dose nei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni sono riportati nella Tabella 17.

Tabella 17. Efficacia del vaccino - prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 - periodo di follow-up in cieco - soggetti senza evidenza di infezione entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 - fase 2/3 - età compresa fra 6 mesi e 4 anni - popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (3 dosi)

Prima insorgenza di COVID-19 a partire dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3 in soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2*			
Sottogruppo	**Vaccino a mRNA anti-COVID-19 3 mcg/dose N[a]=873 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**Placebo N[a]=381 Casi n1[b] Durata della sorveglianza[c] (n2[d])**	**% di efficacia del vaccino (IC al 95%[e])**
6 mesi-4 anni[e]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 anni-4 anni	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 mesi-23 mesi	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; SARS-CoV-2 = coronavirus-2 da sindrome respiratoria acuta severa.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1, alla visita effettuata un mese dopo la somministrazione della dose 2 (se disponibile) e alla visita per la somministrazione della dose 3 (se disponibile), SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3), con NAAT (tampone nasale) negativo a ogni visita non programmata entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 3, e con anamnesi negativa per COVID-19.

[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 3 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.

L'efficacia del vaccino nei soggetti con o senza infezione pregressa da SARS-CoV-2 è risultata simile a quella riscontrata nei soggetti senza infezione pregressa da SARS-CoV-2.

Tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni, 12 casi (8 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 4 nel gruppo trattato con placebo) hanno raggiunto i criteri di COVID-19 severa (descritti nel protocollo, in base alla definizione della FDA, e modificati per la popolazione pediatrica). Tra i partecipanti di età compresa fra 6 mesi e 23 mesi, 3 casi (2 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19 e 1 nel gruppo trattato con placebo) hanno raggiunto i criteri di COVID-19 severa.

Le analisi di immunogenicità sono state condotte sul sottogruppo di *immunobridging*, composto da 82 soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi arruolati dallo Studio 3 e da 143 soggetti di età compresa fra 2 e 4 anni arruolati dallo Studio 3 senza evidenza di infezione fino a 1 mese dopo la somministrazione della terza dose, alla data limite di raccolta dei dati del 29 aprile 2022.

I titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) di un sottogruppo di immunogenicità composto da partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 3 di età compresa fra 6 e 23 mesi e fra 2 e 4 anni, a distanza di 1 mese dal completamento del ciclo primario di 3 dosi, sono stati messi a confronto con quelli di un sottogruppo di partecipanti alla fase 2/3 dello Studio 2, selezionati in modo casuale, di età compresa fra 16 e 25 anni, a 1 mese di distanza dal completamento del ciclo primario di 2 dosi, tramite saggio di microneutralizzazione del ceppo di riferimento (USA_WA1/2020).

Le analisi primarie di *immunobridging* hanno messo a confronto la media geometrica dei titoli anticorpali (utilizzando il rapporto della media geometrica [GMR]) e i tassi di sierorisposta (definita come un aumento di almeno 4 volte dei valori di NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto a prima della somministrazione della dose 1) nella popolazione valutabile ai fini

dell'immunogenicità di soggetti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 per i soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi e fra 2 e 4 anni, e fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 per i soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni. I criteri prespecificati di *immunobridging* sono risultati soddisfatti sia in termini di GMR che di differenza nei tassi di sierorisposta per entrambe le fasce di età (Tabella 18).

