

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς  
Εμβόλιο mRNA COVID-19 (τροποποιημένων νουκλεοσιδίων)

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Αυτό είναι φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων με μπορντό πόμα και πρέπει να αραιωθεί πριν τη χρήση.

Ένα φιαλίδιο (0,4 ml) περιέχει 10 δόσεις των 0,2 ml μετά την αραιώση, βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6.

Μία δόση (0,2 ml) περιέχει 3 μικρογραμμάρια ραξτοζιναμεράνης, ένα εμβόλιο mRNA COVID-19 (ενσωματωμένο σε λιπιδικά νανοσωματίδια).

Η ραξτοζιναμεράνη είναι ένα μονόκλωνο αγγελιοφόρο RNA (mRNA) με καλύπτρα στο 5' άκρο, παραγόμενο με χρήση ελεύθερης κυττάρων *in vitro* μεταγραφής από τα αντίστοιχα πρότυπα DNA, που κωδικοποιούν την ιική πρωτεΐνη-ακίδα (S) του SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς (στείρο πυκνό διάλυμα).  
Το εμβόλιο είναι λευκή έως υπόλευκη κατεψυγμένη διασπορά (pH: 6,9-7,9).

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς ενδείκνυται για την ενεργητική ανοσοποίηση για την πρόληψη της COVID-19 που προκαλείται από τον SARS-CoV-2, σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών.

Η χρήση αυτού του εμβολίου πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις επίσημες συστάσεις.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών χωρίς ιστορικό ολοκλήρωσης ενός πρωτογενούς κύκλου έναντι της COVID-19 ή προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2

Το Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 μικρογραμμάρια/δόση χορηγείται ενδομυϊκά μετά από αραίωση ως πρωτογενής κύκλος 3 δόσεων (0,2 ml η καθεμία). Συνιστάται να χορηγείται η δεύτερη δόση 3 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση ακολουθούμενη από μια τρίτη δόση που χορηγείται τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά τη δεύτερη δόση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Εάν ένα παιδί γίνει 5 ετών μεταξύ των δόσεών του στον πρωτογενή κύκλο, πρέπει να ολοκληρώσει τον πρωτογενή κύκλο με το ίδιο επίπεδο δόσης των 3 μικρογραμμάρων.

Βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών με ιστορικό ολοκλήρωσης ενός πρωτογενούς κύκλου έναντι της COVID-19 ή προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2

Το Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 μικρογραμμάρια/δόση χορηγείται ενδομυϊκά μετά από αραίωση ως εφάπαξ δόση 0,2 ml για βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών.

Για άτομα που έχουν προηγουμένως εμβολιαστεί με εμβόλιο COVID-19, το Comirnaty Omicron XBB.1.5 πρέπει να χορηγηθεί τουλάχιστον 3 μήνες μετά την πιο πρόσφατη δόση εμβολίου COVID-19.

Βαριά ανοσοκατεσταλμένοι ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών

Πρόσθετες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν σε άτομα που είναι βαριά ανοσοκατασταλμένα σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

### Εναλλαξιμότητα

Ο πρωτογενής κύκλος μπορεί να αποτελείται είτε από Comirnaty, είτε από Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, είτε από Comirnaty Omicron XBB.1.5 (ή από συνδυασμό), αλλά δεν υπερβαίνει τον συνολικό αριθμό δόσεων που απαιτούνται ως πρωτογενής κύκλος. Ο πρωτογενής κύκλος πρέπει να χορηγηθεί μόνο μία φορά.

Η εναλλαξιμότητα του Comirnaty με εμβόλια COVID-19 από άλλους παρασκευαστές δεν έχει τεκμηριωθεί.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν διαθέσιμα παιδιατρικά σκευάσματα για παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών. Για λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για άλλα σκευάσματα.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε βρέφη ηλικίας κάτω των 6 μηνών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

### Τρόπος χορήγησης

Το Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά μετά από αραίωση (βλ. παράγραφο 6.6).

Μετά την αραίωση, τα φιαλίδια του Comirnaty Omicron XBB.1.5 περιέχουν 10 δόσεις των 0,2 ml εμβολίου. Για την εξαγωγή 10 δόσεων από ένα μεμονωμένο φιαλίδιο, πρέπει να χρησιμοποιούνται σύριγγες ή/και βελόνες χαμηλού νεκρού όγκου. Ο συνδυασμός σύριγγας και βελόνας χαμηλού νεκρού όγκου δεν πρέπει να έχει νεκρό όγκο μεγαλύτερο από 35 μικρόλιτρα. Εάν χρησιμοποιηθούν τυπικές σύριγγες και βελόνες, ενδέχεται να μην υπάρχει επαρκής όγκος για την εξαγωγή 10 δόσεων από ένα μεμονωμένο φιαλίδιο. Ανεξάρτητα από τον τύπο σύριγγας και βελόνας:

- Κάθε δόση πρέπει να περιέχει 0,2 ml εμβολίου.
- Εάν η ποσότητα εμβολίου που απομένει στο φιαλίδιο δεν μπορεί να παρέχει μια πλήρη δόση 0,2 ml, απορρίψτε το φιαλίδιο και οποιονδήποτε περίσσιο όγκο.
- Μη συγκεντρώνετε περίσσιο εμβόλιο από πολλαπλά φιαλίδια.

Σε βρέφη ηλικίας 6 έως κάτω των 12 μηνών, η συνιστώμενη θέση ένεσης είναι η προσθιοπλάγια πλευρά του μηρού. Σε άτομα ηλικίας 1 έτους και άνω, η συνιστώμενη θέση ένεσης είναι η προσθιοπλάγια πλευρά του μηρού ή ο δελτοειδής μυς.

Το εμβόλιο δεν πρέπει να ενίεται ενδοαγγειακά, υποδόρια ή ενδοδερμικά.

Το εμβόλιο δεν πρέπει να αναμειγνύεται στην ίδια σύριγγα με οποιαδήποτε άλλα εμβόλια ή φαρμακευτικά προϊόντα.

Για τις προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν τη χορήγηση του εμβολίου, βλ. παράγραφο 4.4.

Για οδηγίες σχετικά με την απόψυξη, τον χειρισμό και την απόρριψη του εμβολίου, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Γενικές συστάσεις

##### Υπερευαισθησία και αναφυλαξία

Έχουν αναφερθεί συμβάντα αναφυλαξίας. Πρέπει πάντοτε να υπάρχει άμεσα διαθέσιμη κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση και παρακολούθηση στην περίπτωση αναφυλακτικής αντίδρασης μετά τη χορήγηση του εμβολίου.

Συνιστάται στενή παρακολούθηση για τουλάχιστον 15 λεπτά μετά τον εμβολιασμό. Δε θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω δόση του εμβολίου σε εκείνους που έχουν παρουσιάσει αναφυλαξία μετά από προηγούμενη δόση του Comirnaty.

##### Μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα

Μετά τον εμβολιασμό με Comirnaty υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας. Οι παθήσεις αυτές μπορούν να εκδηλωθούν εντός λίγων μόλις ημερών μετά τον εμβολιασμό και εμφανίστηκαν κυρίως εντός 14 ημερών. Παρατηρήθηκαν συχνότερα μετά τον δεύτερο εμβολιασμό, και συχνότερα σε νεότερους άνδρες (βλ. παράγραφο 4.8). Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι περισσότερες περιπτώσεις ανακάμπτουν. Ορισμένα περιστατικά απαιτούσαν υποστήριξη εντατικής θεραπείας και έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρα περιστατικά.

Οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να είναι σε επιφυλακή για τυχόν σημεία και συμπτώματα μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας. Οι εμβολιαζόμενοι (συμπεριλαμβανομένων των γονέων ή φροντιστών) θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν συμπτώματα ενδεικτικά της μυοκαρδίτιδας ή της περικαρδίτιδας, όπως (οξύ και επίμονο) θωρακικό άλγος, δύσπνοια ή αίσθημα παλμών μετά τον εμβολιασμό.

Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συμβουλεύονται την καθοδήγηση ή/και τους ειδικούς για τη διάγνωση και τη θεραπεία αυτής της πάθησης.

#### Αντιδράσεις σχετιζόμενες με άγχος

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με άγχος, συμπεριλαμβανομένων αγγειοπνευμονογαστρικών αντιδράσεων (συγκοπή), υπεραερισμού ή αντιδράσεων που σχετίζονται με στρες (π.χ. ζάλη, αίσθημα παλμών, αυξήσεις του καρδιακού ρυθμού, μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, παραισθησία, υπαισθησία και εφίδρωση), μπορεί να παρουσιαστούν σε σχέση με την ίδια τη διαδικασία του εμβολιασμού. Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με στρες είναι προσωρινές και υποχωρούν από μόνες τους. Στα άτομα θα πρέπει να συστήνεται να θέτουν τα συμπτώματα υπόψη του παρόχου του εμβολιασμού για αξιολόγηση. Είναι σημαντικό να υπάρχουν προφυλάξεις για την αποφυγή του τραυματισμού λόγω λιποθυμίας.

#### Συνοδά νοσήματα

Ο εμβολιασμός θα πρέπει να αναβάλλεται σε άτομα με οξεία σοβαρή εμπύρετη νόσο ή οξεία λοίμωξη. Η παρουσία ελαφριάς λοίμωξης ή/και χαμηλού πυρετού δεν θα πρέπει να καθυστερήσει τον εμβολιασμό.

