

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino (0,45 mL) contiene 6 dosi da 0,3 mL dopo la diluizione, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di tozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, in soggetti di età pari o superiore a 12 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ciclo primario di vaccinazione

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Comirnaty viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni

È possibile somministrare una terza dose del ciclo primario almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Intercambiabilità

L'intercambiabilità di Comirnaty con altri vaccini anti-COVID-19 approvati per completare il ciclo primario non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto la prima dose di Comirnaty devono continuare a ricevere Comirnaty per completare il ciclo primario.

Le dosi di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile dopo diluizione (fornito in un flaconcino munito di capsula di chiusura viola) e Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile (fornita in un flaconcino munito di capsula di chiusura grigia) sono considerate intercambiabili.

Dose di richiamo

La dose di richiamo di Comirnaty è di 0,3 mL somministrati per via intramuscolare.

È possibile somministrare una dose di richiamo a soggetti di età pari o superiore a 12 anni. Deve trascorrere un intervallo di almeno 3 mesi fra la somministrazione di Comirnaty e l'ultima dose precedente di un vaccino anti-COVID-19.

Popolazione pediatrica

È disponibile una formulazione pediatrica per i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

È disponibile una formulazione pediatrica per i soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età). Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

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

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

Dopo la diluizione, i flaconcini di Comirnaty contengono 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.

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

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

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

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale (vedere paragrafo 4.8).

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

adatto alla vaccinazione, perché possa valutarli. È importante che vengano adottate precauzioni per evitare lesioni da svenimento.

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Soggetti immunocompromessi

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

La raccomandazione di considerare una terza dose in soggetti severamente immunocompromessi si basa su un'evidenza sierologica limitata ricavata da una serie di casi in letteratura sulla gestione clinica di pazienti con immunocompromissione iatrogena in seguito a trapianto di organo solido (vedere paragrafo 4.2).

Durata della protezione

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

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

Eccipienti

Questo vaccino contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè è essenzialmente 'senza potassio'.

Questo vaccino contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty, 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 al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

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 di Comirnaty. La valutazione della sicurezza dello Studio 2 è tuttora in corso.

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 ipertensione ($>20\%$).

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

La sicurezza della dose di richiamo di Comirnaty in soggetti 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 soggetti di età pari o superiore a 16 anni.

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 originale 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.

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

La sicurezza della dose di richiamo di Comirnaty in soggetti 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 soggetti 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) (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza:

- molto comune ($\geq 1/10$),
- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
- raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
- molto raro ($< 1/10\ 000$),
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Molto raro ($< 1/10\ 000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia ^a			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto			
Disturbi psichiatrici			Insomnia			

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

- È stata osservata una frequenza maggiore di linfadenopatia (2,8% vs 0,4%) nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo nello Studio 4 rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
- Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
- La maggior parte dei casi appariva di natura non severa e transitoria.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite e pericardite

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

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

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

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

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

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

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più 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 2.

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

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

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- 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.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- 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 3.

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

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

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- 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.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- 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.
- Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

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

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

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

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

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

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

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

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

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

- segni clinici a riposo indicativi di una severa malattia sistemica (frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, saturazione di ossigeno $\leq 93\%$ in aria ambiente e a livello del mare, o un rapporto fra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e frazione inspirata di ossigeno < 300 mmHg);
- insufficienza respiratoria [definita come necessità di ricorrere a ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)];
- evidenza di shock (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg, pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg o che richieda l'uso di farmaci vasopressori);
- disfunzione renale, epatica o neurologica acuta significativa;
- ricovero in terapia intensiva;
- decesso.

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

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

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

d. L'efficacia è stata valutata nell'intera popolazione di sicurezza disponibile dopo la dose 1 (popolazione intention-to-treat modificata), che comprendeva tutti i partecipanti randomizzati che avevano ricevuto almeno 1 dose dell'intervento in studio.

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

f. L'efficacia è stata valutata nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia (7 giorni), che comprendeva tutti i partecipanti eleggibili randomizzati all'interno della finestra temporale predefinita che hanno ricevuto integralmente la(e) dose(i) dell'intervento in studio e non presentano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.

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

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

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

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

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

Nello Studio 2 è stata condotta un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 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.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo

L'efficacia di una dose di richiamo di Comirnaty si basava sulla misurazione dei titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) (USA_WA1/2020) nello Studio 2. In questo studio, la dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 8 mesi (mediana 7 mesi) dopo la seconda dose. Nello Studio 2, le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario in soggetti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 entro 1 mese dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo hanno dimostrato la non inferiorità sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorisposta. La sierorisposta in un partecipante era definita come il raggiungimento di un aumento ≥ 4 volte del valore di NT50 rispetto al basale (prima del ciclo primario). Queste analisi sono riassunte nella Tabella 5.

Tabella 5. Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – confronto in termini di GMT e tasso di sierorispota fra 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo e 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario – partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la dose di richiamo* – popolazione sottoposta a somministrazione della dose di richiamo, valutabile ai fini dell'immunogenicità[±]

	N	1 mese dopo la dose di richiamo (IC al 95%)	1 mese dopo il ciclo primario (IC al 95%)	1 mese dopo la dose di richiamo - 1 mese dopo il ciclo primario (IC al 97,5%)	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	S ^d
Tasso di sierorispota (%) per il titolo neutralizzante al 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100.0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	S ⁱ

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; IC = intervallo di confidenza; 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; S/N = sì/no.

[†] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2 mNeonGreen. 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.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro 1 mese dopo la somministrazione di una dose di richiamo di Comirnaty) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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 dopo la somministrazione della dose di richiamo.

[±] Tutti i partecipanti eleggibili che avevano ricevuto 2 dosi di Comirnaty come da randomizzazione iniziale, con somministrazione della seconda dose all'interno della finestra temporale predefinita (entro 19-42 giorni dopo la dose 1), che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty, che in seguito alla dose di richiamo avevano almeno 1 risultato valido e confermato di un test di immunogenicità condotto tramite prelievo di sangue all'interno di una finestra temporale adeguata (entro 28-42 giorni dopo la dose di richiamo), e che non presentavano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.

a. n = numero di partecipanti con risultati del saggio validi e confermati in corrispondenza di entrambi i punti temporali di campionamento all'interno della finestra temporale specificata.

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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.

c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 97,5% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).

d. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per il GMR è $>0,67$ e la stima puntuale del GMR è $\geq 0,80$.

e. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato al basale, 1 mese dopo la seconda dose e 1 mese dopo la dose di richiamo all'interno della finestra temporale specificata. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali.

f. Numero di partecipanti con sierorispota per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

g. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale (1 mese dopo la dose di richiamo/1 mese dopo la dose 2).

h. IC a 2 code di Wald corretto per la differenza fra le percentuali, espresso come valore percentuale.

- i. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per la differenza percentuale è >-10%.

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 6. 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 6. 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 delle 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 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- 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.
- 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 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 nei partecipanti di età >55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)

In un'analisi ad interim su un sottogruppo dello Studio 4 (Sottostudio E), 305 soggetti di età >55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 7.

Immunogenicità nei partecipanti di età compresa fra 18 e ≤55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)

Nel Sottostudio D [un sottogruppo dello Studio 2 (fase 3) e dello Studio 4 (fase 3)], 325 soggetti di età compresa fra 18 e ≤55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7. Riassunto dei dati di immunogenicità ricavati dai partecipanti al Sottostudio D (coorte 2, gruppo completo allargato) e al Sottostudio E (coorte allargata, sottogruppo di immunogenicità) dello Studio C4591031 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty 30 mcg – partecipanti senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo – popolazione valutabile ai fini dell’immunogenicità

	Punto temporale di somministrazione/campionamento ^a	Sottostudio D (età compresa fra 18 e ≤55 anni) Comirnaty 30 mcg		Sottostudio E (età >55 anni) Comirnaty 30 mcg	
		N ^b	GMT (IC al 95% ^d)	N ^b	GMT (IC al 95% ^d)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mese	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1/1 mese	227	12009,9 (10744,3; 13424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Tasso di sierorisposta 1 mese dopo la dose 4		N ^c	n ^e (%) (IC al 95% ^f)	N ^c	n ^e (%) (IC al 95% ^f)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/1 mese	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/1 mese	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; IC = intervallo di confidenza; 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: il tempo mediano trascorso tra la terza dose e la quarta dose di Comirnaty 30 mcg è di 4,0 mesi per la coorte 2 del Sottostudio D e di 6,3 mesi per la coorte allargata del Sottostudio E.

Nota: gruppo completo allargato (*Full Expanded Set*) del Sottostudio D = coorte 2 escluso il gruppo sentinella; sottogruppo di immunogenicità del Sottostudio E = un campione casuale di 230 partecipanti in ciascun gruppo di vaccino, selezionato dalla coorte allargata.

Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e alla visita effettuata 1 mese dopo la vaccinazione, e con NAAT [tampone nasale] negativo alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e a ogni visita non programmata prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) e con anamnesi negativa per COVID-19.

Nota: la sierorispota è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione del vaccino in studio). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorispota un risultato $\geq 4 \times$ LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

- Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
- N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
- 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.
- Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a $0,5 \times$ LLOQ.
- n = numero di partecipanti con sierorispota per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
- IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

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

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

Colesterolo

Potassio cloruro

Potassio diidrogeno fosfato

Sodio cloruro

Fosfato disodico diidrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

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

Durante il periodo di validità di 2 anni, i flaconcini chiusi possono essere conservati e trasportati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C per un unico periodo di tempo della durata massima di 2 settimane, e possono essere nuovamente riportati a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C.

Se conservate congelate a una temperatura compresa tra -90 °C e -60 °C, le confezioni da 195 flaconcini di vaccino possono essere scongelate a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per 3 ore, oppure è possibile scongelare i singoli flaconcini a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per 30 minuti.

Flaconcino scongelato

1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C durante il periodo di validità di 2 anni.

Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 48 ore.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 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 dopo l'estrazione dal congelatore

I dati sulla stabilità indicano che il flaconcino chiuso rimane stabile per un massimo di:

- 24 ore se conservato a temperature comprese tra -3 °C e 2 °C
- 4 ore in totale se conservato a temperature comprese tra 8 °C e 30 °C; questo intervallo di tempo comprende anche le 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C indicate sopra.