Tabella 18. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale - sottogruppo di *immunobridging* - soggetti di età compresa fra 6 mesi e 4 anni (Studio 3) 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 e soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni (Studio 2) 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 - senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 - popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

GMT (NT50) per SARS-CoV-2 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[e]							
Età	**Na**	**GMT[b] (IC al 95%[b]) (1 mese dopo la dose 3)**	**Età**	**Na**	**GMT[b] (IC al 95%[b]) (1 mese dopo la dose 2)**	**Età**	**GMRc,d (IC al 95%)**
2-4 anni	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16-25 anni	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2-4 anni/16-25 anni	1,30 (1,13; 1,50)
6-23 mesi	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16-25 anni	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6-23 mesi/16-25 anni	1,19 (1,00; 1,42)
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorisposta 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[e]							
Età	**Na**	**n[f] (%) (IC al 95%[g]) (1 mese dopo la dose 3)**	**Età**	**Na**	**n[f] (%) (IC al 95%[g]) (1 mese dopo la dose 2)**	**Età**	**Differenza nelle% dei tassi di sierorisposta[h] (IC al 95%[i])[j]**
2-4 anni	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16-25 anni	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2-4 anni/16-25 anni	1,2 (1,5; 4,2)
6-23 mesi	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16-25 anni	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6-23 mesi/16-25 anni	1,2 (3,4; 4,2)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; 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 [(fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3)] di infezione pregressa da SARS-CoV-2 [(ossia esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione della dose 1, della dose 3 (Studio 3) e alla visita effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3), SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tampone nasale] alle visite per la somministrazione della dose 1, della dose 2 e della dose 3 (Studio 3), e con NAAT [tampone nasale] negativo a ogni visita non programmata fino alla raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 (Studio 2) o 1 mese dopo la somministrazione della dose 3 (Studio 3)] e con anamnesi negativa per COVID-19.

Nota: la sierorisposta 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 sierorisposta un risultato ≥ 4 x LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

[a] N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento per i valori di GMT, e numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato sia al basale che in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento per i tassi di sierorisposta.

[b] 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 x LLOQ.

[c] Il calcolo dei GMR e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica dei titoli (fascia di età più giovane meno fascia di età compresa fra 16 e 25 anni) e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

[d] Per ognuna delle fasce di età più giovani (2-4 anni, 6-23 mesi), l'*immunobridging* basato sul GMR è considerato raggiunto 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 ≥ 0,8.

[e] 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.

[f] n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento.

[g] IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

[h] Differenza di proporzioni espressa in percentuale (fascia di età più giovane meno fascia di età compresa fra 16 e 25 anni).

[i] IC a 2 code basato sul metodo di Miettinen e Nurminen per la differenza di proporzioni, espresse in percentuale.

[j] Per ognuna delle fasce di età più giovani (2-4 anni, 6-23 mesi), l'*immunobridging* basato sulla sierorisposta è considerato raggiunto se il limite inferiore dell'IC al 95% a 2 code per la differenza fra le proporzioni è superiore a -10,0%, a condizione che i criteri di *immunobridging* basati sul GMR siano soddisfatti.

Immunogenicità della dose di richiamo successiva alla vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato

L'efficacia della dose di richiamo con Comirnaty (30 mcg) nei soggetti che hanno completato la vaccinazione primaria con un altro vaccino anti-COVID-19 autorizzato (dose di richiamo eterologa) si evince dai dati sull'immunogenicità di uno studio clinico indipendente in aperto di fase 1/2 (NCT04889209) condotto dai *National Institutes of Health* (NIH) negli Stati Uniti. In tale studio, soggetti adulti (fascia di età da 19 a 80 anni) che avevano completato la vaccinazione primaria con 2 dosi di Moderna 100 mcg (N = 51, età media 54±17), una singola dose di Janssen (N = 53, età media 48±14) o 2 dosi di Comirnaty 30 mcg (N = 50, età media 50±18) almeno 12 settimane prima dell'arruolamento e senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2, hanno ricevuto una dose di richiamo con Comirnaty (30 mcg). Il richiamo con Comirnaty ha indotto un aumento del rapporto GMR dei titoli neutralizzanti di 36, 12 e 20 volte dopo la somministrazione primaria rispettivamente delle dosi di Janssen, Moderna e Comirnaty.