#### Θρομβοπενία και διαταραχές της πηκτικότητας

Όπως και με άλλες ενδομυϊκές ενέσεις, το εμβόλιο θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία ή εκείνα με θρομβοπενία ή οποιαδήποτε διαταραχή της πηκτικότητας (όπως αιμορροφιλία) διότι μπορεί να εμφανιστεί αιμορραγία ή μωλωπισμός μετά από ενδομυϊκή χορήγηση σε αυτά τα άτομα.

#### Ανοσοκατεσταλμένα άτομα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του εμβολίου δεν έχουν αξιολογηθεί σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η αποτελεσματικότητα του Comirnaty Omicron XBB.1.5 μπορεί να είναι χαμηλότερη σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα.

#### Διάρκεια της προστασίας

Η διάρκεια της προστασίας που παρέχεται από το εμβόλιο είναι άγνωστη, καθώς βρίσκεται ακόμα υπό προσδιορισμό μέσω συνεχιζόμενων κλινικών δοκιμών.

#### Περιορισμοί της αποτελεσματικότητας του εμβολίου

Όπως και με κάθε εμβόλιο, ο εμβολιασμός με Comirnaty Omicron XBB.1.5 μπορεί να μην προστατεύει όλους τους λήπτες του εμβολίου. Τα άτομα ενδέχεται να μην προστατεύονται πλήρως μέχρι 7 ημέρες μετά τον εμβολιασμό τους.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η συγχορήγηση του Comirnaty Omicron XBB.1.5 με άλλα εμβόλια δεν έχει μελετηθεί.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς δεν προορίζεται για άτομα ηλικίας άνω των 5 ετών.

Για λεπτομέρειες σχετικά με τη χρήση σε άτομα ηλικίας άνω των 5 ετών, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για άλλα σκευάσματα.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Comirnaty Omicron XBB.1.5 δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης, ποδηλασίας και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, ορισμένες από τις επιδράσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8 μπορεί να επηρεάσουν προσωρινά την ικανότητα οδήγησης, ποδηλασίας ή χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του Comirnaty Omicron XBB.1.5 συνάγεται από τα δεδομένα ασφάλειας από τα προηγούμενα εμβόλια Comirnaty.

##### Comirnaty

##### Βρέφη ηλικίας 6 έως 23 μηνών – μετά από 3 δόσεις

Σε μια ανάλυση της Μελέτης 3 (Φάσης 2/3), 1.776 βρέφη (1.178 αρχικά εγκεκριμένο Comirnaty 3 μg και 598 εικονικό φάρμακο) ήταν ηλικίας 6 έως 23 μηνών. Με βάση τα δεδομένα της τυφλοποιημένης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου παρακολούθησης έως την ημερομηνία αποκοπής 29 Απριλίου 2022, 570 βρέφη ηλικίας 6 έως 23 μηνών τα οποία έλαβαν πρωτογενή κύκλο 3 δόσεων (386 Comirnaty 3 μg και 184 εικονικό φάρμακο) παρακολούθηθηκαν για διάμεσο διάστημα 1,3 μηνών μετά την τρίτη δόση.

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη ηλικίας 6 έως 23 μηνών που έλαβαν οποιαδήποτε δόση πρωτογενούς κύκλου περιλάμβαναν ευερεθιστότητα (> 60%), υπνηλία (> 40%), μειωμένη όρεξη (> 30%), ευαισθησία στη θέση ένεσης (> 20%), ερυθρότητα της θέσης ένεσης και πυρετό (> 10%).

##### Παιδιά ηλικίας 2 έως 4 ετών – μετά από 3 δόσεις

Σε μια ανάλυση της Μελέτης 3 (Φάσης 2/3), 2.750 παιδιά (1.835 Comirnaty 3 μg και 915 εικονικό φάρμακο) ήταν ηλικίας 2 έως 4 ετών. Με βάση τα δεδομένα της τυφλοποιημένης ελεγχόμενης με

εικονικό φάρμακο περιόδου παρακολούθησης έως την ημερομηνία αποκοπής 29 Απριλίου 2022, 886 παιδιά ηλικίας 2 έως 4 ετών τα οποία έλαβαν πρωτογενή κύκλο 3 δόσεων (606 Comirnaty 3 μg και 280 εικονικό φάρμακο) παρακολουθήθηκαν για διάμεσο διάστημα 1,4 μηνών μετά την τρίτη δόση.

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 2 έως 4 ετών που έλαβαν οποιαδήποτε δόση πρωτογενούς κύκλου περιλάμβαναν άλγος στη θέση ένεσης και κόπωση (> 40%), ερυθρότητα της θέσης ένεσης και πυρετό (> 10%).

*Παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) – μετά από 2 δόσεις*  
Στη Μελέτη 3, συνολικά 3.109 παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση Comirnaty 10 μg και συνολικά 1.538 παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κατά τον χρόνο της ανάλυσης της Μελέτης 3 Φάσης 2/3 με δεδομένα μέχρι την ημερομηνία αποκοπής 20 Μαΐου 2022, 2.206 (1.481 Comirnaty 10 μg και 725 εικονικό φάρμακο) παιδιά έχουν παρακολουθηθεί για  $\geq 4$  μήνες μετά τη δεύτερη δόση στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυφλοποιημένη περίοδο παρακολούθησης. Η αξιολόγηση της ασφάλειας στη Μελέτη 3 βρίσκεται σε εξέλιξη.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Comirnaty σε συμμετέχοντες 5 έως 11 ετών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών που έλαβαν 2 δόσεις ήταν άλγος της θέσης ένεσης (> 80%), κόπωση (> 50%), κεφαλαλγία (> 30%), ερυθρότητα και οίδημα της θέσης ένεσης ( $\geq 20\%$ ), μυαλγία, ρίγη και διάρροια (> 10%).

*Παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) – μετά την αναμνηστική δόση*  
Σε ένα υποσύνολο από τη Μελέτη 3, συνολικά 401 παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών έλαβαν αναμνηστική δόση του Comirnaty 10 μg τουλάχιστον 5 μήνες (εύρος 5 έως 9 μήνες) μετά την ολοκλήρωση της πρωτογενούς σειράς. Η ανάλυση του υποσυνόλου της Μελέτης 3 Φάσης 2/3 βασίζεται σε δεδομένα έως την ημερομηνία αποκοπής 22 Μαρτίου 2022 (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 1,3 μήνες).

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας για την αναμνηστική δόση ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε μετά τον πρωτογενή κύκλο. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών ήταν άλγος της θέσης ένεσης (> 70%), κόπωση (> 40%), κεφαλαλγία (> 30%), μυαλγία, ρίγη, ερυθρότητα και οίδημα της θέσης ένεσης (> 10%).

*Έφηβοι ηλικίας 12 έως 15 ετών – μετά από 2 δόσεις*  
Σε μια ανάλυση της μακροχρόνιας παρακολούθησης της ασφάλειας στη Μελέτη 2, 2.260 έφηβοι (1.131 Comirnaty και 1.129 εικονικό φάρμακο) ήταν ηλικίας 12 έως 15 ετών. Από αυτούς, 1.559 έφηβοι (786 Comirnaty και 773 εικονικό φάρμακο) έχουν παρακολουθηθεί για  $\geq 4$  μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Η αξιολόγηση της ασφάλειας στη Μελέτη 2 βρίσκεται σε εξέλιξη.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του Comirnaty σε εφήβους 12 έως 15 ετών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε εφήβους ηλικίας 12 έως 15 ετών που έλαβαν 2 δόσεις ήταν άλγος της θέσης ένεσης (>90%), κόπωση και κεφαλαλγία (>70%), μυαλγία και ρίγη (>40%), αρθραλγία και πυρεξία (>20%).

*Συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω – μετά από 2 δόσεις*  
Στη Μελέτη 2, συνολικά 22.026 συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση του Comirnaty 30 μg και συνολικά 22.021 συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω έλαβαν εικονικό φάρμακο (συμπεριλαμβανομένων 138 και 145 εφήβων ηλικίας 16 και 17 ετών στις ομάδες του εμβολίου και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα). Συνολικά 20.519 συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω έλαβαν 2 δόσεις του Comirnaty.

Κατά τον χρόνο της ανάλυσης της Μελέτης 2 με αποκοπή των δεδομένων στις 13 Μαρτίου 2021 για την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο τυφλοποιημένη περίοδο παρακολούθησης έως τις ημερομηνίες άρσης της τυφλοποίησης των συμμετεχόντων, συνολικά 25.651 (58,2%) συμμετέχοντες (13.031 στο Comirnaty και 12.620 στο εικονικό φάρμακο) ηλικίας 16 ετών και άνω είχαν παρακολουθηθεί για  $\geq 4$  μήνες μετά τη δεύτερη δόση. Αυτό συμπεριέλαβε συνολικά 15.111 (7.704 στο Comirnaty και 7.407 στο εικονικό φάρμακο) συμμετέχοντες ηλικίας 16 έως 55 ετών και συνολικά 10.540 (5.327 στο Comirnaty και 5.213 στο εικονικό φάρμακο) συμμετέχοντες ηλικίας 56 ετών και άνω.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω που έλαβαν 2 δόσεις ήταν άλγος της θέσης ένεσης (>80%), κόπωση (>60%), κεφαλαλγία (>50%), μυαλγία (>40%), ρίγη (>30%), αρθραλγία (>20%), πυρεξία και οίδημα στη θέση ένεσης (>10%) και ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριας έντασης και υποχώρησαν πλήρως εντός μερικών ημερών μετά τον εμβολιασμό. Ελαφρώς χαμηλότερη συχνότητα συμβάντων αντιδραστικότητας συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ηλικία.