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

Trasferimenti di flaconcini congelati conservati a temperatura ultra-bassa (<-60 °C)

- Una volta estratti dal congelatore a temperatura ultra-bassa (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 5 minuti.
- Una volta estratti dal congelatore a temperatura ultra-bassa (<-60 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 3 minuti.
- Dopo essere stati nuovamente trasferiti in congelatore in seguito all'esposizione a temperature non superiori a 25 °C, i vassoi di flaconcini devono rimanere in congelatore per almeno 2 ore prima che sia possibile estrarli nuovamente.

Trasferimenti di flaconcini congelati conservati a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C

- Una volta estratti dal congelatore (a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio chiuso contenenti 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 3 minuti.
- Una volta estratti dal congelatore (a una temperatura compresa tra -25 °C e -15 °C), i vassoi di flaconcini a coperchio aperto o i vassoi di flaconcini contenenti meno di 195 flaconcini possono rimanere a temperature non superiori a 25 °C per un massimo di 1 minuto.

Quando un flaconcino viene rimosso dal vassoio, deve essere scongelato per l'uso.

Medicinale diluito

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

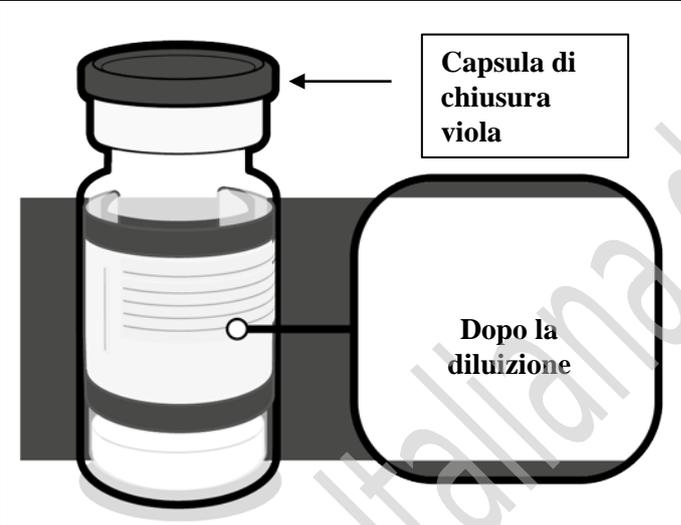
0,45 mL di concentrato in un flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica viola con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 6 dosi (vedere paragrafo 6.6).

Confezione da 195 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

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

VERIFICA DEL FLACONCINO DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)	
	<ul style="list-style-type: none">• Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica viola.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi)/dose concentrato per dispersione iniettabile.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica marrone, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

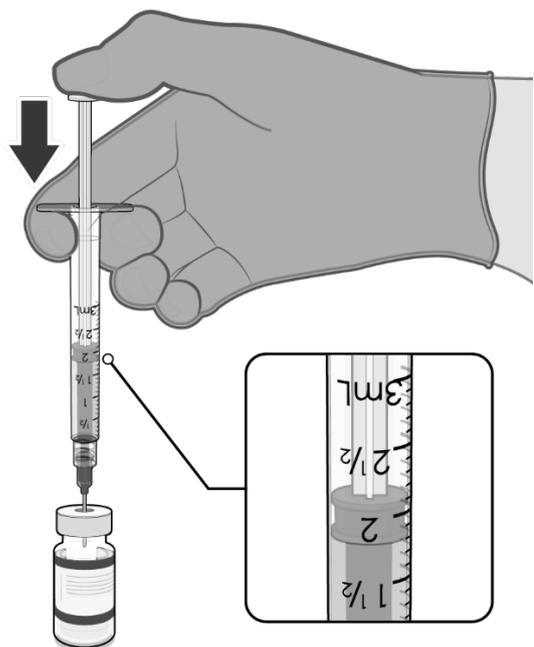
**SCONGELAMENTO PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



**Non più di 2 ore a
temperatura
ambiente (fino a
30 °C).**

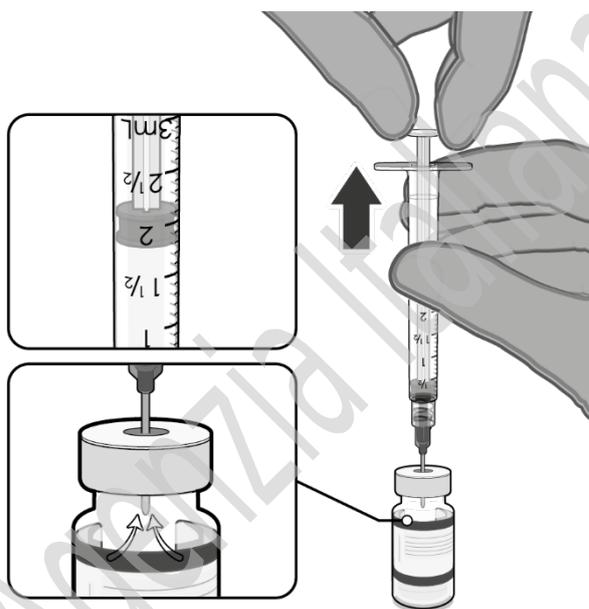
- Il flaconcino multidose viene conservato in congelatore e deve essere scongelato prima della diluizione. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 3 ore per scongelare una confezione da 195 flaconcini. In alternativa, è possibile scongelare i flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C per l'uso immediato.
- Il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.). Durante il periodo di validità di 1 mese a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, è consentito il trasporto per un massimo di 48 ore.
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente. Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 2 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.
- Capovolgere delicatamente il flaconcino per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorphe opache, di colore da bianco a biancastro.

DILUIZIONE DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)



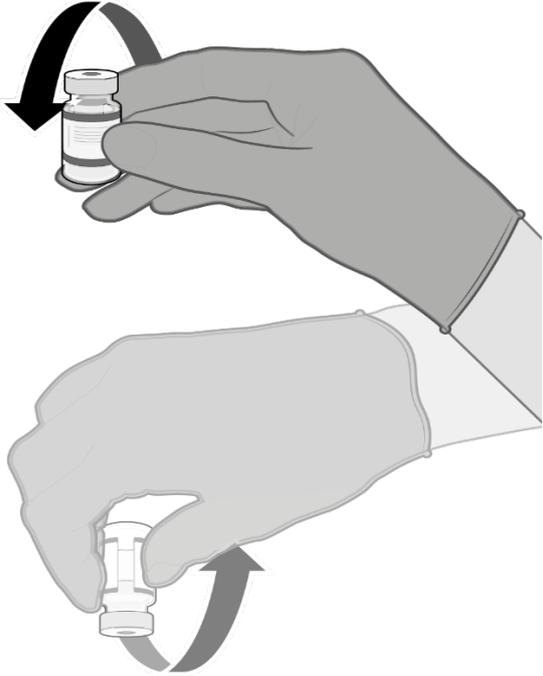
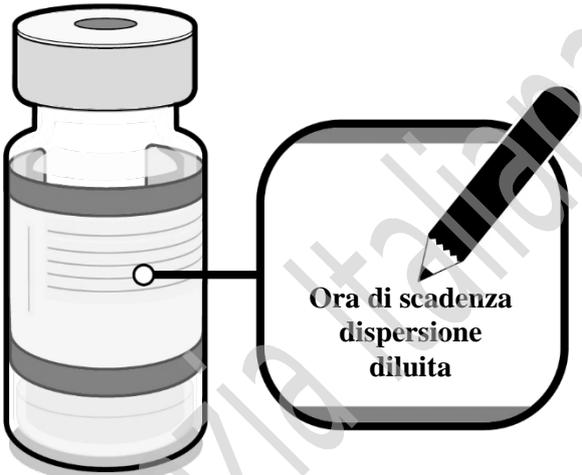
1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%).

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,8 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.

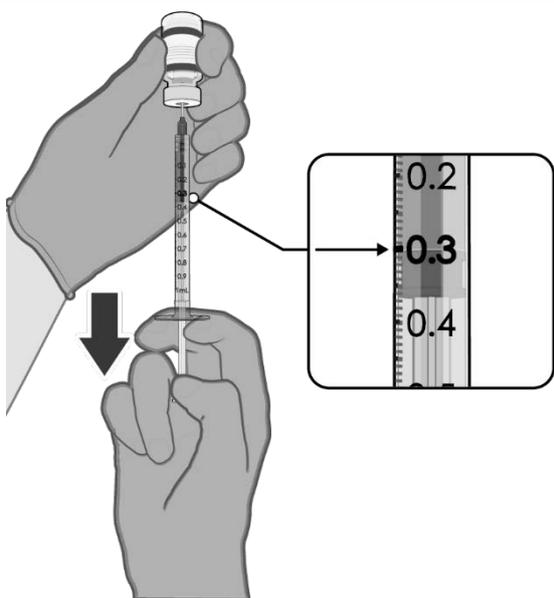


Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,8 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino.

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,8 mL di aria nella siringa del solvente vuota.

 <p>Delicatamente per 10 volte</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare. • Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.
 <p>Ora di scadenza dispersione diluita</p> <p>Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita. Utilizzare entro 6 ore dalla diluizione.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (6 ore dalla diluizione). • Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 6 ore, comprensive dell'eventuale tempo di trasporto. • Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥12 ANNI)**



0,3 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,25 mL, dai quali è possibile estrarre 6 dosi da 0,3 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,3 mL di Comirnaty.

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.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 6 ore dalla diluizione.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/20/1528/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020

Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Flaconcino monodose o multidose con capsula di chiusura grigia. Non diluire prima dell'uso.

Ogni flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,3 mL, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni flaconcino multidose (2,25 mL) contiene 6 dosi da 0,3 mL, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,3 mL) contiene 30 microgrammi di tozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 30 microgrammi/dose 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 12 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ciclo primario di vaccinazione

Soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Comirnaty viene somministrato per via intramuscolare come ciclo primario di 2 dosi (da 0,3 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni

È possibile somministrare una terza dose del ciclo primario almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Intercambiabilità

L'intercambiabilità di Comirnaty con altri vaccini anti-COVID-19 approvati per completare il ciclo primario non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto la prima dose di Comirnaty devono continuare a ricevere Comirnaty per completare il ciclo primario.