Il richiamo eterologo con Comirnaty è stato inoltre valutato nello studio CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), una sperimentazione multicentrica, randomizzata, controllata, di fase 2 sulla terza dose di richiamo del vaccino anti-COVID-19, nella quale sono stati randomizzati 107 partecipanti adulti (età mediana 71 anni, intervallo interquartile da 54 a 77 anni) almeno 70 giorni dopo aver ricevuto 2 dosi di vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca. Dopo il ciclo primario con il vaccino anti-COVID-19 AstraZeneca, la variazione del rapporto GMR del titolo anticorpale neutralizzante NT50 contro lo pseudovirus (wild-type) è aumentata di 21,6 volte con la dose di richiamo eterologa con Comirnaty (n = 95).

Immunogenicità nelle partecipanti in gravidanza e nei bambini nella prima infanzia nati da partecipanti in gravidanza - dopo 2 dosi di Comirnaty

Lo Studio 9 è stato uno studio multinazionale, controllato verso placebo, in cieco per l'osservatore, di fase 2/3 che ha arruolato partecipanti in gravidanza di età pari o superiore a 18 anni a ricevere 2 dosi di Comirnaty (n = 173) oppure placebo (n = 173). Le partecipanti in gravidanza hanno ricevuto la prima dose di Comirnaty a 24-34 settimane di gestazione, e la maggior parte di esse (90,2%) ha ricevuto la seconda dose da 19 a 23 giorni dopo la prima dose.

È stata condotta un'analisi descrittiva di immunogenicità nelle partecipanti che hanno ricevuto Comirnaty nello Studio 9 rispetto a un sottogruppo di confronto composto da partecipanti non in gravidanza dello Studio 2, volta a valutare il rapporto dei valori di GMT (GMR) degli anticorpi neutralizzanti 1 mese dopo la dose 2. La popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità che aveva ricevuto Comirnaty nel gruppo di partecipanti in gravidanza dello Studio 9 (n = 111) e nel gruppo di partecipanti non in gravidanza dello Studio 2 (n = 114) aveva un'età mediana di 30 anni (intervallo: 18 - 44 anni) ed era composta rispettivamente per il 37,8% e per il 3,5% da partecipanti positive a SARS-CoV-2 al basale.

Tra le partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la dose 2, i valori di GMT degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 al 50% osservati 1 mese dopo la dose 2 sono risultati inferiori nelle partecipanti in gravidanza (Studio 9) quando confrontati con le partecipanti non in gravidanza (Studio 2) (il rapporto dei valori di GMT [GMR] era pari a 0,67; IC al 95%: 0,50-0,90).

Tra le partecipanti sia con che senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la dose 2, i valori di GMT aggiustati secondo il modello 1 mese dopo la dose 2 sono risultati simili nelle partecipanti in gravidanza quando confrontati con le partecipanti non in gravidanza (il rapporto dei valori di GMT [GMR] aggiustato secondo il modello era pari a 0,95; IC al 95%: 0,69-1,30). I valori di GMT e GMR aggiustati in base al modello sono stati calcolati utilizzando un modello di regressione con aggiustamento per età e titoli neutralizzanti al basale.

Immunogenicità nei partecipanti immunocompromessi (adulti e bambini)

Lo Studio 10 è uno studio in aperto di fase 2b (n = 124) che ha arruolato partecipanti immunocompromessi di età compresa tra 2 e < 18 anni che erano in terapia immunomodulante, o erano stati sottoposti a trapianto di organo solido (nei 3 mesi precedenti) ed erano in terapia immunosoppressiva, o erano stati sottoposti a trapianto di midollo osseo o cellule staminali almeno 6 mesi prima dell'arruolamento, e partecipanti immunocompromessi di età pari o superiore a 18 anni in trattamento per carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) o leucemia linfocitica cronica (CLL), o in emodialisi per nefropatia secondaria o terminale, o in terapia immunomodulante per malattia infiammatoria autoimmune. I partecipanti hanno ricevuto 4 dosi di Comirnaty adatte all'età (3 mcg, 10 mcg oppure 30 mcg): le prime 2 dosi a distanza di 21 giorni, la terza dose 28 giorni dopo la seconda dose, seguita da una quarta dose da 3 a 6 mesi dopo la dose 3.