Το προφίλ ασφάλειας σε 545 συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω που έλαβαν το Comirnaty, οι οποίοι ήταν οροθετικοί για SARS-CoV-2 κατά την έναρξη, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό.

#### *Συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω – μετά την αναμνηστική δόση*

Ένα υποσύνολο από τους συμμετέχοντες στη Φάση 2/3 της Μελέτης 2 με 306 ενήλικες ηλικίας 18 έως 55 ετών, οι οποίοι ολοκλήρωσαν τον αρχικό κύκλο 2 δόσεων του Comirnaty, έλαβαν μια αναμνηστική δόση του Comirnaty περίπου 6 μήνες (εύρος 4,8 έως 8,0 μήνες) μετά τη λήψη της Δόσης 2. Συνολικά, οι συμμετέχοντες που έλαβαν αναμνηστική δόση είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 8,3 μήνες (εύρος 1,1 έως 8,5 μήνες) και 301 συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν για  $\geq 6$  μήνες μετά την αναμνηστική δόση έως την ημερομηνία αποκοπής (22 Νοεμβρίου 2021).

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας για την αναμνηστική δόση ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε μετά από 2 δόσεις. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους συμμετέχοντες ηλικίας 18 έως 55 ετών ήταν άλγος της θέσης ένεσης (>80%), κόπωση (>60%), κεφαλαλγία (>40%), μυαλγία (>30%), ρίγη και αρθραλγία (>20%).

Στη Μελέτη 4, μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη αναμνηστικής δόσης, συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω που εντάχθηκαν από τη Μελέτη 2 έλαβαν μία αναμνηστική δόση Comirnaty (5.081 συμμετέχοντες), ή εικονικό φάρμακο (5.044 συμμετέχοντες) τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη δεύτερη δόση του Comirnaty. Συνολικά, οι συμμετέχοντες που έλαβαν αναμνηστική δόση είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 2,8 μήνες (εύρος 0,3 έως 7,5 μήνες) μετά την αναμνηστική δόση στην τυφλοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο παρακολούθησης έως την ημερομηνία αποκοπής (8 Φεβρουαρίου 2022). Από αυτούς, 1.281 συμμετέχοντες (895 Comirnaty και 386 εικονικό φάρμακο) έχουν παρακολουθηθεί για  $\geq 4$  μήνες μετά την αναμνηστική δόση του Comirnaty. Δεν αναγνωρίστηκαν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες του Comirnaty.

#### *Αναμνηστική δόση μετά τον κύριο εμβολιασμό με ένα άλλο εγκεκριμένο εμβόλιο COVID-19*

Σε 5 ανεξάρτητες μελέτες σχετικά με τη χρήση αναμνηστικής δόσης Comirnaty σε άτομα που είχαν ολοκληρώσει τον κύριο εμβολιασμό με ένα άλλο εγκεκριμένο εμβόλιο COVID-19 (ετερόλογη αναμνηστική δόση), δεν αναγνωρίστηκαν νέα θέματα ασφάλειας.

#### *Comirnaty προσαρμοσμένο στην Όμικρον*

*Βρέφη ηλικίας 6 έως 23 μηνών – μετά την αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση)*

Σε ένα υποσύνολο από τη Μελέτη 6 (Φάση 3), 39 συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως 23 μηνών οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει 3 δόσεις του Comirnaty, έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) 2,1 έως 8,6 μήνες μετά τη λήψη της Δόσης 3. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τουλάχιστον 1,7 μήνες.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας για την αναμνηστική δόση του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (τέταρτη δόση) ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε μετά από 3 δόσεις. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως 23 μηνών ήταν ευερεθιστότητα (> 20%), μειωμένη όρεξη (> 10%) και υπνηλία (> 10%).

*Παιδιά ηλικίας 2 έως 4 ετών – μετά την αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση)*

Σε ένα υποσύνολο από τη Μελέτη 6 (Φάση 3), 124 συμμετέχοντες ηλικίας 2 έως 4 ετών οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει 3 δόσεις του Comirnaty, έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) 2,2 έως 8,6 μήνες μετά τη λήψη της Δόσης 3. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τουλάχιστον 1,8 μήνες.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας για την αναμνηστική δόση του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (τέταρτη δόση) ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε μετά από 3 δόσεις. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε συμμετέχοντες ηλικίας 2 έως 4 ετών ήταν άλγος της θέσης ένεσης (> 30%) και κόπωση (> 20%).

*Παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) – μετά την αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση)*

Σε ένα υποσύνολο από τη Μελέτη 6 (Φάση 3), 113 συμμετέχοντες ηλικίας 5 έως 11 ετών οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει 3 δόσεις του Comirnaty, έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 μg) 2,6 έως 8,5 μήνες μετά τη λήψη της Δόσης 3. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τουλάχιστον 1,6 μήνες.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας για την αναμνηστική δόση του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (τέταρτη δόση) ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε μετά από 3 δόσεις. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε συμμετέχοντες ηλικίας 5 έως 11 ετών ήταν άλγος της θέσης ένεσης (> 60%), κόπωση (> 40%), κεφαλαλγία (> 20%) και μυϊκός πόνος (> 10%).

*Συμμετέχοντες ηλικίας 12 ετών και άνω – μετά από μια αναμνηστική δόση του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (τέταρτη δόση)*

Σε ένα υποσύνολο από τη Μελέτη 5 (Φάση 2/3), 107 συμμετέχοντες ηλικίας 12 έως 17 ετών, 313 συμμετέχοντες ηλικίας 18 έως 55 ετών και 306 συμμετέχοντες ηλικίας 56 ετών και άνω οι οποίοι είχαν ολοκληρώσει 3 δόσεις του Comirnaty, έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 μικρογραμμάρια) 5,4 έως 16,9 μήνες μετά τη λήψη της Δόσης 3. Οι συμμετέχοντες που έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 είχαν διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τουλάχιστον 1,5 μήνες.

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας για την αναμνηστική δόση του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (τέταρτη δόση) ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε μετά από 3 δόσεις. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους συμμετέχοντες ηλικίας 12 ετών και άνω ήταν άλγος της θέσης ένεσης (> 60%), κόπωση (> 50%), κεφαλαλγία (> 40%), μυϊκός πόνος (> 20%), ρίγη (> 10%) και πόνος στις αρθρώσεις (> 10%).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών από τις κλινικές μελέτες του Comirnaty και του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Comirnaty σε άτομα ηλικίας 6 μηνών και άνω

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας:

Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ),

Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ),

Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ),

Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ),

Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ),

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες από τις κλινικές δοκιμές του Comirnaty και του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Comirnaty σε άτομα ηλικίας 6 μηνών και άνω**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ )	Συχνές ( $\geq 1/100$ έως $< 1/10$ )	Όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$ )	Σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$ )	Πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ )	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λεμφαδενοπάθεια <sup>α</sup>				
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. εξάνθημα <sup>β</sup> , κνησμός, κνίδωση, αγγειοοίδημα <sup>β</sup> )			Αναφυλαξία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Μειωμένη όρεξη <sup>ι</sup>			
Ψυχιατρικές διαταραχές	Ευερεθιστότητα <sup>α</sup>		Αϋπνία			
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία, Υπνηλία <sup>α</sup>		Ζάλη <sup>δ</sup> , Λήθαργος	Οξεία περιφερική παράλυση του προσωπικού νεύρου <sup>γ</sup>		Παραισθησία <sup>δ</sup> , Υπαισθησία <sup>δ</sup>
Καρδιακές διαταραχές					Μυοκαρδίτιδα <sup>δ</sup> , Περικαρδίτιδα <sup>δ</sup>	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια <sup>δ</sup>	Ναυτία, έμετος <sup>δ</sup>				
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Υπεριδρωσία, Επεισόδια νυκτερινής εφίδρωσης			Πολύμορφο ερύθημα <sup>δ</sup>

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Μυαλγία		Πόνος στα άκρα <sup>ε</sup>			
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού						Έντονη εμμηνόρροια <sup>ιβ</sup>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Άλγος της θέσης ένεσης, Ευαισθησία της θέσης ένεσης <sup>α</sup> , Κόπωση, Ρίγη, Πυρεξία <sup>στ</sup> , Οίδημα στη θέση ένεσης	Ερυθρότητα στη θέση ένεσης <sup>η</sup>	Εξασθένηση, Κακουχία, Κνησμός στη θέση ένεσης			Εκτεταμένο οίδημα του εμβολιασμένου άκρου <sup>δ</sup> , Οίδημα στο πρόσωπο <sup>ζ</sup>