Le dosi di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile dopo diluizione (fornito in un flaconcino munito di capsula di chiusura viola) e Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile (fornita in un flaconcino munito di capsula di chiusura grigia) sono considerate intercambiabili.

Dose di richiamo

La dose di richiamo di Comirnaty è di 0,3 mL somministrati per via intramuscolare.

È possibile somministrare una dose di richiamo a soggetti di età pari o superiore a 12 anni. Deve trascorrere un intervallo di almeno 3 mesi fra la somministrazione di Comirnaty e l'ultima dose precedente di un vaccino anti-COVID-19.

Popolazione pediatrica

È disponibile una formulazione pediatrica per i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

È disponibile una formulazione pediatrica per i soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età). Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

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

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei soggetti anziani di età ≥ 65 anni.

Modo di somministrazione

Comirnaty 30 microgrammi/dose 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 contengono 1 dose da 0,3 mL di vaccino:

- aspirare una singola dose da 0,3 mL di Comirnaty;
- 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 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.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

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

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

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Reazioni correlate all'ansia

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

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Soggetti immunocompromessi

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

La raccomandazione di considerare una terza dose in soggetti severamente immunocompromessi si basa su un'evidenza sierologica limitata ricavata da una serie di casi in letteratura sulla gestione clinica di pazienti con immunocompromissione iatrogena in seguito a trapianto di organo solido (vedere paragrafo 4.2).

Durata della protezione

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Nello Studio 2, un totale di 22 026 partecipanti di età pari o superiore a 16 anni ha ricevuto almeno 1 dose di Comirnaty, 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%), ipertensione 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 al SARS-CoV-2 al basale, si è dimostrato simile a quello osservato nella popolazione generale.

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 di Comirnaty. La valutazione della sicurezza dello Studio 2 è tuttora in corso.

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 ipertensione ($>20\%$).

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

La sicurezza della dose di richiamo di Comirnaty in soggetti 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 soggetti di età pari o superiore a 16 anni.

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 originale 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.

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

La sicurezza della dose di richiamo di Comirnaty in soggetti 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 soggetti 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) (vedere paragrafo 5.1).

Tabella delle reazioni avverse derivanti dagli studi clinici e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza:

- molto comune ($\geq 1/10$),
- comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
- non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
- raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
- molto raro ($< 1/10\ 000$),
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 12 anni

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Molto raro ($< 1/10\ 000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia ^a			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto			
Disturbi psichiatrici			Insomnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Capogiro ^d , Letargia	Paralisi facciale periferica acuta ^c		Parestesia ^d , ipoestesia ^d
Patologie cardiache					Miocardite ^d , pericardite ^d	

Patologie gastrointestinali	Diarrea ^d	Nausea, vomito ^d				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, sudorazioni notturne			Eritema multiforme ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto ^e			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella						Flusso mestruale abbondante ^h
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia ^f , tumefazione in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione	Astenia, malessere, prurito in sede di iniezione			Tumefazione estesa dell'arto vaccinato ^d , gonfiore del viso ^g

- È stata osservata una frequenza maggiore di linfadenopatia (2,8% vs 0,4%) nei partecipanti che hanno ricevuto una dose di richiamo nello Studio 4 rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
- Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
- La maggior parte dei casi appariva di natura non severa e transitoria.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite e pericardite

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

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

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

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la

somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

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

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

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

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

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

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

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- 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.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- L'intervallo di confidenza (IC) a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza. IC non aggiustato per molteplicità.

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

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

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

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

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

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

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.

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

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

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

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nello Studio 2 è stata condotta un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 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 $>0,67$.

Immunogenicità nei partecipanti di età pari o superiore a 18 anni – dopo la dose di richiamo

L'efficacia di una dose di richiamo di Comirnaty si basava sulla misurazione dei titoli degli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2 al 50% (NT50) (USA_WA1/2020) nello Studio 2. In questo studio, la dose di richiamo è stata somministrata da 5 a 8 mesi (mediana 7 mesi) dopo la seconda dose. Nello Studio 2, le analisi dei valori di NT50 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo rispetto a 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario in soggetti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 entro 1 mese dopo la somministrazione della vaccinazione di richiamo hanno dimostrato la non inferiorità sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sierorispota. La sierorispota in un partecipante era definita come il raggiungimento di un aumento ≥ 4 volte del valore di NT50 rispetto al basale (prima del ciclo primario). Queste analisi sono riassunte nella Tabella 5.

Tabella 5. Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – confronto in termini di GMT e tasso di sierorispota fra 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo e 1 mese dopo la somministrazione del ciclo primario – partecipanti di età compresa fra 18 e 55 anni senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la dose di richiamo* – popolazione sottoposta a somministrazione della dose di richiamo, valutabile ai fini dell'immunogenicità[±]

	n	1 mese dopo la dose di richiamo (IC al 95%)	1 mese dopo il ciclo primario (IC al 95%)	1 mese dopo la dose di richiamo - 1 mese dopo il ciclo primario (IC al 97,5%)	Obiettivo di non inferiorità raggiunto (S/N)
Media geometrica del titolo neutralizzante al 50% (GMT^b)	212 ^a	2466,0 ^b (2202,6; 2760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	S ^d
Tasso di sierorispota (%) per il titolo neutralizzante al 50%[†]	200 ^e	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	190 ^f 95,0% (91,0%; 97,6%)	4,5% ^g (1,0%; 7,9% ^h)	S ⁱ

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMR = rapporto della media geometrica; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; IC = intervallo di confidenza; 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; S/N = sì/no.

[†] La determinazione del valore del NT50 per SARS-CoV-2 è stata effettuata tramite saggio di microneutralizzazione virale SARS-CoV-2 mNeonGreen. 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.

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro 1 mese dopo la somministrazione di una dose di richiamo di Comirnaty) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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 dopo la somministrazione della dose di richiamo.

[±] Tutti i partecipanti eleggibili che avevano ricevuto 2 dosi di Comirnaty come da randomizzazione iniziale, con somministrazione della seconda dose all'interno della finestra temporale predefinita (entro 19-42 giorni dopo la dose 1), che avevano ricevuto una dose di richiamo di Comirnaty, che in seguito alla dose di richiamo avevano almeno 1 risultato valido e confermato di un test di immunogenicità

condotto tramite prelievo di sangue all'interno di una finestra temporale adeguata (entro 28-42 giorni dopo la dose di richiamo), e che non presentavano altre deviazioni importanti rispetto al protocollo, secondo quanto stabilito dal medico.

- a. n = numero di partecipanti con risultati del saggio validi e confermati in corrispondenza di entrambi i punti temporali di campionamento all'interno della finestra temporale specificata.
 - 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
 - c. Il calcolo dei GMR e degli IC al 97,5% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la differenza media logaritmica del saggio e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student).
 - d. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per il GMR è $>0,67$ e la stima puntuale del GMR è $\geq 0,80$.
 - e. n = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato al basale, 1 mese dopo la seconda dose e 1 mese dopo la dose di richiamo all'interno della finestra temporale specificata. Questi valori rappresentano i denominatori per il calcolo delle percentuali.
 - f. Numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di somministrazione/campionamento. IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.
 - g. Differenza fra le percentuali, espressa come valore percentuale (1 mese dopo la dose di richiamo/1 mese dopo la dose 2).
 - h. IC a 2 code di Wald corretto per la differenza fra le percentuali, espresso come valore percentuale.
 - i. La non inferiorità si considera dichiarata se il limite inferiore dell'IC al 97,5% a 2 code per la differenza percentuale è $>-10\%$.
-

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 6. 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 6. 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 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

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

* Nell’analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione della vaccinazione di richiamo) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell’endpoint.
- 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.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l’endpoint.
- Efficacia relativa del vaccino del gruppo del richiamo con Comirnaty rispetto al gruppo placebo (senza richiamo).
- 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 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 nei partecipanti di età >55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)

In un'analisi ad interim su un sottogruppo dello Studio 4 (Sottostudio E), 305 soggetti di età >55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 5 a 12 mesi dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 7.

Immunogenicità nei partecipanti di età compresa fra 18 e ≤55 anni – dopo una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg)

Nel Sottostudio D [un sottogruppo dello Studio 2 (fase 3) e dello Studio 4 (fase 3)], 325 soggetti di età compresa fra 18 e ≤55 anni, che avevano completato una serie di 3 dosi di Comirnaty, hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty (30 mcg) da 90 a 180 giorni dopo la somministrazione della terza dose. I dati relativi al sottogruppo di immunogenicità sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7. Riassunto dei dati di immunogenicità ricavati dai partecipanti al Sottostudio D (coorte 2, gruppo completo allargato) e al Sottostudio E (coorte allargata, sottogruppo di immunogenicità) dello Studio C4591031 che hanno ricevuto una dose di richiamo (quarta dose) di Comirnaty 30 mcg – partecipanti senza evidenza di infezione entro 1 mese dopo la somministrazione della dose di richiamo – popolazione valutabile ai fini dell'immunogenicità

	Punto temporale di somministrazione/campionamento ^a	Sottostudio D (età compresa fra 18 e ≤55 anni) Comirnaty 30 mcg		Sottostudio E (età >55 anni) Comirnaty 30 mcg	
		N ^b	GMT (IC al 95% ^d)	N ^b	GMT (IC al 95% ^d)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 mese	228	1063,2 (935,8; 1207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/prima della vaccinazione	226	3999,0 (3529,5; 4531,0)	179	1389,1 (1142,1; 1689,5)
	1/1 mese	227	12009,9 (10744,3; 13424,6)	182	5998,1 (5223,6; 6887,4)
Tasso di sierorispota 1 mese dopo la dose 4		N^c	n° (%) (IC al 95%^f)	N^c	n° (%) (IC al 95%^f)
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – Omicron BA.1 – NT50 (titolo)	1/1 mese	226	91 (40,3%) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0%) (48,7; 65,1)

Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 – ceppo di riferimento – NT50 (titolo)	1/1 mese	225	76 (33,8%) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2%) (41,6; 56,7)
---	----------	-----	----------------------------	-----	----------------------------

Abbreviazioni: anti-N = anti-nucleoproteina di SARS-CoV-2; GMT = media geometrica dei titoli anticorpali; IC = intervallo di confidenza; 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: il tempo mediano trascorso tra la terza dose e la quarta dose di Comirnaty 30 mcg è di 4,0 mesi per la coorte 2 del Sottostudio D e di 6,3 mesi per la coorte allargata del Sottostudio E.