L'analisi dei dati sull'immunogenicità 1 mese dopo la dose 3 (26 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 56 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 11 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) e 1 mese dopo la dose 4 (16 partecipanti di età compresa tra 2 e < 5 anni, 31 partecipanti di età compresa tra 5 e < 12 anni, 6 partecipanti di età compresa tra 12 e < 18 anni, e 4 partecipanti di età ≥ 18 anni) nella popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità senza evidenza di infezione pregressa hanno dimostrato una risposta immunitaria indotta dal vaccino. I valori di GMT osservati sono risultati sostanzialmente più elevati 1 mese dopo la dose 3, sono aumentati ulteriormente 1 mese dopo la dose 4, e si sono mantenuti elevati 6 mesi dopo la dose 4 rispetto ai livelli osservati prima della somministrazione del vaccino in studio in tutte le fasce di età e in tutti i sottogruppi di patologia.

Popolazione pediatrica

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

05.2 proprieta' farmacocinetiche

Non pertinente.

05.3 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.

06.1 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-glicero-3-fosfocolina (DSPC),

Colesterolo,

Trometamolo,

Trometamolo cloridrato,

Saccarosio,

Acqua per preparazioni iniettabili.

06.2 incompatibilita'

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

06.3 periodo di validita'

Flaconcini chiusi

Il periodo di validità e le condizioni di conservazione sono differenti per i flaconcini congelati e i flaconcini solo refrigerati:

• I flaconcini congelati riportano la stampa "Scad. a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C".

• I flaconcini solo refrigerati riportano la stampa "Scad. a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C".

Confermare il periodo di validità e le condizioni di conservazione applicabili.

Flaconcini congelati

Flaconcini monodose e multidose

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.

Quando conservati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C il periodo di validità è 18 mesi. Durante il periodo di validità di 18 mesi, dopo lo scongelamento, i flaconcini (precedentemente congelati) possono essere conservati per un massimo di 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Procedura di scongelamento

• Flaconcini monodose

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

• Flaconcini multidose

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 10 flaconcini multidose di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 6 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcini (precedentemente congelati), dopo lo scongelamento

Possono essere conservati e trasportati per 10 settimane a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 18 mesi.

• Al momento di trasferire il vaccino 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. La data di scadenza riportata sulla scatola esterna deve essere stata aggiornata per rispecchiare la data di scadenza del prodotto refrigerato e la data di scadenza originale deve essere 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 dei flaconcini precedentemente congelati 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.

Flaconcini solo refrigerati

Flaconcini multidose

Il vaccino sarà fornito e conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato). Quando conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C il periodo di validità è 12 mesi.

Flaconcini aperti

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. Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di apertura escluda ogni 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.

Siringhe preriempite in vetro

Il vaccino sarà fornito e conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C (solo refrigerato). Quando conservate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C il periodo di validità è 12 mesi.

Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

06.4 speciali precauzioni per la conservazione

Flaconcini congelati

Conservare i flaconcini monodose congelati e i flaconcini multidose congelati in congelatore a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Flaconcini solo refrigerati e siringhe preriempite in vetro solo refrigerate

Conservare i flaconcini solo refrigerati e le siringhe preriempite in vetro solo refrigerate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. NON CONGELARE.

Flaconcini e siringhe preriempite

Conservare il vaccino 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 prima apertura vedere paragrafo 6.3.