- α. Σε συμμετέχοντες ηλικίας 5 ετών και άνω, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα λεμφαδενοπάθειας μετά από αναμνηστική ( $\leq 2,8\%$ ) δόση από ό,τι μετά από πρωτογενείς ( $\leq 0,9\%$ ) δόσεις του εμβολίου.
- β. Η κατηγορία συχνότητας για το αγγειοοίδημα ήταν σπάνιες.
- γ. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης της ασφάλειας της κλινικής δοκιμής μέχρι τις 14 Νοεμβρίου 2020, οξεία περιφερική παράλυση του προσωπικού νεύρου (ή πάρεση) αναφέρθηκε από τέσσερις συμμετέχοντες στην ομάδα του εμβολίου mRNA COVID-19. Η έναρξη της παράλυσης του προσωπικού νεύρου ήταν την Ημέρα 37 μετά τη Δόση 1 (ο συμμετέχων δεν έλαβε τη Δόση 2) και τις Ημέρες 3, 9 και 48 μετά τη Δόση 2. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις οξείας περιφερικής παράλυσης του προσωπικού νεύρου (ή πάρεσης) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.
- δ. Ανεπιθύμητη ενέργεια που καθορίστηκε μετά την κυκλοφορία.
- ε. Αναφέρεται στο χέρι όπου χορηγήθηκε το εμβόλιο.
- στ. Υψηλότερη συχνότητα πυρεξίας παρατηρήθηκε μετά τη δεύτερη δόση σε σύγκριση με την πρώτη δόση.
- ζ. Μετά την κυκλοφορία του εμβολίου στην αγορά, αναφέρθηκε οίδημα στο πρόσωπο από εμβολιαζόμενους με ιστορικό χρήσης ενέσιμων δερματολογικών εμφυτευμάτων.
- η. Ερυθρότητα της θέσης ένεσης εμφανίστηκε σε υψηλότερη συχνότητα (πολύ συχνή) σε συμμετέχοντες ηλικίας 6 μηνών έως 11 ετών
- θ. Η κατηγορία συχνότητας για το εξάνθημα ήταν συχνές στους συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως 23 μηνών.
- ι. Η κατηγορία συχνότητας για τη μειωμένη όρεξη ήταν πολύ συχνές στους συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως 23 μηνών.
- ια. Η ευερεθιστότητα, η ευαισθησία της θέσης ένεσης και η υπνηλία αφορούν τους συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως 23 μηνών.
- ιβ. Τα περισσότερα περιστατικά φαίνεται ότι δεν είναι σοβαρά και έχουν προσωρινό χαρακτήρα.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Μυοκαρδίτιδα και περικαρδίτιδα

Ο αυξημένος κίνδυνος μυοκαρδίτιδας μετά τον εμβολιασμό με Comirnaty είναι υψηλότερος σε νεότερους άνδρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Δύο μεγάλες ευρωπαϊκές φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες αξιολόγησαν τον επιπλέον κίνδυνο για τους νεότερους άνδρες μετά τη δεύτερη δόση του Comirnaty. Μία μελέτη κατέδειξε ότι σε διάστημα 7 ημερών μετά τη δεύτερη δόση τα επιπλέον περιστατικά μυοκαρδίτιδας ήταν περίπου 0,265 (95% ΔΕ 0,255 - 0,275) στους άνδρες ηλικίας 12-29 ετών ανά 10.000 άτομα σε σύγκριση με τα άτομα που δεν είχαν εμβολιαστεί. Σε μια άλλη μελέτη, σε διάστημα 28 ημερών μετά τη δεύτερη δόση, υπήρξαν 0,56 (ΔΕ 95%

0,37 - 0,74) επιπλέον περιστατικά μυοκαρδίτιδας σε άνδρες ηλικίας 16-24 ετών ανά 10.000 άτομα σε σύγκριση με άτομα που δεν είχαν εμβολιαστεί.

Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος μυοκαρδίτιδας και περικαρδίτιδας μετά τον εμβολιασμό με Comirnaty σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών φαίνεται να είναι χαμηλότερος από ό,τι στις ηλικίες 12 έως 17 ετών.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς και να περιλαμβάνουν τον αριθμό παρτίδας/Lot εάν είναι διαθέσιμος:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22608607  
Φαξ: + 357 22608669  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεδομένα υπερδοσολογίας είναι διαθέσιμα από 52 συμμετέχοντες της μελέτης που συμπεριλήφθηκαν στην κλινική δοκιμή οι οποίοι, λόγω σφάλματος στην αραίωση, έλαβαν 58 μικρογραμμάρια Comirnaty. Οι λήπτες του εμβολίου δεν ανέφεραν αύξηση της αντιδραστικότητας ή των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών και πιθανή συμπτωματική θεραπεία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: εμβόλια, ιικά εμβόλια, κωδικός ATC: J07BN01

#### Μηχανισμός δράσης

Το αγγελιοφόρο RNA τροποποιημένων νουκλεοσιδίων στο Comirnaty μορφοποιείται σε λιπιδικά νανοσωματίδια, τα οποία επιτρέπουν την είσοδο του μη πολλαπλασιαζόμενου RNA στα κύτταρα-ξενιστές καθοδηγώντας την παροδική έκφραση του αντιγόνου S του SARS-CoV-2. Το mRNA κωδικοποιεί για την πλήρους μήκους μεμβρανική πρωτεΐνη S με δύο σημειακές μεταλλάξεις εντός της κεντρικής έλικας. Η μετάλλαξη αυτών των δύο αμινοξέων σε προλίνη κλειδώνει την S στη διαμόρφωση προσύντηξης, η οποία είναι μια αντιγονικά προτιμώμενη διαμόρφωση. Το εμβόλιο προκαλεί απαντήσεις εξουδετερωτικών αντισωμάτων και κυτταρικής ανοσίας στο αντιγόνο ακίδας (S), οι οποίες μπορεί να συνεισφέρουν στην προστασία έναντι της COVID-19.

## Αποτελεσματικότητα

### Comirnaty προσαρμοσμένο στην Όμικρον

*Ανοσογονικότητα σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών – μετά την αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση)*

Σε μια ανάλυση ενός υποσύνολου από τη Μελέτη 6, 60 συμμετέχοντες ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) αφού είχαν λάβει 3 προηγούμενες δόσεις Comirnaty 3 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν δεδομένα ανοσογονικότητας από ένα συγκριτικό υποσύνολο συμμετεχόντων ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών στη Μελέτη 3 που έλαβαν 3 δόσεις Comirnaty 3 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς.

Στον 1 μήνα μετά από μια αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση), μια αναμνηστική δόση με Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) προκάλεσε υψηλότερους ειδικούς για Όμικρον BA.4-5 εξουδετερωτικούς τίτλους (ανεξαρτήτως της κατάστασης SARS-CoV-2 κατά την έναρξη) σε σύγκριση με τους τίτλους στη συγκριτική ομάδα που έλαβε 3 δόσεις Comirnaty 3 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς. Το Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (1,5/1,5 μg) προκάλεσε επίσης παρόμοιους ειδικούς για το στέλεχος αναφοράς τίτλους σε σύγκριση με τους τίτλους στη συγκριτική ομάδα.

Τα αποτελέσματα της ανοσογονικότητας του εμβολίου μετά από μια αναμνηστική δόση στους συμμετέχοντες ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2. Γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι – Υποσύνολο Μελέτης 6 – συμμετέχοντες με ή χωρίς ενδείξεις λοίμωξης – ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών – πληθυσμός αξιολογήσιμης ανοσογονικότητας**

Δοκιμασία εξουδετέρωσης SARS-CoV-2	Ηλικιακή ή ομάδα	Χρονικό σημείο δειγματοληψίας <sup>α</sup>	Ομάδα εμβολίου (όπως εκχωρήθηκε/τυχαιοποιήθηκε)			
			Μελέτη 6 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 1,5/1,5 μg Δόση 4 και 1 μήνα μετά τη Δόση 4		Μελέτη 3 Comirnaty 3 μg Δόση 3 και 1 μήνα μετά τη Δόση 3	
			n <sup>β</sup>	GMT <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )	n <sup>β</sup>	GMT <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (τίτλος) <sup>δ</sup>	6 μηνών έως 4 ετών	Προεμβολιασμός	54	192,5 (120,4, 307,8)	54	70,5 (51,1, 97,2)
		1 μήνας	58	1.695,2 (1.151,8, 2.494,9)	54	607,9 (431,1, 857,2)
Στέλεχος αναφοράς - NT50 (τίτλος) <sup>δ</sup>	6 μηνών έως 4 ετών	Προεμβολιασμός	57	2.678,1 (1.913,0, 3.749,2)	53	776,8 (536,4, 1.125,0)
		1 μήνας	58	9.733,0 (7.708,2, 12.289,6)	53	9.057,3 (7.223,4, 11.356,8)

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, GMT = γεωμετρικός μέσος τίτλος, LLOQ = κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης, NT50 = εξουδετερωτικός τίτλος 50%, SARS-CoV-2 = κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2.

- Καθορισμένα από το πρωτόκολλο χρονικά σημεία για τη συλλογή δείγματος αίματος.
- n = Αριθμός συμμετεχόντων με έγκυρα και καθορισμένα αποτελέσματα δοκιμασίας για τη συγκεκριμένη δοκιμασία στο δεδομένο χρονικό σημείο δειγματοληψίας.
- Οι GMTs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση του λογαριθμικού μέσου των τίτλων και των αντίστοιχων CIs (με βάση την κατανομή t Student). Τα αποτελέσματα δοκιμασίας κάτω από το LLOQ ορίστηκαν σε  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Οι NT50 SARS-CoV-2 προσδιορίστηκαν με τη χρήση επικυρωμένης πλατφόρμας δοκιμασίας 384 κοιλοτήτων (αρχικό στέλεχος [USA-WA1/2020, που απομονώθηκε τον Ιανουάριο του 2020] και Omicron B.1.1.529 υποπαράλλαξη BA.4/BA.5).