Nota: gruppo completo allargato (*Full Expanded Set*) del Sottostudio D = coorte 2 escluso il gruppo sentinella; sottogruppo di immunogenicità del Sottostudio E = un campione casuale di 230 partecipanti in ciascun gruppo di vaccino, selezionato dalla coorte allargata.

Nota: nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e alla visita effettuata 1 mese dopo la vaccinazione, e con NAAT [tampone nasale] negativo alla visita per la somministrazione del vaccino in studio e a ogni visita non programmata prima della raccolta del campione di sangue effettuata 1 mese dopo la somministrazione del vaccino in studio) e con anamnesi negativa per COVID-19.

Nota: la sierorisposta è definita come un aumento ≥ 4 volte rispetto al basale (prima della somministrazione del vaccino in studio). Se la misurazione al basale è al di sotto del LLOQ, si considera sierorisposta un risultato $\geq 4 \times$ LLOQ ad una misurazione post-vaccinazione.

- Tempistiche per la raccolta dei campioni di sangue specificate dal protocollo.
- N = numero di partecipanti con risultati validi e confermati per il saggio specificato in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
- 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.
- Il calcolo dei GMT e degli IC al 95% a 2 code è stato effettuato elevando a potenza la media logaritmica dei titoli e gli IC corrispondenti (in base alla distribuzione t di Student). I risultati dei saggi inferiori al LLOQ sono stati fissati a $0,5 \times$ LLOQ.
- n = numero di partecipanti con sierorisposta per un determinato saggio in corrispondenza dello specifico punto temporale di campionamento.
- IC a 2 code esatto basato sul metodo di Clopper e Pearson.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanedil)bis(esano-6,1-dil)bis(2-esildecanoato) (ALC-0315)

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

1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterolo

Trometamolo

Trometamolo cloridrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

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

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

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.

Flaconcino scongelato

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

- Al momento di trasferire il 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 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.

Flaconcino aperto

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.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Comirnaty dispersione è 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.

Ogni flaconcino monodose contiene 1 dose da 0,3 mL, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni flaconcino multidose (2,25 mL) contiene 6 dosi da 0,3 mL, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Confezione da 10 flaconcini monodose.

Confezioni da 10 o 195 flaconcini multidose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

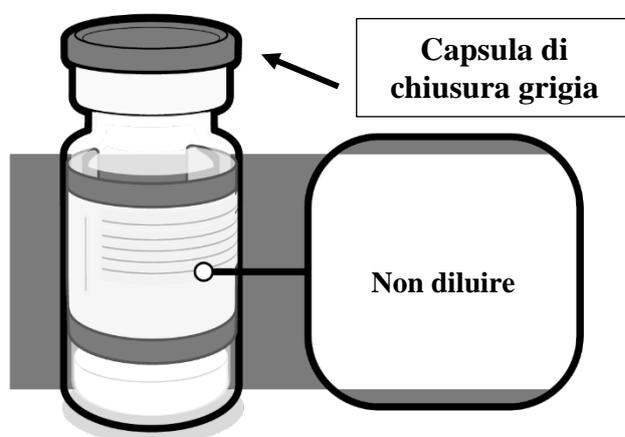
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

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

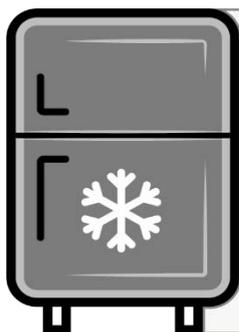
ISTRUZIONI APPLICABILI SIA AI FLACONCINI MONODOSE CHE AI FLACONCINI MULTIDOSE

**VERIFICA DEL FLACONCINO DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE
DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



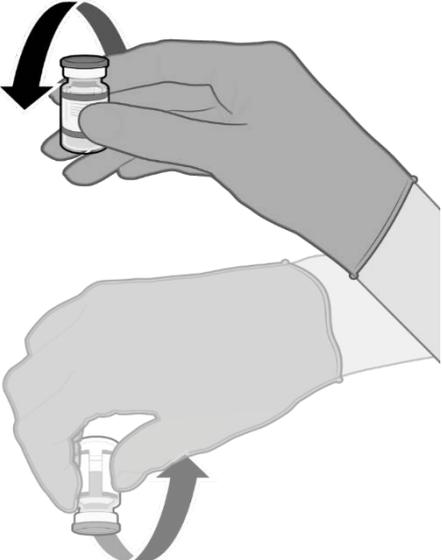
- Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica grigia e un bordo grigio attorno all'etichetta, e che il nome del prodotto sia Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile.
- Verificare se il flaconcino è un flaconcino monodose oppure un flaconcino multidose, e seguire le istruzioni per la manipolazione applicabili riportate di seguito.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia e un bordo grigio attorno all'etichetta, e il nome del prodotto è Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi)/dose concentrato per dispersione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica marrone, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 30 MICROGRAMMI/DOSE
DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE (ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



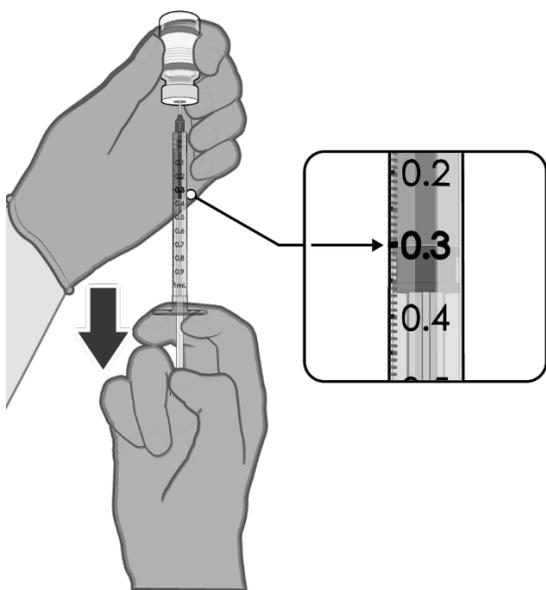
Conservare per un massimo di 10 settimane a 2-8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.

- Se il flaconcino monodose o multidose 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.

 <p>Delicatamente per 10 volte</p>	<ul style="list-style-type: none">• Miscelare delicatamente capovolgendo i flaconcini per 10 volte. Non agitare.• Prima della miscelazione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.• Dopo la miscelazione, il vaccino deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino.
--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,3 mL DI COMIRNATY
30 MICROGRAMMI/DOSE DISPERSIONE PER PREPARAZIONE INIETTABILE
(ADULTI E BAMBINI ≥ 12 ANNI)**



0,3 mL di vaccino

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.

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. Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla prima perforazione.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Flaconcini monodose

EU/1/20/1528/013

Flaconcini multidose

EU/1/20/1528/002

EU/1/20/1528/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 dicembre 2020

Data del rinnovo più recente: 10 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ 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.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ciclo primario di vaccinazione

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

Comirnaty 10 microgrammi/dose viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 2 dosi (da 0,2 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Soggetti severamente immunocompromessi di età pari o superiore a 5 anni

È possibile somministrare una terza dose del ciclo primario almeno 28 giorni dopo la seconda dose a soggetti severamente immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Se il bambino compie 12 anni tra una dose e l'altra nel corso del ciclo primario di vaccinazione, dovrà completare il ciclo continuando a ricevere la dose di 10 microgrammi.

Dose di richiamo

Dose di richiamo in bambini di età compresa fra 5 e 11 anni

È possibile somministrare una dose di richiamo di Comirnaty 10 microgrammi per via intramuscolare almeno 6 mesi dopo il completamento del ciclo primario a bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Intercambiabilità

L'intercambiabilità di Comirnaty con altri vaccini anti-COVID-19 approvati per completare il ciclo primario non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto la prima dose di Comirnaty devono continuare a ricevere Comirnaty per completare il ciclo primario.

Popolazione pediatrica

È disponibile una formulazione pediatrica per i bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni. Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

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

Modo di somministrazione

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

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

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

La sede preferita è la regione deltoidea del braccio.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

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

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

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Reazioni correlate all'ansia

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

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Soggetti immunocompromessi

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

La raccomandazione di considerare una terza dose in soggetti severamente immunocompromessi si basa su un'evidenza sierologica limitata ricavata da una serie di casi in letteratura sulla gestione clinica di pazienti adulti con immunocompromissione iatrogena in seguito a trapianto di organo solido (vedere paragrafo 4.2).

Durata della protezione

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Partecipanti di età pari o superiore a 16 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 originale 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.

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

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

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

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza:

molto comune ($\geq 1/10$),
 comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
 raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
 molto raro ($< 1/10\ 000$),
 non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Molto raro ($< 1/10\ 000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfadenopatia ^a			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea, prurito, orticaria ^b , angioedema ^b)			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto			
Disturbi psichiatrici			Insonnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Capogiro ^d , Letargia	Paralisi facciale periferica acuta ^c		Parestesia ^d , ipoestesia ^d
Patologie cardiache					Miocardite ^d , pericardite ^d	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^d	Nausea, vomito ^d				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, sudorazioni notturne			Eritema multiforme ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto ^e			

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella						Flusso mestruale abbondante ⁱ
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, stanchezza, brividi, piressia ^f , tumefazione e in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione ^h	Astenia, malessere, prurito in sede di iniezione			Tumefazione estesa dell'arto vaccinato ^d , gonfiore del viso ^g

- È stata osservata una frequenza maggiore di linfadenopatia nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni nello Studio 3 (2,5% vs 0,7%) e nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni nello Studio 4 (2,8% vs 0,4%) che hanno ricevuto una dose di richiamo rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
- Orticaria e angioedema sono classificate nella categoria di frequenza 'raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
- L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.
- La maggior parte dei casi appariva di natura non severa e transitoria.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite e pericardite

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

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

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

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

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

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

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più 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 2.