06.5 natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Tabella 19. Natura e contenuto del contenitore di Comirnaty XFG

Presentazione del medicinale	**Contenuto**	**Contenitore**	**Dose(i) per contenitore (vedere paragrafi 4.2 e 6.6)**	**Confezioni**
Comirnaty XFG 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Fornito in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica grigia con sigillo in alluminio.	Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura grigia)	6 dosi da 0,3 mL	10 flaconcini
Comirnaty XFG 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	Fornito in una siringa preriempita monodose con tappo a stantuffo (gomma bromobutilica sintetica) e cappuccio protettivo (gomma bromobutilica sintetica), senza ago.	Siringa in vetro di tipo I	1 dose da 0,3 mL	1 siringa preriempita o 10 siringhe preriempite
Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Fornito in un flaconcino trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica blu con sigillo in alluminio.	Flaconcino monodose (capsula di chiusura blu)	1 dose da 0,3 mL	10 flaconcini
		Flaconcino multidose (2,25 mL) (capsula di chiusura blu)	6 dosi da 0,3 mL	10 flaconcini

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

06.6 istruzioni per l'uso e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione prima dell'uso

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

Istruzioni valide per i flaconcini monodose e multidose

• **Verificare** che il flaconcino abbia:

- una **capsula di chiusura in plastica grigia** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty XFG 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (adulti e adolescenti ≥ 12 anni), oppure

- una **capsula di chiusura in plastica blu** e che il **nome** del prodotto sia **Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile** (bambini di età 6 mesi-11 anni).

• Se il flaconcino riporta un nome diverso sull'etichetta, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.

Flaconcini congelati

• 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. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.

- Flaconcini monodose: possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini monodose.

- Flaconcini multidose: possono essere necessarie 6 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini multidose.

• 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.

Flaconcini solo refrigerati

• I flaconcini chiusi sono conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).

• Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C e può essere maneggiato in condizioni di luce ambientale.

Preparazione delle dosi da 0,3 mL

• Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.

• Prima della miscelazione, la dispersione può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

• Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come:

- **capsula di chiusura grigia:** una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili;

- **capsula di chiusura blu:** una dispersione da limpida a leggermente opalescente, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.

• Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito:

- Flaconcini monodose:

• Aspirare una singola dose da 0,3 mL di vaccino.

• Gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.

- Flaconcini multidose:

• I flaconcini multidose contengono 6 dosi da 0,3 mL ciascuna.

• Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.

• Aspirare 0,3 mL di Comirnaty XFG.

• Per estrarre 6 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 una sesta dose da un singolo flaconcino.

• Ogni dose deve contenere 0,3 mL di vaccino.

• Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,3 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.

• Annotare adeguatamente data e ora di scadenza sul flaconcino multidose. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Istruzioni valide per le siringhe preriempite in vetro

• Prima dell'uso, le siringhe preriempite possono essere conservate fino a 12 ore a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C, e possono essere maneggiate in condizioni di luce ambientale.

• Rimuovere il cappuccio protettivo ruotandolo lentamente in senso antiorario. Non agitare.

Inserire un ago adatto all'iniezione intramuscolare, e somministrare l'intero volume.

Smaltimento

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

07.0 titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BioNTech Manufacturing GmbH

An der Goldgrube 12

55131 Mainz

Germania

08.0 numero di autorizzazione all'immissione in commercio

Tabella 20. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Comirnaty XFG

Presentazione del medicinale	Contenitore	Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Comirnaty XFG 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcini multidose (congelati)	EU/1/20/1528/052
	Flaconcini multidose (solo refrigerati)	EU/1/20/1528/053
Comirnaty XFG 30 microgrammi/dose dispersione iniettabile in siringa preriempita	1 siringa preriempita in vetro	EU/1/20/1528/054
	10 siringhe preriempite in vetro	EU/1/20/1528/055
Comirnaty XFG 10 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile	Flaconcini monodose	EU/1/20/1528/056
	Flaconcini multidose	EU/1/20/1528/057

053212015

053212027

053212039

053212041

053212054

053212066

09.0 data della prima autorizzazione o del rinnovo dell'autorizzazione

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020

Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10.0 data di revisione del testo

28 luglio 2026