*Ανοσογονικότητα σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) – μετά την αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση)*

Σε μια ανάλυση ενός υποσυνόλου από τη Μελέτη 6, 103 συμμετέχοντες ηλικίας 5 έως 11 ετών, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως μια πρωτογενή σειρά 2 δόσεων και μια αναμνηστική δόση με Comirnaty, έλαβαν μια αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν δεδομένα ανοσογονικότητας από ένα συγκριτικό υποσύνολο συμμετεχόντων ηλικίας 5 έως 11 ετών στη Μελέτη 3 που έλαβαν 3 δόσεις Comirnaty. Στους συμμετέχοντες ηλικίας 5 έως 11 ετών που έλαβαν τέταρτη δόση Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 και στους συμμετέχοντες ηλικίας 5 έως 11 ετών που έλαβαν τρίτη δόση Comirnaty, το 57,3% και το 58,4% ήταν θετικοί για SARS-CoV-2 κατά την έναρξη, αντίστοιχα.

Η ανοσοαπόκριση 1 μήνα μετά από μια αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 προκάλεσε γενικά παρόμοιους ειδικούς για Όμικρον BA.4/BA.5 εξουδετερωτικούς τίτλους σε σύγκριση με τους τίτλους στη συγκριτική ομάδα που έλαβε 3 δόσεις Comirnaty. Το Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 προκάλεσε επίσης παρόμοιους ειδικούς για το στέλεχος αναφοράς τίτλους σε σύγκριση με τους τίτλους στη συγκριτική ομάδα.

Τα αποτελέσματα της ανοσογονικότητας του εμβολίου μετά από μια αναμνηστική δόση στους συμμετέχοντες ηλικίας 5 έως 11 ετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3. Μελέτη 6 – Λόγος γεωμετρικών μέσων και γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι – συμμετέχοντες με ή χωρίς ενδείξεις λοίμωξης – ηλικίας 5 έως 11 ετών – πληθυσμός αξιολογήσιμης ανοσογονικότητας**

Δοκιμασία εξουδετέρωσης SARS-CoV-2	Χρονικό σημείο δειγματοληψίας <sup>α</sup>	Ομάδα εμβολίου (όπως εκχωρήθηκε/τυχαιοποιήθηκε)				
		Μελέτη 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Δόση 4 και 1 μήνα μετά τη Δόση 4		Μελέτη 3 Comirnaty 10 µg Δόση 3 και 1 μήνα μετά τη Δόση 3		Μελέτη 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n <sup>β</sup>	GMT <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )	n <sup>β</sup>	GMT <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )	GMR <sup>δ</sup> (95% CI <sup>δ</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (τίτλος) <sup>ε</sup>	Πριν τον εμβολιασμό	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 μήνας	102	2.189,9 (1.742,8, 2.751,7)	113	1.393,6 (1.175,8, 1.651,7)	1,12 (0,92, 1,37)
Στέλεχος αναφοράς - NT50 (τίτλος) <sup>ε</sup>	Πριν τον εμβολιασμό	102	2.904,0 (2.372,6, 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7, 1.658,2)	-
	1 μήνας	102	8.245,9 (7.108,9, 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5, 8.267,8)	-

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, GMR = λόγος γεωμετρικών μέσων, GMT = γεωμετρικός μέσος τίτλος, LLOQ = κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης, LS = μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων, N-δεσμευτικό = δεσμευτικό σε νουκλεοπρωτεΐνες SARS-CoV-2, NT50 = εξουδετερωτικός τίτλος 50%, SARS-CoV-2 = κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2.

- Καθορισμένα από το πρωτόκολλο χρονικά σημεία για τη συλλογή δείγματος αίματος.
- n = Αριθμός συμμετεχόντων με έγκυρα και καθορισμένα αποτελέσματα δοκιμασίας για τη συγκεκριμένη δοκιμασία στο δεδομένο χρονικό σημείο δειγματοληψίας.
- Οι GMTs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση του λογαριθμικού μέσου των τίτλων και των αντίστοιχων CIs (με βάση την κατανομή t Student). Τα αποτελέσματα δοκιμασίας κάτω από το LLOQ ορίστηκαν σε  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Οι GMRs και τα αμφίπλευρα CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση της διαφοράς των μέσων τιμών LS για τη δοκιμασία και των αντίστοιχων CIs με βάση την ανάλυση των λογαριθμικά μετασχηματισμένων αποτελεσμάτων της δοκιμασίας με τη χρήση ενός μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης με λογαριθμικά μετασχηματισμένους εξουδετερωτικούς τίτλους κατά την έναρξη, την κατάσταση λοίμωξης μετά την έναρξη και την ομάδα εμβολίου ως συμμεταβλητές.
- Οι NT50 SARS-CoV-2 προσδιορίστηκαν με τη χρήση επικυρωμένης πλατφόρμας δοκιμασίας 384 κοιλότητων (αρχικό στέλεχος [USA-WA1/2020, που απομονώθηκε τον Ιανουάριο του 2020] και Omicron B.1.1.529 υποπαραλλαγή BA.4/BA.5).

*Ανοσογονικότητα σε συμμετέχοντες ηλικίας 12 ετών και άνω – μετά την αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση)*  
 Σε μια ανάλυση ενός υποσυνόλου από τη Μελέτη 5, 105 συμμετέχοντες ηλικίας 12 έως 17 ετών, 297 συμμετέχοντες ηλικίας 18 έως 55 ετών και 286 συμμετέχοντες ηλικίας 56 ετών και άνω, οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως μια πρωτογενή σειρά 2 δόσεων και μια αναμνηστική δόση με Comirnaty, έλαβαν μια αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Στους συμμετέχοντες ηλικίας 12 έως 17 ετών, 18 έως 55 ετών και 56 ετών και άνω, 75,2%, 71,7% και 61,5% ήταν θετικοί για SARS-CoV-2 κατά την έναρξη, αντίστοιχα.

Οι αναλύσεις των τίτλων εξουδετερωτικών αντισωμάτων στο 50% (NT50) έναντι του Όμικρον BA.4-5 και έναντι του στελέχους αναφοράς μεταξύ των συμμετεχόντων ηλικίας 56 ετών και άνω οι οποίοι έλαβαν μια αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 στη Μελέτη 5 σε

σύγκριση με ένα υποσύνολο συμμετεχόντων από τη Μελέτη 4 οι οποίοι έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) Comirnaty κατέδειξαν ανωτερότητα του Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ως προς το Comirnaty με βάση τον λόγο γεωμετρικών μέσων (GMR) και μη κατωτερότητα με βάση τη διαφορά στα ποσοστά οροαπόκρισης σε σχέση με την απόκριση έναντι του Omicron BA.4-5, και μη κατωτερότητα της ανοσοαπόκρισης έναντι του στελέχους αναφοράς με βάση τον GMR (Πίνακας 4).

Οι αναλύσεις των NT50 έναντι του Omicron BA.4/BA.5 μεταξύ συμμετεχόντων ηλικίας 18 έως 55 ετών σε σύγκριση με συμμετέχοντες ηλικίας 56 ετών και άνω οι οποίοι έλαβαν μια αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 στη Μελέτη 5 κατέδειξαν μη κατωτερότητα της απόκρισης έναντι του Omicron BA.4-5 μεταξύ των συμμετεχόντων ηλικίας 18 έως 55 ετών σε σύγκριση με συμμετέχοντες ηλικίας 56 ετών και άνω, τόσο για τον GMR όσο και για τη διαφορά στα ποσοστά οροαπόκρισης (Πίνακας 4).

Η μελέτη αξιολόγησε επίσης το επίπεδο των NT50 έναντι του Όμικρον BA.4-5 SARS-CoV-2 και των στελεχών αναφοράς πριν από τον εμβολιασμό και 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό στους συμμετέχοντες που έλαβαν αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) (Πίνακας 5).

**Πίνακας 4. GMTs (NT50) έναντι του SARS-CoV-2 και διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχόντων με οροαπόκριση στον 1 μήνα μετά τον κύκλο εμβολιασμού – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 από τη Μελέτη 5 και Comirnaty από το υποσύνολο της Μελέτης 4 – συμμετέχοντες με ή χωρίς ενδείξεις λοίμωξης με SARS-CoV-2 – πληθυσμός αξιολογήσιμης ανοσογονικότητας**

GMTs (NT50) έναντι του SARS-CoV-2 στον 1 μήνα μετά τον κύκλο εμβολιασμού								
Δοκιμασία εξουδετέρωσης SARS-CoV-2	Μελέτη 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Υποσύνολο Μελέτης 4 Comirnaty		Σύγκριση ηλικιακών ομάδων	Σύγκριση ομάδων εμβολίου
	ηλικίας 18 έως 55 ετών		ηλικίας 56 ετών και άνω		ηλικίας 56 ετών και άνω		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ηλικίας 18 έως 55 ετών/ηλικίας ≥ 56 ετών	ηλικίας ≥ 56 ετών Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n <sup>a</sup>	GMT <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>β</sup> (95% CI <sup>β</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>β</sup> (95% CI <sup>β</sup> )	GMR <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )	GMR <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (τίτλος) <sup>δ</sup>	297	4.455,9 (3.851,7, 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8, 4.863,8)	282	938,9 (802,3, 1.098,8)	0,98 (0,83, 1,16) <sup>ε</sup>	2,91 (2,45, 3,44) <sup>στ</sup>
Στέλεχος αναφοράς – NT50 (τίτλος) <sup>δ</sup>	-	-	286	16.250,1 (14.499,2, 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7, 11.581,8)	-	1,38 (1,22, 1,56) <sup>ς</sup>
Διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχόντων με οροαπόκριση στον 1 μήνα μετά τον κύκλο εμβολιασμού								
	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Υποσύνολο Μελέτης 4 Comirnaty		Σύγκριση ηλικιακών ομάδων	Σύγκριση ομάδων εμβολίου ηλικίας ≥ 56 ετών

	ηλικίας 18 έως 55 ετών		ηλικίας 56 ετών και άνω		ηλικίας 56 ετών και άνω		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ηλικίας 18 έως 55 ετών/≥ 56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
Δοκιμασία εξουδετέρωσης SARS-CoV-2	N <sup>n</sup>	n <sup>0</sup> (%) (95% CI <sup>α</sup> )	N <sup>n</sup>	n <sup>0</sup> (%) (95% CI <sup>α</sup> )	N <sup>n</sup>	n <sup>0</sup> (%) (95% CI <sup>β</sup> )	Difference <sup>α</sup> (95% CI <sup>β</sup> )	Difference <sup>α</sup> (95% CI <sup>β</sup> )
Omicron BA.4-5 - NT50 (τίτλος) <sup>δ</sup>	294	180 (61,2) (55,4, 66,8)	282	188 (66,7) (60,8, 72,1)	273	127 (46,5) (40,5, 52,6)	-3,03 (-9,68, 3,63) <sup>γ</sup>	26,77 (19,59, 33,95) <sup>δ</sup>

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, GMR = λόγος γεωμετρικών μέσων, GMT = γεωμετρικός μέσος τίτλος, LLOQ = κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης, LS = μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων, NT50 = εξουδετερωτικός τίτλος 50%, SARS-CoV-2 = κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2.