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

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

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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) [tamponi nasale] alle visite 1 e 2), e con NAAT (tamponi 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 3.

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

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

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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 progressa da SARS-CoV-2.

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

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

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

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

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

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

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

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

- segni clinici a riposo indicativi di una severa malattia sistemica (frequenza respiratoria ≥ 30 respiri al minuto, frequenza cardiaca ≥ 125 battiti al minuto, saturazione di ossigeno $\leq 93\%$ in aria ambiente e a livello del mare, o un rapporto fra pressione parziale dell'ossigeno nel sangue arterioso e frazione inspirata di ossigeno < 300 mmHg);
- insufficienza respiratoria [definita come necessità di ricorrere a ossigenoterapia ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica oppure ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)];
- evidenza di shock (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg, pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg o che richieda l'uso di farmaci vasopressori);

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

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

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

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

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

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

Il rapporto della media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) fra la fascia di età compresa fra 12 e 15 anni e la fascia di età compresa fra 16 e 25 anni è risultato pari a 1,76, con un IC al 95% a 2 code compreso fra 1,47 e 2,10. Pertanto, il criterio di non inferiorità fissato a 1,5 volte è risultato

soddisfatto, poiché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code per il rapporto della media geometrica (GMR) è risultato >0,67.

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

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

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

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

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

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- 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.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

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

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

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

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-2 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè 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 sieroriposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sieroriposta tra le 2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 6.

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

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19		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 e 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 e 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 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tamponi nasale]), e con NAAT (tamponi 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 $\geq 4 \times$ LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

((4-idrossibutil)azanedil)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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

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

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

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

Flaconcino scongelato

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

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

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

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

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

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

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

Medicinale diluito

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, comprensive di un eventuale tempo di trasporto massimo di 6 ore, in seguito a diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere

utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima del suo impiego sono di responsabilità dell'operatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezioni da 10 o 195 flaconcini.

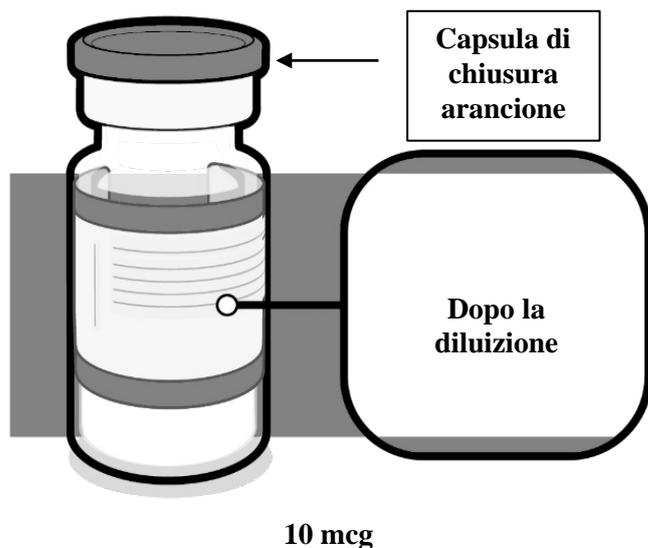
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

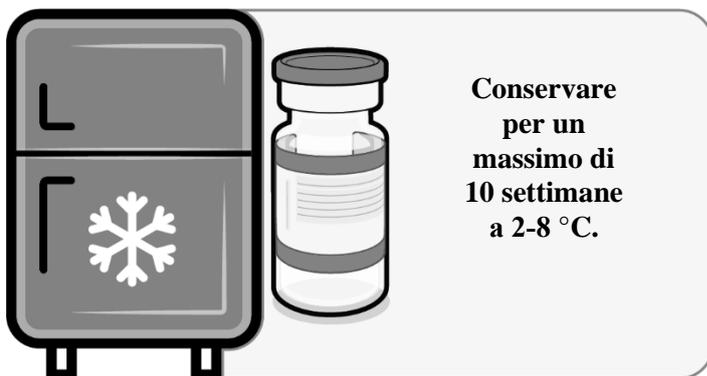
Comirnaty 10 microgrammi/dose deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

**VERIFICA DEL FLACONCINO DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



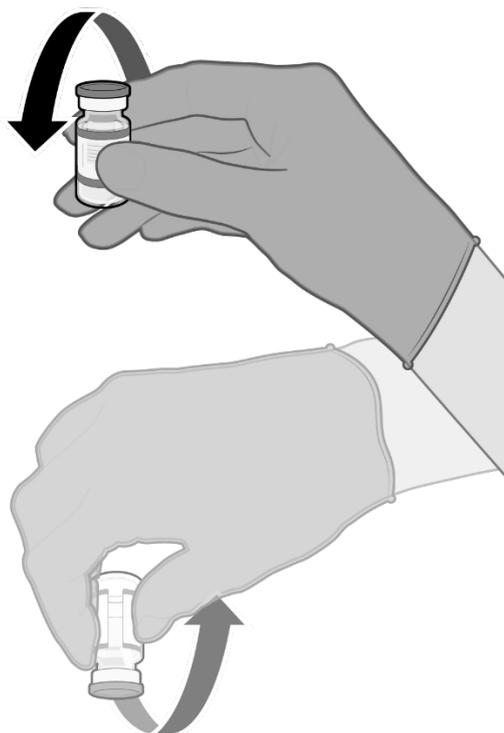
- Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica arancione e un bordo arancione attorno all'etichetta, e che il nome del prodotto sia Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione e un bordo arancione, e il nome del prodotto è Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi)/dose concentrato per dispersione iniettabile, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di quella formulazione.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile.
- Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica marrone, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)**



- Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 4 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

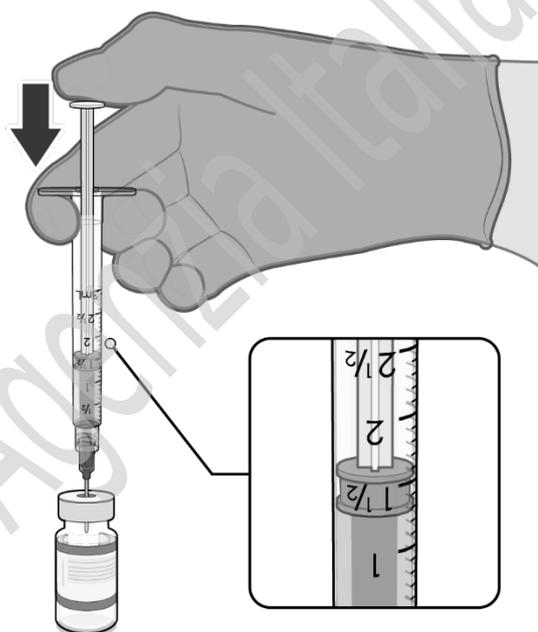
MISCELAZIONE PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)



Delicatamente per 10 volte

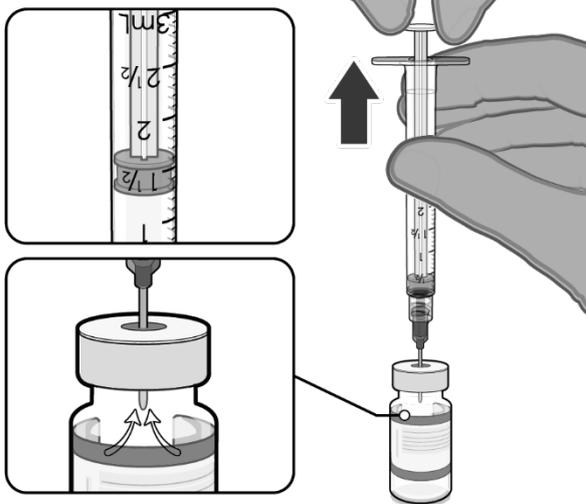
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

DILUIZIONE DI COMIRNATY 10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI DI ETÀ 5-11 ANNI)



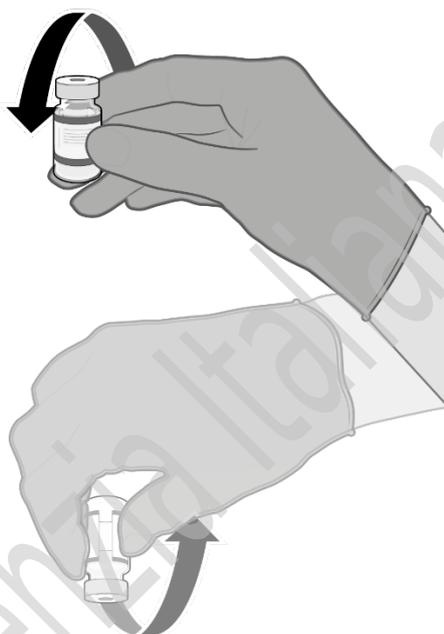
1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%).

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 1,3 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.



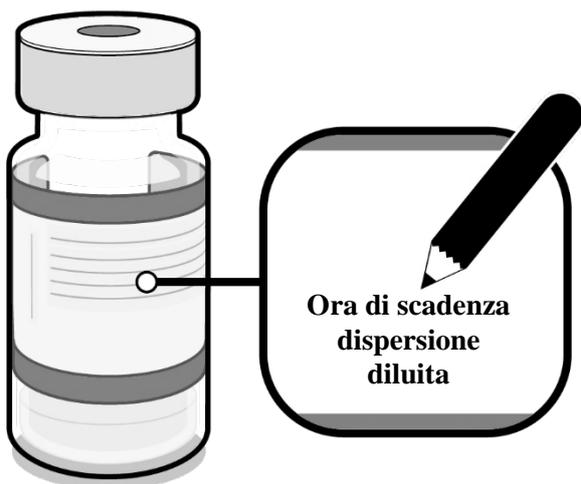
Tirare indietro lo stantuffo fino a 1,3 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino.

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 1,3 mL di aria nella siringa del solvente vuota.



Delicatamente per 10 volte

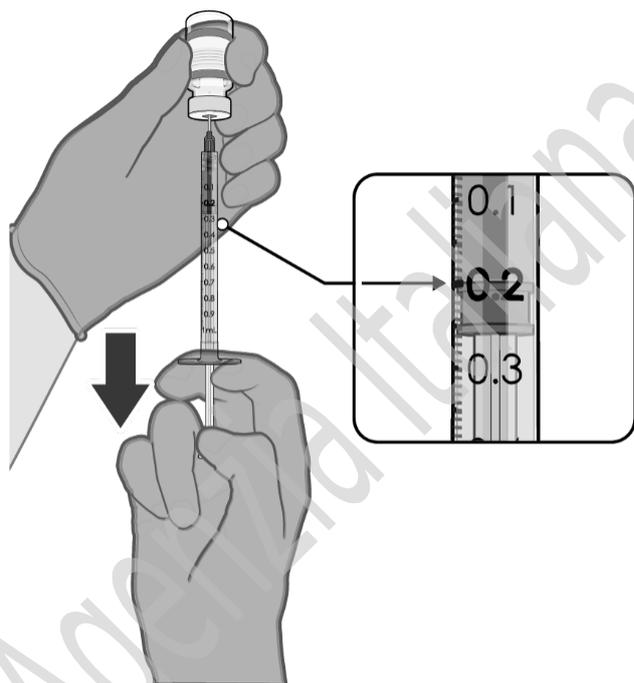
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.



**Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita.
Utilizzare entro 12 ore dalla diluizione**

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (12 ore dalla diluizione).
- Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 12 ore.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,2 mL DI COMIRNATY
10 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (BAMBINI
DI ETÀ 5-11 ANNI)**



0,2 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre 10 dosi da 0,2 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,2 mL di Comirnaty per bambini di età compresa fra 5 e 11 anni.

Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

▼ 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.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile
Vaccino a mRNA anti-COVID-19 (modificato a livello dei nucleosidi)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni flaconcino (0,4 mL) contiene 10 dosi da 0,2 mL dopo la diluizione, vedere paragrafi 4.2 e 6.6.

Ogni dose (0,2 mL) contiene 3 microgrammi di tozinameran, un vaccino a mRNA anti-COVID-19 (inserito in nanoparticelle lipidiche).

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per dispersione iniettabile (concentrato sterile).

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di COVID-19, malattia causata da SARS-CoV-2, nella prima infanzia, nei bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prima infanzia, bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni

Comirnaty 3 microgrammi/dose viene somministrato per via intramuscolare dopo diluizione come ciclo primario di 3 dosi (da 0,2 mL ciascuna). Si raccomanda di somministrare la seconda dose 3 settimane dopo la prima dose, seguita da una terza dose somministrata almeno 8 settimane dopo la seconda 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 di vaccinazione, dovrà completare il ciclo continuando a ricevere la dose di 3 microgrammi.

Intercambiabilità

L'intercambiabilità di Comirnaty con altri vaccini anti-COVID-19 approvati per completare il ciclo primario non è stata stabilita. I soggetti che hanno ricevuto la prima dose di Comirnaty devono continuare a ricevere Comirnaty per completare il ciclo primario.

Popolazione pediatrica

È disponibile una formulazione pediatrica per i soggetti di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè da 5 a meno di 12 anni di età). Per i dettagli, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

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

Modo di somministrazione

Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile deve essere somministrato per via intramuscolare dopo diluizione (vedere paragrafo 6.6).

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

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

Nella prima infanzia, in bambini di età compresa fra 6 mesi e meno di 12 mesi, la sede di iniezione raccomandata è la parte anterolaterale della coscia. Nei soggetti di età pari o superiore a 1 anno, la sede di iniezione raccomandata è la parte anterolaterale della coscia o della regione deltoidea.

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

Ipersensibilità e anafilassi

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

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

Miocardite e pericardite

Dopo la vaccinazione con Comirnaty è presente un aumento del rischio di sviluppare miocardite e pericardite. Queste condizioni possono svilupparsi entro pochi giorni dalla vaccinazione e si sono verificate principalmente entro 14 giorni. Sono state osservate più spesso dopo la seconda dose di vaccino e nei maschi più giovani. I dati disponibili suggeriscono che il decorso della miocardite e della pericardite dopo la vaccinazione non è diverso da quello della miocardite o della pericardite in generale (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Reazioni correlate all'ansia

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

Malattia concomitante

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

Trombocitopenia e disturbi della coagulazione

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

Soggetti immunocompromessi

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

Durata della protezione

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

Limitazioni dell'efficacia del vaccino

Come per tutti i vaccini, la vaccinazione con Comirnaty potrebbe non proteggere tutti coloro che lo ricevono. I soggetti potrebbero non essere completamente protetti fino a 7 giorni dopo il ciclo primario di 3 dosi di vaccino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Comirnaty 3 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile non è destinato a soggetti di età superiore a 5 anni.

Per i dettagli per l'uso nei soggetti di età superiore a 5 anni, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile, Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile o Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 1 776 bambini di prima infanzia (1 178 trattati con Comirnaty 3 mcg e 598 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 6 e 23 mesi. Sulla base dei dati per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alla data limite del 29 aprile 2022, 570 bambini di prima infanzia di età compresa fra 6 e 23 mesi che avevano ricevuto un ciclo primario di 3 dosi (386 Comirnaty 3 mcg e 184 placebo) sono stati seguiti per un periodo mediano di 1,3 mesi dopo la terza dose.

Le reazioni avverse più frequenti riscontrate nei bambini di 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

In un'analisi dello Studio 3 (fase 2/3), 2 750 bambini (1 835 trattati con Comirnaty 3 mcg e 915 trattati con placebo) avevano un'età compresa fra 2 e 4 anni. Sulla base dei dati per il periodo di follow-up in cieco controllato verso placebo fino alla data limite del 29 aprile 2022, 886 bambini di età compresa

fra 2 e 4 anni che avevano ricevuto un ciclo primario di 3 dosi (606 Comirnaty 3 mcg e 280 placebo) sono stati seguiti per un periodo mediano di 1,4 mesi dopo la terza dose.

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 (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) – dopo 2 dosi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Partecipanti di età pari o superiore a 16 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 originale 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.

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

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

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

Le reazioni avverse osservate nel corso degli studi clinici sono elencate sotto, in base alle seguenti categorie di frequenza:

molto comune ($\geq 1/10$),
 comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
 non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$),
 raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$),
 molto raro ($< 1/10\ 000$),
 non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse derivanti dagli studi clinici con Comirnaty e dall'esperienza post-autorizzativa in soggetti di età pari o superiore a 6 mesi

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Molto raro ($< 1/10\ 000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Linfoadenopatia ^a			
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità (ad es. eruzione cutanea ⁱ , prurito, orticaria, angioedema ^b)			Anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto ^j			
Disturbi psichiatrici	Irritabilità ^k		Insomnia			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, sonnolenza ^k		Capogiro ^d , Letargia	Paralisi facciale periferica acuta ^c		Parestesia ^d , ipoestesia ^d
Patologie cardiache					Miocardite ^d , pericardite ^d	
Patologie gastrointestinali	Diarrea ^d	Nausea, vomito ^d				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Iperidrosi, sudorazioni notturne			Eritema multiforme ^d
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia		Dolore a un arto ^e			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella						Flusso mestruale abbondante ^l

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione, dolorabilità in sede di iniezione ^k , stanchezza, brividi, piressia ^f , tumefazione e in sede di iniezione	Arrossamento in sede di iniezione ^h	Astenia, malessere, prurito in sede di iniezione			Tumefazione estesa dell'arto vaccinato ^d , gonfiore del viso ^g
--	---	--	--	--	--	--

- È stata osservata una frequenza maggiore di linfadenopatia nei partecipanti di età compresa fra 5 e 11 anni nello Studio 3 (2,5% vs 0,7%) e nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni nello Studio 4 (2,8% vs 0,4%) che hanno ricevuto una dose di richiamo rispetto ai partecipanti che hanno ricevuto 2 dosi.
- L'angioedema è classificato nella categoria di frequenza 'raro'.
- Per tutta la durata del periodo di follow-up sulla sicurezza dello studio clinico fino al 14 novembre 2020, è stata segnalata paralisi (o paresi) facciale periferica acuta in quattro partecipanti nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19. L'insorgenza di paralisi facciale è avvenuta 37 giorni dopo la prima dose (il partecipante non ha ricevuto la seconda dose), e 3, 9 e 48 giorni dopo la seconda dose. Non sono stati segnalati casi di paralisi (o paresi) facciale periferica acuta nel gruppo trattato con placebo.
- Reazione avversa determinata successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Riferito al braccio nel quale è stata effettuata la vaccinazione.
- È stata osservata una frequenza maggiore di piressia in seguito alla seconda dose rispetto alla prima dose.
- Successivamente all'immissione in commercio è stato segnalato gonfiore del viso in soggetti riceventi il vaccino sottoposti in passato a iniezioni a base di filler dermici.
- L'arrossamento in sede di iniezione si è verificato con frequenza maggiore (molto comune) nei soggetti di età compresa fra 6 mesi e 11 anni.
- L'eruzione cutanea è classificata nella categoria di frequenza 'comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
- L'appetito ridotto è classificato nella categoria di frequenza 'molto comune' nei soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
- Irritabilità, dolorabilità in sede di iniezione e sonnolenza si riferiscono ai soggetti di età compresa fra 6 e 23 mesi.
- La maggior parte dei casi appariva di natura non severa e transitoria.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Miocardite e pericardite

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

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#), includendo il numero di lotto, se disponibile.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: vaccini, altri vaccini virali, codice ATC: J07BX03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia

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

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

Nella parte di fase 2/3 dello Studio 2, sulla base dei dati raccolti fino al 14 novembre 2020, circa 44 000 partecipanti sono stati randomizzati in numero uguale a ricevere 2 dosi di vaccino a mRNA anti-COVID-19 oppure placebo. Nelle analisi di efficacia sono stati inclusi i partecipanti che avevano ricevuto la seconda vaccinazione a distanza di 19-42 giorni dalla prima vaccinazione. La maggior parte (93,1%) di coloro che avevano ricevuto il vaccino ha ricevuto la seconda dose da 19 giorni a 23 giorni dopo la dose 1. È previsto il monitoraggio dei partecipanti fino a 24 mesi dopo la dose 2, per valutare la sicurezza e l'efficacia contro COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 14 giorni prima e dopo la somministrazione di un vaccino antinfluenzale per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19. Nello studio clinico, i partecipanti hanno dovuto osservare un intervallo minimo di 60 giorni prima o dopo la somministrazione di emocomponenti/plasmaderivati o immunoglobuline, per tutta la durata dello studio e fino a conclusione dello stesso, per poter ricevere placebo oppure vaccino a mRNA anti-COVID-19.