Σημείωση: Η οροαπόκριση ορίζεται ως η επίτευξη αύξησης κατά  $\geq 4$  φορές από την έναρξη. Εάν η μέτρηση κατά την έναρξη είναι κάτω από το LLOQ, ένα αποτέλεσμα δοκιμασίας μετά τον εμβολιασμό  $\geq 4 \times$  LLOQ θεωρείται ως οροαπόκριση.

- n = Αριθμός συμμετεχόντων με έγκυρα και καθορισμένα αποτελέσματα δοκιμασίας για τη συγκεκριμένη δοκιμασία στο δεδομένο χρονικό σημείο δειγματοληψίας.
- Οι GMTs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση του λογαριθμικού μέσου των τίτλων και των αντίστοιχων CIs (με βάση την κατανομή t Student). Τα αποτελέσματα δοκιμασίας κάτω από το LLOQ ορίστηκαν σε  $0,5 \times$  LLOQ.
- Οι GMRs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση της διαφοράς των μέσων τιμών LS και των αντίστοιχων CIs με βάση την ανάλυση των λογαριθμικά μετασχηματισμένων εξουδετερωτικών τίτλων χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης με όρους εξουδετερωτικού τίτλου κατά την έναρξη (λογαριθμική κλίμακα) και της ομάδας εμβολίου ή της ηλικιακής ομάδας.
- Οι NT50 SARS-CoV-2 προσδιορίστηκαν με τη χρήση επικυρωμένης πλατφόρμας δοκιμασίας 384 κοιλιοτήτων (αρχικό στέλεχος [USA-WA1/2020, που απομονώθηκε τον Ιανουάριο του 2020] και Omicron B.1.1.529 υποπαράλλαξη BA.4/BA.5).
- Η μη κατωτερότητα δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τον GMR είναι μεγαλύτερο από 0,67.
- Η ανωτερότητα δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τον GMR είναι μεγαλύτερο από 1.
- Η μη κατωτερότητα δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τον GMR είναι μεγαλύτερο από 0,67 και η σημειακή εκτίμηση του GMR είναι  $\geq 0,8$ .
- N = Αριθμός συμμετεχόντων με έγκυρα και καθορισμένα αποτελέσματα δοκιμασίας για τη συγκεκριμένη δοκιμασία τόσο στο χρονικό σημείο πριν από τον εμβολιασμό όσο και στο δεδομένο χρονικό σημείο δειγματοληψίας. Η τιμή αυτή είναι ο παρονομαστής για τον υπολογισμό του ποσοστού.
- n = Αριθμός συμμετεχόντων με οροαπόκριση για τη δεδομένη δοκιμασία στο δεδομένο χρονικό σημείο δειγματοληψίας.
- Ακριβές αμφίπλευρο CI με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson.
- Διαφορά στις αναλογίες, εκφρασμένη ως ποσοστό.
- Αμφίπλευρο CI, με βάση τη μέθοδο Miettinen και Nurminen διαστρωματωμένο κατά κατηγορία εξουδετερωτικού τίτλου κατά την έναρξη (< διάμεση τιμή,  $\geq$  διάμεση τιμή) για τη διαφορά στις αναλογίες. Η διάμεση τιμή των εξουδετερωτικών τίτλων κατά την έναρξη υπολογίστηκε με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα σε 2 συγκριτικές ομάδες.
- Η μη κατωτερότητα δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τη διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχόντων με οροαπόκριση είναι  $> -10\%$ .
- Η μη κατωτερότητα δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τη διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχόντων με οροαπόκριση είναι  $> -5\%$ .

**Πίνακας 5. Γεωμετρικοί μέσοι τίτλοι – υποσύνολα Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 της Μελέτης 5 – πριν από και 1 μήνα μετά την αναμνηστική δόση (τέταρτη δόση) – συμμετέχοντες ηλικίας 12 ετών και άνω – με ή χωρίς ενδείξεις λοίμωξης – πληθυσμός αξιολογήσιμης ανοσογονικότητας**

Δοκιμασία εξουδετέρωσης SARS-CoV-2	Χρονικό σημείο δειγματοληψίας <sup>α</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		ηλικίας 12 έως 17 ετών		ηλικίας 18 έως 55 ετών		ηλικίας 56 ετών και άνω	
		n <sup>β</sup>	GMT <sup>γ</sup> (95% CI) <sup>γ</sup>	n <sup>β</sup>	GMT <sup>γ</sup> (95% CI) <sup>γ</sup>	n <sup>β</sup>	GMT <sup>γ</sup> (95% CI) <sup>γ</sup>
Omicron BA.4-5 - NT50 (τίτλος) <sup>δ</sup>	Πριν τον εμβολιασμό	104	1.105,8 (835,1, 1.464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 μήνας	105	8.212,8 (6.807,3, 9.908,7)	297	4.455,9 (3.851,7, 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8, 4.863,8)
Στέλεχος αναφοράς – NT50 (τίτλος) <sup>δ</sup>	Πριν τον εμβολιασμό	105	6.863,3 (5.587,8, 8.430,1)	296	4.017,3 (3.430,7, 4.704,1)	284	3.690,6 (3.082,2, 4.419,0)
	1 μήνας	105	23.641,3 (20.473,1, 27.299,8)	296	16.323,3 (14.686,5, 18.142,6)	286	16.250,1 (14.499,2, 18.212,4)

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, GMT = γεωμετρικός μέσος τίτλος, LLOQ = κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης, NT50 = εξουδετερωτικός τίτλος 50%, SARS-CoV-2 = κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2.

- Καθορισμένα από το πρωτόκολλο χρονικά σημεία για τη συλλογή δείγματος αίματος.
- n = Αριθμός συμμετεχόντων με έγκυρα και καθορισμένα αποτελέσματα δοκιμασίας για τη συγκεκριμένη δοκιμασία στο δεδομένο χρονικό σημείο δειγματοληψίας.
- Οι GMTs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση του λογαριθμικού μέσου των τίτλων και των αντίστοιχων CIs (με βάση την κατανομή t Student). Τα αποτελέσματα δοκιμασίας κάτω από το LLOQ ορίστηκαν σε  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- Οι NT50 SARS-CoV-2 προσδιορίστηκαν με τη χρήση επικυρωμένης πλατφόρμας δοκιμασίας 384 κοιλοτήτων (αρχικό στέλεχος [USA-WA1/2020, που απομονώθηκε τον Ιανουάριο του 2020] και Omicron B.1.1.529 υποπαράλλαξη BA.4-5).

### Comirnaty

Η Μελέτη 2 είναι μια πολυκεντρική, πολυεθνική, Φάσης 1/2/3 τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη εύρεσης δόσης τυφλή ως προς τον εξεταστή, επιλογής υποψηφίου εμβολίου και αποτελεσματικότητας σε συμμετέχοντες ηλικίας 12 ετών και άνω. Κατά την τυχαιοποίηση έγινε διαστρωμάτωση κατά ηλικία: 12 έως 15 ετών, 16 έως 55 ετών, ή 56 ετών και άνω, με τουλάχιστον 40% των συμμετεχόντων στο στρώμα  $\geq 56$  ετών. Η μελέτη απέκλεισε συμμετέχοντες οι οποίοι ήταν ανοσοκατεσταλμένοι και όσους είχαν προηγούμενη κλινική ή μικροβιολογική διάγνωση COVID-19. Συμμετέχοντες με προϋπάρχουσα σταθερή νόσο, οριζόμενη ως νόσος που δεν απαιτούσε σημαντική αλλαγή στη θεραπεία ή νοσηλεία για επιδεινούμενη νόσο κατά τη διάρκεια των 6 εβδομάδων πριν την έναρξη, συμπεριλήφθηκαν, όπως επίσης και συμμετέχοντες με γνωστή σταθερή λοίμωξη με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) ή τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV).