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

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

Non sono state rilevate differenze cliniche significative in termini di efficacia complessiva del vaccino nei partecipanti a rischio di COVID-19 severa, compresi quelli con 1 o più 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 2.

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

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

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza sierologica o virologica (entro i 7 giorni successivi alla somministrazione dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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. n_2 = 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 3.

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

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

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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. n_1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- c. Durata totale della sorveglianza espressa in 1 000 persone/anno per il determinato endpoint per tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per il cumulo dei casi di

COVID-19 parte dai 7 giorni successivi alla somministrazione della dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

- d. n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- e. L'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code per l'efficacia del vaccino è stato ricavato utilizzando il metodo di Clopper e Pearson corretto in funzione della durata della sorveglianza.
- f. Compresi i casi confermati in partecipanti di età compresa fra 12 e 15 anni: 0 nel gruppo trattato con vaccino a mRNA anti-COVID-19; 16 nel gruppo trattato con placebo.

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

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

Efficacia nei confronti di COVID-19 severa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Nell'analisi sono stati compresi i partecipanti senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè 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.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- 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.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

È stata condotta un'analisi di efficacia prespecificata, guidata da ipotesi, con ulteriori casi confermati di COVID-19 raccolti durante il follow-up in cieco controllato verso placebo, per un periodo massimo

di 6 mesi dopo la somministrazione della seconda dose nella popolazione valutabile ai fini dell'efficacia.

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

Nello Studio 3, un'analisi dei titoli degli anticorpi neutralizzanti 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 (cioè da 5 a meno di 12 anni di età) nella parte di fase 2/3 dello Studio 3 e i soggetti di età compresa fra 16 e 25 anni nella parte di fase 2/3 dello Studio 2 che non presentavano evidenza sierologica o virologica di infezione pregressa da SARS-CoV-2 fino a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2, soddisfacendo i criteri prespecificati di *immunobridging* sia in termini di rapporto della media geometrica (GMR) che di differenza nei tassi di sieroriposta, definiti come un aumento di 4 volte dei NT50 contro SARS-CoV-2 rispetto al basale (prima della somministrazione della dose 1).

La GMR dei NT50 anti-SARS-CoV-2 1 mese dopo la somministrazione della dose 2 nei bambini di età compresa fra 5 e 11 anni (cioè 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 sieroriposta a 1 mese dopo la somministrazione della dose 2. La differenza delle percentuali di soggetti con sieroriposta tra le 2 fasce d'età (bambini – giovani adulti) era dello 0,0% (IC al 95% bilaterale: -2,0% 2,2%). Queste informazioni sono riportate nella Tabella 6.

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

		Vaccino a mRNA anti-COVID-19		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 (cioè esito negativo del test [sierologico] per anticorpi anti-N e SARS-CoV-2 non rilevato mediante NAAT [tamponi nasale]), e con NAAT (tamponi 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 $\geq 4 \times$ LLOQ ad un saggio post-vaccinazione.

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

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

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

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

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

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

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

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

Efficacia e immunogenicità di un ciclo primario di 3 dosi 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 8.

Tabella 8. 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 (cioè 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.

- N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.
- n1 = numero di partecipanti che rispondevano alla definizione dell'endpoint.
- 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.
- n2 = numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.
- 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 sierorispota (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 sierorispota per entrambe le fasce di età (Tabella 9).

Tabella 9. GMT (NT50) per SARS-CoV-2 e differenza nelle percentuali di soggetti con sierorispota 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	N ^a	GMT ^b (IC al 95% ^b) (1 mese dopo la dose 3)	Età	N ^a	GMT ^b (IC al 95% ^b) (1 mese dopo la dose 2)	Età	GMR ^{c,d} (IC al 95%)
2-4 anni	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16-25 anni	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2-4 anni/16-25 anni	1,30 (1,13; 1,50)
6-23 mesi	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16-25 anni	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6-23 mesi/16-25 anni	1,19 (1,00; 1,42)
Differenza nelle percentuali di soggetti con sierorispota 1 mese dopo il ciclo vaccinale							
Saggio di neutralizzazione di SARS-CoV-2 - NT50 (titolo) ^e							
Età	N ^a	n ^f (%) (IC al 95% ^g) (1 mese dopo la dose 3)	Età	N ^a	n ^f (%) (IC al 95% ^g) (1 mese dopo la dose 2)	Età	Differenza nelle % dei tassi di sierorispota ^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 [(cioè 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 sierorispota 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 sierorispota un risultato $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ 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 sierorispota.
- 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 $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- 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 $\geq 0,8$.
- 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 sierorispota 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 sierorispota 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.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non pertinente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Tossicità generale

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

Genotossicità/Potenziale cancerogeno

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

Tossicità della riproduzione

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

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

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

Colesterolo

Trometamolo

Trometamolo cloridrato

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

Flaconcino congelato

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

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

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

Flaconcino scongelato

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

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

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

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

Una volta scongelato, il vaccino non deve essere ricongelato.

Gestione delle escursioni termiche durante la conservazione in frigorifero

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

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

Medicinale diluito

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

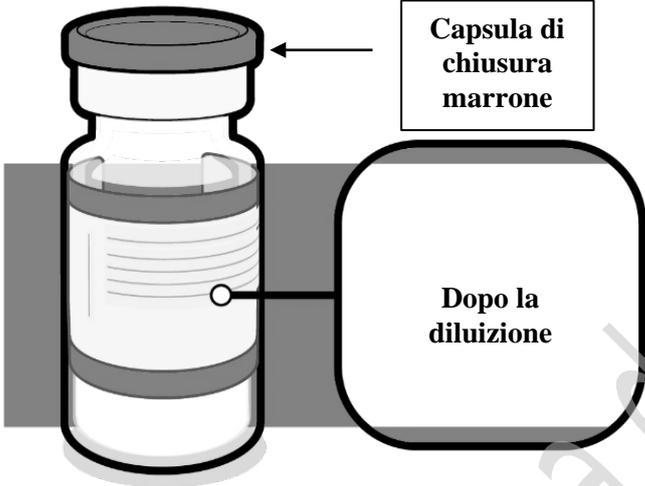
0,4 mL di concentrato per dispersione iniettabile in un flaconcino multidose trasparente da 2 mL (vetro di tipo I) con tappo (gomma bromobutilica sintetica) e capsula di chiusura rimovibile in plastica marrone con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 10 dosi (vedere paragrafo 6.6).

Confezioni da 10 flaconcini.

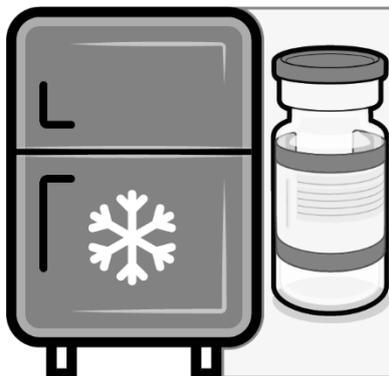
6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la manipolazione

Comirnaty 3 microgrammi/dose deve essere preparato da un operatore sanitario adottando tecniche asettiche, per garantire la sterilità della dispersione preparata.

VERIFICA DEL FLACONCINO DI COMIRNATY 3 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (PRIMA INFANZIA, BAMBINI DI ETÀ 6 MESI-4 ANNI)	
 <p>Capsula di chiusura marrone</p> <p>Dopo la diluizione</p> <p>3 mcg</p>	<ul style="list-style-type: none">• Verificare che il flaconcino abbia una capsula di chiusura in plastica marrone.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica viola, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica grigia, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 30 microgrammi/dose dispersione per preparazione iniettabile, Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgrammi)/dose dispersione per preparazione iniettabile.• Se il flaconcino ha una capsula di chiusura in plastica arancione, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Comirnaty 10 microgrammi/dose concentrato per dispersione iniettabile o Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgrammi)/dose concentrato per dispersione iniettabile.

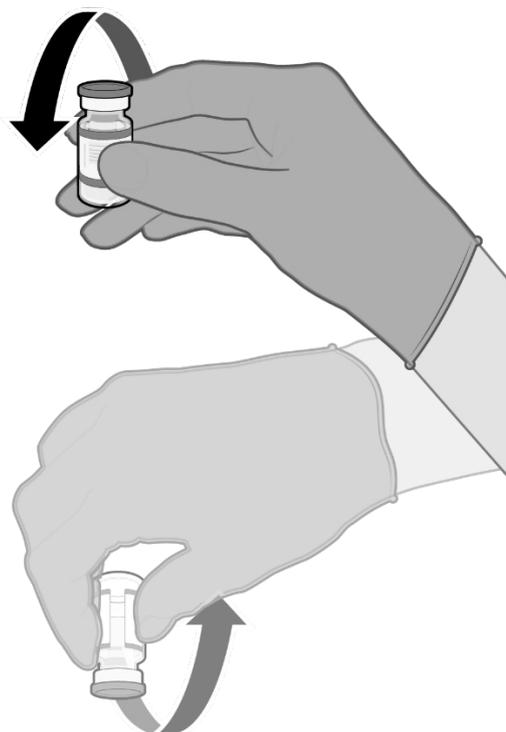
**MANIPOLAZIONE PRIMA DELL'USO DI COMIRNATY 3 MICROGRAMMI/DOSE
CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (PRIMA INFANZIA, BAMBINI DI ETÀ
6 MESI-4 ANNI)**



**Conservare
per un
massimo di
10 settimane
a 2-8 °C.**

- Se il flaconcino multidose viene conservato in congelatore, deve essere scongelato prima dell'uso. I flaconcini congelati devono essere trasferiti in un ambiente a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per scongelarsi. Possono essere necessarie 2 ore per scongelare una confezione da 10 flaconcini. Assicurarsi che i flaconcini siano completamente scongelati prima dell'uso.
- Al momento di trasferire il prodotto alla temperatura di conservazione compresa tra 2 °C e 8 °C, aggiornare la data di scadenza sulla scatola.
- I flaconcini chiusi possono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 10 settimane, senza mai superare la data di scadenza stampata (Scad.).
- In alternativa, è possibile scongelare i singoli flaconcini congelati per 30 minuti a una temperatura non superiore a 30 °C.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato fino a 12 ore a una temperatura non superiore a 30 °C. Dopo lo scongelamento, i flaconcini possono essere maneggiati in condizioni di luce ambientale.