#### *Αποτελεσματικότητα σε συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω – μετά από 2 δόσεις*

Στο τμήμα Φάσης 2/3 της Μελέτης 2, με βάση τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν έως τις 14 Νοεμβρίου 2020, περίπου 44.000 συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν εξίσου για να λάβουν 2 δόσεις του αρχικά εγκεκριμένου εμβολίου mRNA COVID-19 ή εικονικού φαρμάκου. Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας συμπεριέλαβαν συμμετέχοντες οι οποίοι έλαβαν τον δεύτερο εμβολιασμό τους εντός 19 έως 42 ημερών μετά τον πρώτο εμβολιασμό τους. Η πλειονότητα (93,1%) των ληπτών του εμβολίου έλαβαν τη δεύτερη δόση 19 ημέρες έως 23 ημέρες μετά τη Δόση 1. Οι συμμετέχοντες προβλέπεται να παρακολουθούνται για έως και 24 μήνες μετά τη Δόση 2, για την αξιολόγηση της

ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας έναντι της COVID-19. Στην κλινική μελέτη, οι συμμετέχοντες όφειλαν να τηρήσουν ένα ελάχιστο διάστημα 14 ημερών πριν και μετά τη χορήγηση ενός εμβολίου γρίπης προκειμένου να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε το εμβόλιο mRNA COVID-19. Στην κλινική μελέτη, οι συμμετέχοντες όφειλαν να τηρήσουν ένα ελάχιστο διάστημα 60 ημερών πριν ή μετά τη λήψη προϊόντων αίματος/πλάσματος ή ανοσοσφαιρινών μέχρι την εξαγωγή συμπερασμάτων της μελέτης προκειμένου να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε το εμβόλιο mRNA COVID-19.

Ο πληθυσμός για την ανάλυση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας περιλάμβανε 36.621 συμμετέχοντες ηλικίας 12 ετών και άνω (18.242 στην ομάδα του εμβολίου mRNA COVID-19 και 18.379 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου) οι οποίοι δεν είχαν ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2, τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση. Επιπλέον, 134 συμμετέχοντες ήταν ηλικίας μεταξύ 16 και 17 ετών (66 στην ομάδα του εμβολίου mRNA COVID-19 και 68 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου) και 1.616 συμμετέχοντες ήταν 75 ετών και άνω (804 στην ομάδα του εμβολίου mRNA COVID-19 και 812 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου).

Κατά τον χρόνο της κύριας ανάλυσης αποτελεσματικότητας, οι συμμετέχοντες είχαν παρακολουθηθεί για συμπτωματική COVID-19 για συνολικά 2.214 ανθρωποέτη για την ομάδα εμβολίου mRNA COVID-19 και συνολικά 2.222 ανθρωποέτη για την ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Δεν υπήρξαν σημαντικές κλινικές διαφορές στη συνολική αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε συμμετέχοντες που διέτρεχαν κίνδυνο σοβαρής COVID-19 συμπεριλαμβανομένων εκείνων με 1 ή περισσότερες συννοσηρότητες που αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρής COVID-19 (π.χ. άσθμα, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, χρόνια πνευμονοπάθεια, σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση).

Οι πληροφορίες αποτελεσματικότητας του εμβολίου παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6. Αποτελεσματικότητα του εμβολίου – Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2, κατά ηλικιακή υποομάδα – συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις λοίμωξης τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 – πληθυσμός αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας (7 ημέρες)**

<b>Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 σε συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2*</b>			
<b>Υποομάδα</b>	<b>Εμβόλιο mRNA COVID-19 N<sup>a</sup> = 18.198 Περιπτώσεις n<sup>1β</sup> Χρόνος επιτήρησης<sup>γ</sup> (n<sup>2δ</sup>)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N<sup>a</sup> = 18.325 Περιπτώσεις n<sup>1β</sup> Χρόνος επιτήρησης<sup>γ</sup> (n<sup>2δ</sup>)</b>	<b>Αποτελεσματικότητα του εμβολίου % (95% CI)<sup>ε</sup></b>
Όλοι οι συμμετέχοντες	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0, 97,9)
16 έως 64 ετών	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6, 98,1)
65 ετών και άνω	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7, 99,9)
65 έως 74 ετών	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 ετών και άνω	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Σημείωση: Οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις προσδιορίστηκαν μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR) και τουλάχιστον 1 σύμπτωμα συμβατό με COVID-19 [\*Ορισμός περίπτωσης: (τουλάχιστον 1 από) πυρετός, νέος ή επιδεινούμενος βήχας, νέα ή επιδεινούμενη δύσπνοια, ρίγη, νέος ή επιδεινούμενος μυϊκός πόνος, νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης, πονόλαιμος, διάρροια ή έμετος.]

- \* Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες οι οποίοι δεν είχαν ορολογικές ή ιολογικές ενδείξεις (πριν από 7 ημέρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης) προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 (δηλ. αρνητικοί για N-δεσμευτικό αντίσωμα [ορού] κατά την Επίσκεψη 1 και χωρίς ανίχνευση SARS-CoV-2 μέσω δοκιμασιών ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων (NAAT) [ρινικό επίχρισμα] κατά τις Επισκέψεις 1 και 2) και είχαν αρνητικό NAAT (ρινικό επίχρισμα) σε οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη επίσκεψη πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2.
- α. N = Αριθμός συμμετεχόντων στην καθορισμένη ομάδα.
- β. n1 = Αριθμός συμμετεχόντων που πληρούν τον ορισμό του καταληκτικού σημείου.
- γ. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωποέτη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.
- δ. n2 = Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο.
- ε. Το αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου συνάγεται με βάση τη μέθοδο Clopper-Pearson προσαρμοσμένη στον χρόνο επιτήρησης. Το CI δεν προσαρμόστηκε για πολλαπλότητα.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου mRNA COVID-19 στην πρόληψη της πρώτης εμφάνισης COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο ήταν 94,6% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 89,6% έως 97,6%) σε συμμετέχοντες ηλικίας 16 ετών και άνω με ή χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2.

Επιπλέον, οι αναλύσεις υποομάδων του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας έδειξαν παρόμοιες εκτιμήσεις σημείου αποτελεσματικότητας για όλα τα φύλα, τις εθνοτικές ομάδες και τους συμμετέχοντες με ιατρικές συννοσηρότητες συσχετιζόμενες με υψηλό κίνδυνο σοβαρής COVID-19.

Πραγματοποιήθηκαν επικαιροποιημένες αναλύσεις αποτελεσματικότητας με πρόσθετες επιβεβαιωμένες περιπτώσεις COVID-19 που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια της τυφλοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο παρακολούθησης, το οποίο αντιπροσωπεύει έως και 6 μήνες μετά τη Δόση 2 στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας.

Οι επικαιροποιημένες πληροφορίες αποτελεσματικότητας του εμβολίου παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

**Πίνακας 7. Αποτελεσματικότητα του εμβολίου – Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2, κατά ηλικιακή υποομάδα – συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2\* πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 - πληθυσμός αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας (7 ημέρες) κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου παρακολούθησης**

Υποομάδα	Εμβόλιο mRNA COVID-19 N <sup>a</sup> =20.998 Περιπτώσεις n1 <sup>β</sup> Χρόνος επιτήρησης <sup>γ</sup> (n2 <sup>δ</sup> )	Εικονικό φάρμακο N <sup>a</sup> =21.096 Περιπτώσεις n1 <sup>β</sup> Χρόνος επιτήρησης <sup>γ</sup> (n2 <sup>δ</sup> )	Αποτελεσματικότητα του εμβολίου % (95% CI <sup>ε</sup> )
Όλοι οι συμμετέχοντες <sup>στ</sup>	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0, 93,2)
16 έως 64 ετών	70	710	90,6

	4,859 (15.519)	4,654 (15.515)	(87,9, 92,7)
65 ετών και άνω	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3, 97,8)
65 έως 74 ετών	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6, 97,9)
75 ετών και άνω	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9, 99,9)

Σημείωση: Οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις προσδιορίστηκαν μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR) και τουλάχιστον 1 σύμπτωμα συμβατό με COVID-19 (τα συμπτώματα περιλάμβαναν: πυρετό· νέο ή επιδεινούμενο βήχα· νέα ή επιδεινούμενη δύσπνοια· ρίγη· νέο ή επιδεινούμενο μυϊκό πόνο· νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης· πονόλαιμο· διάρροια· έμετο).

\* Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες οι οποίοι δεν είχαν ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 (δηλ. αρνητικοί για N-δεσμευτικό αντίσωμα [ορού] κατά την Επίσκεψη 1 και χωρίς ανίχνευση SARS-CoV-2 μέσω NAAT [ρινικό επίχρισμα] κατά τις Επίσκεψεις 1 και 2) και είχαν αρνητικό NAAT (ρινικό επίχρισμα) σε οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη επίσκεψη πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2.

- α. N = Αριθμός συμμετεχόντων στην καθορισμένη ομάδα.
- β. n1 = Αριθμός συμμετεχόντων που πληρούν τον ορισμό του καταληκτικού σημείου.
- γ. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωποέτη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.
- δ. n2 = Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο.
- ε. Το αμφίπλευρο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου συνάγεται με βάση τη μέθοδο Clopper-Pearson προσαρμοσμένη στον χρόνο επιτήρησης.
- στ. Συμπεριλήφθηκαν επιβεβαιωμένες περιπτώσεις σε συμμετέχοντες ηλικίας 12 έως 15 ετών: 0 στην ομάδα εμβολίου mRNA COVID-19· 16 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Στην επικαιροποιημένη ανάλυση αποτελεσματικότητας, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου mRNA COVID-19 στην πρόληψη της πρώτης εμφάνισης COVID-19 από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 91,1% (95% CI 88,8% έως 93,0%) κατά την περίοδο κατά την οποία οι παραλλαγές Wuhan/άγριου τύπου και Άλφα ήταν τα κυρίαρχα κυκλοφορούντα στελέχη σε συμμετέχοντες στον αξιολογήσιμο πληθυσμό αποτελεσματικότητας με ή χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2.