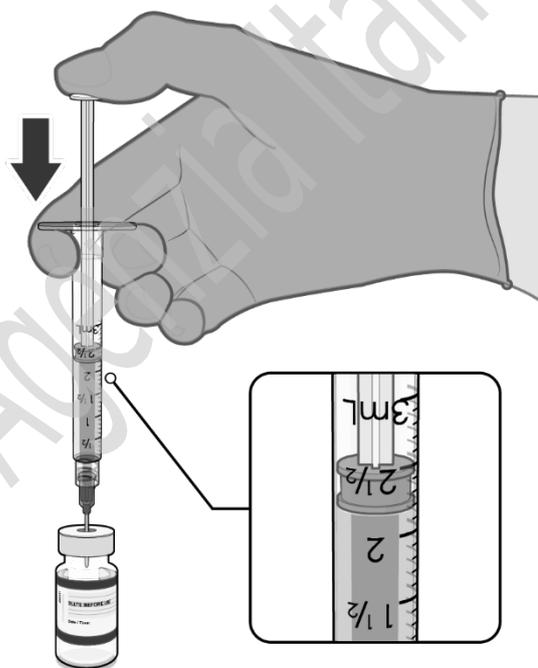
MISCELAZIONE PRIMA DELLA DILUIZIONE DI COMIRNATY 3 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (PRIMA INFANZIA, BAMBINI DI ETÀ 6 MESI-4 ANNI)



Delicatamente per 10 volte

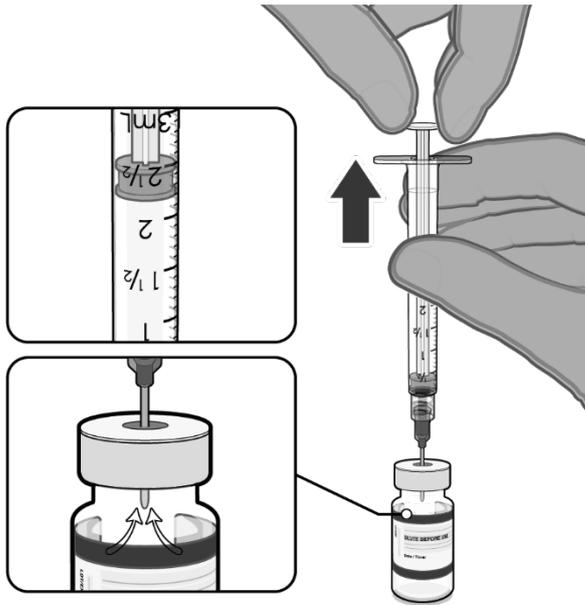
- Attendere che il flaconcino scongelato raggiunga la temperatura ambiente e capovolgerlo delicatamente per 10 volte prima della diluizione. Non agitare.
- Prima della diluizione, la dispersione scongelata può contenere particelle amorfe opache, di colore da bianco a biancastro.

DILUIZIONE DI COMIRNATY 3 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (PRIMA INFANZIA, BAMBINI DI ETÀ 6 MESI-4 ANNI)



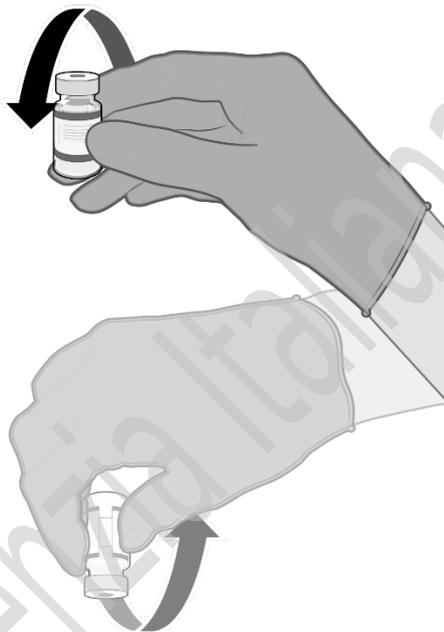
2,2 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%).

- Il vaccino scongelato deve essere diluito all'interno del flaconcino originale con 2,2 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%), utilizzando un ago calibro 21 (o più sottile) e adottando tecniche asettiche.



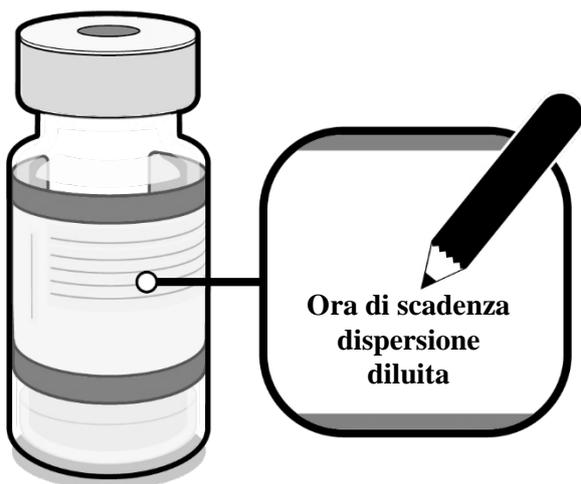
Tirare indietro lo stantuffo fino a 2,2 mL per rimuovere l'aria dal flaconcino.

- Stabilizzare la pressione nel flaconcino prima di rimuovere l'ago dal tappo del flaconcino, aspirando 2,2 mL di aria nella siringa del solvente vuota.



Delicatamente per 10 volte

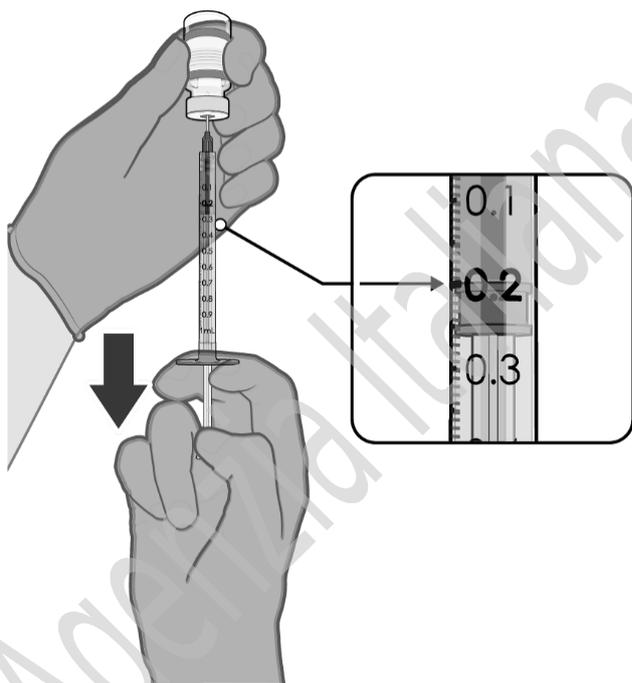
- Capovolgere delicatamente la dispersione diluita per 10 volte. Non agitare.
- Il vaccino diluito deve apparire come una dispersione di colore da bianco a biancastro, priva di particelle visibili. In presenza di particelle o in caso di alterazione del colore, non utilizzare il vaccino diluito.



**Annotare adeguatamente data e ora di scadenza della dispersione diluita.
Utilizzare entro 12 ore dalla diluizione**

- Dopo la diluizione, annotare adeguatamente sui flaconcini data e ora di scadenza della dispersione diluita (12 ore dalla diluizione).
- Dopo la diluizione, conservare a una temperatura compresa tra 2 °C e 30 °C, e utilizzare entro 12 ore.
- Non congelare né agitare la dispersione diluita. Se refrigerata, attendere che la dispersione diluita raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.

**PREPARAZIONE DELLE SINGOLE DOSI DA 0,2 mL DI COMIRNATY
3 MICROGRAMMI/DOSE CONCENTRATO PER DISPERSIONE INIETTABILE (PRIMA
INFANZIA, BAMBINI DI ETÀ 6 MESI-4 ANNI)**



0,2 mL di vaccino diluito

- Dopo la diluizione, il flaconcino contiene 2,6 mL, dai quali è possibile estrarre 10 dosi da 0,2 mL.
- Adottando tecniche asettiche, pulire il tappo del flaconcino con un tampone disinfettante monouso.
- Aspirare 0,2 mL di Comirnaty per prima infanzia, in bambini di età compresa fra 6 mesi e 4 anni.

Per estrarre 10 dosi da un singolo flaconcino, è necessario utilizzare siringhe e/o aghi di precisione (basso volume morto). L'insieme di siringa e ago di precisione deve avere un volume morto non superiore a 35 microlitri.

In caso di utilizzo di siringhe e aghi standard, il volume residuo potrebbe non essere sufficiente per estrarre dieci dosi da un singolo flaconcino.

- Ogni dose deve contenere 0,2 mL di vaccino.
- Se la quantità di vaccino rimanente all'interno del flaconcino non è sufficiente a garantire una dose completa da 0,2 mL, gettare il flaconcino e l'eventuale volume in eccesso.
- Gettare l'eventuale vaccino non utilizzato entro 12 ore dalla diluizione.

Smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/20/1528/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Germania

BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Germania

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlanda

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Germania

Wyeth BioPharma Division of Wyeth Pharmaceuticals LLC
1 Burt Road
Andover, MA 01810
Stati Uniti

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

BioNTech Manufacturing GmbH
Kupferbergterrasse 17 - 19
55116 Mainz
Germania

Pfizer Manufacturing Belgium NV
Rijksweg 12
2870 Puurs
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **Rilascio ufficiale dei lotti**

In conformità all'articolo 114 della direttiva 2001/83/CE, il rilascio ufficiale dei lotti di fabbricazione deve essere effettuato da un laboratorio di Stato o da un laboratorio appositamente designato.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).