Επιπλέον, οι επικαιροποιημένες αναλύσεις αποτελεσματικότητας κατά υποομάδα έδειξαν παρόμοιες σημειακές εκτιμήσεις αποτελεσματικότητας σε όλα τα φύλα, τις εθνοτικές ομάδες, τις γεωγραφικές περιοχές και τους συμμετέχοντες με ιατρικές συννοσηρότητες και παχυσαρκία που συσχετίζονται με υψηλό κίνδυνο βαριάς COVID-19.

#### *Αποτελεσματικότητα έναντι βαριάς COVID-19*

Οι επικαιροποιημένες αναλύσεις αποτελεσματικότητας των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας υποστήριξαν το όφελος του εμβολίου mRNA COVID-19 στην πρόληψη βαριάς COVID-19.

Από τις 13 Μαρτίου 2021, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι βαριάς COVID-19 παρουσιάζεται μόνο για τους συμμετέχοντες με ή χωρίς προηγούμενη λοίμωξη SARS-CoV-2 (Πίνακας 8) καθώς ο αριθμός των περιπτώσεων COVID-19 στους συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενη λοίμωξη με SARS-CoV-2 ήταν ο ίδιος με εκείνον των συμμετεχόντων με ή χωρίς προηγούμενη λοίμωξη με SARS-CoV-2 τόσο στην ομάδα εμβολίου mRNA COVID-19 όσο και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

**Πίνακας 8. Αποτελεσματικότητα του εμβολίου – Πρώτη βαριά εμφάνιση COVID-19 σε συμμετέχοντες με ή χωρίς προηγούμενη λοίμωξη με SARS-CoV-2 με βάση τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA)\* μετά τη Δόση 1 ή τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παρακολούθηση**

	<b>Εμβόλιο mRNA COVID-19</b> <b>Περιπτώσεις n1<sup>α</sup></b> <b>Χρόνος επιτήρησης (n2<sup>β</sup>)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο</b> <b>Περιπτώσεις n1<sup>α</sup></b> <b>Χρόνος επιτήρησης (n2<sup>β</sup>)</b>	<b>Αποτελεσματικότητα του εμβολίου % (95% CI)</b>
Μετά τη Δόση 1 <sup>δ</sup>	1 8,439 <sup>ε</sup> (22.505)	30 8,288 <sup>ε</sup> (22.435)	96,7 (80,3, 99,9)
7 ημέρες μετά τη Δόση 2 <sup>στ</sup>	1 6,522 <sup>ζ</sup> (21.649)	21 6,404 <sup>ζ</sup> (21.730)	95,3 (70,9, 99,9)

Σημείωση: Οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις προσδιορίστηκαν μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR) και τουλάχιστον 1 σύμπτωμα συμβατό με COVID-19 (τα συμπτώματα περιλάμβαναν: πυρετό· νέο ή επιδεινούμενο βήχα· νέα ή επιδεινούμενη δύσπνοια· ρίγη· νέο ή επιδεινούμενο μυϊκό πόνο· νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης· πονόλαιμο· διάρροια· έμετο).

\* Βαριά νόσηση από COVID-19 όπως ορίζεται από τον FDA είναι επιβεβαιωμένη COVID-19 και παρουσία τουλάχιστον 1 από τα ακόλουθα:

- Κλινικά σημεία σε ανάπαυση ενδεικτικά βαριάς συστηματικής νόσου (αναπνευστικός ρυθμός  $\geq 30$  αναπνοές ανά λεπτό, καρδιακός ρυθμός  $\geq 125$  παλμοί ανά λεπτό, κορεσμός οξυγόνου  $\leq 93\%$  σε αέρα δωματίου στο επίπεδο της θάλασσας ή λόγος μερικής πίεσης αρτηριακού οξυγόνου προς κλασματικό εισπνεόμενο οξυγόνο  $< 300$  mm Hg)·
- Αναπνευστική ανεπάρκεια [οριζόμενη ως ανάγκη για οξυγόνο υψηλής ροής, μη επεμβατικό αερισμό, μηχανικό αερισμό ή εξωσωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης (ECMO)]·
- Ενδείξεις καταπληξίας (συστολική πίεση του αίματος  $< 90$  mm Hg, διαστολική πίεση του αίματος  $< 60$  mm Hg, ή ανάγκη για αγγειοσυσπαστικά)·
- Σημαντική οξεία νεφρική, ηπατική ή νευρολογική δυσλειτουργία·
- Εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας·
- Θάνατος.

α. n1 = Αριθμός συμμετεχόντων που πληρούν τον ορισμό του καταληκτικού σημείου.

β. n2 = Αριθμός συμμετεχόντων με κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο.

γ. Το αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου συνάγεται με βάση τη μέθοδο Clorpper-Pearson προσαρμοσμένη στον χρόνο επιτήρησης.

δ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση τον πληθυσμό όλης της διαθέσιμης αποτελεσματικότητας Δόσης 1 (τροποποιημένη πρόθεση θεραπείας), ο οποίος περιλάμβανε όλους τους τυχαιοποιημένους συμμετέχοντες που έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση της παρέμβασης της μελέτης.

ε. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωποέτη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι από τη Δόση 2 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

στ. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση τον αξιολογήσιμο πληθυσμό αποτελεσματικότητας (7 ημέρες) που περιλάμβανε όλους τους κατάλληλους τυχαιοποιημένους συμμετέχοντες που λαμβάνουν όλη(ες) τη(τις) δόση(εις) της παρέμβασης της μελέτης όπως τυχαιοποιήθηκαν εντός του προκαθορισμένου παραθύρου, δεν έχουν άλλες σημαντικές αποκλίσεις από το πρωτόκολλο, όπως καθορίστηκε από τον κλινικό ιατρό.

ζ. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωποέτη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας με κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

*Αποτελεσματικότητα και ανοσογονικότητα σε εφήβους ηλικίας 12 έως 15 ετών – μετά από 2 δόσεις*  
Σε μια αρχική ανάλυση της Μελέτης 2 σε εφήβους ηλικίας 12 έως 15 ετών (που αντιπροσώπευε διάμεση διάρκεια παρακολούθησης > 2 μηνών μετά τη Δόση 2) χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης, δεν υπήρξαν περιπτώσεις σε 1.005 συμμετέχοντες που έλαβαν το εμβόλιο, ενώ υπήρξαν 16 περιπτώσεις σε 978 που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η εκτίμηση σημείου για την αποτελεσματικότητα είναι 100% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 75,3, 100,0). Σε συμμετέχοντες με ή χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης, υπήρξαν 0 περιπτώσεις στους 1.119 που έλαβαν εμβόλιο και 18 περιπτώσεις στους 1.110 συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυτό επίσης υποδεικνύει ότι η εκτίμηση σημείου για την αποτελεσματικότητα είναι 100% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 78,1, 100,0).

Πραγματοποιήθηκαν επικαιροποιημένες αναλύσεις αποτελεσματικότητας με πρόσθετες επιβεβαιωμένες περιπτώσεις COVID-19 που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια της τυφλοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο παρακολούθησης, το οποίο αντιπροσωπεύει έως και 6 μήνες μετά τη Δόση 2 στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας.

Στην επικαιροποιημένη ανάλυση αποτελεσματικότητας της Μελέτης 2 σε εφήβους ηλικίας 12 έως 15 ετών χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης, δεν υπήρξαν περιπτώσεις σε 1.057 συμμετέχοντες που έλαβαν το εμβόλιο, ενώ υπήρξαν 28 περιπτώσεις σε 1.030 που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η εκτίμηση σημείου για την αποτελεσματικότητα είναι 100% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 86,8, 100,0) κατά την περίοδο κατά την οποία η παραλλαγή Άλφα ήταν το κυρίαρχο κυκλοφορούν στέλεχος. Σε συμμετέχοντες με ή χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης, υπήρξαν 0 περιπτώσεις στους 1.119 που έλαβαν εμβόλιο και 30 περιπτώσεις στους 1.109 συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυτό επίσης υποδεικνύει ότι η εκτίμηση σημείου για την αποτελεσματικότητα είναι 100% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 87,5, 100,0).

Στη Μελέτη 2, μια ανάλυση των εξουδερωτικών τίτλων SARS-CoV-2 στον 1 μήνα μετά τη Δόση 2 διενεργήθηκε σε ένα τυχαία επιλεγμένο υποσύνολο συμμετεχόντων οι οποίοι δεν είχαν ορολογικές ή ιολογικές ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης SARS-CoV-2 έως 1 μήνα μετά τη Δόση 2, συγκρίνοντας την απάντηση σε εφήβους ηλικίας 12 έως 15 ετών (n = 190) με συμμετέχοντες ηλικίας 16 έως 25 ετών (n = 170).

Ο λόγος των γεωμετρικών μέσων τίτλων (GMT) στην ηλικιακή ομάδα 12 έως 15 ετών ως προς την ηλικιακή ομάδα 16 έως 25 ετών ήταν 1,76, με αμφίπλευρο 95% CI 1,47 έως 2,10. Συνεπώς, το κριτήριο μη κατωτερότητας 1,5 εκπληρώθηκε, καθώς το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τον λόγο γεωμετρικών μέσων [GMR] ήταν >0,67.

*Αποτελεσματικότητα και ανοσογονικότητα σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) – μετά από 2 δόσεις*

Η Μελέτη 3 είναι μια μελέτη Φάσης 1/2/3 που αποτελείται από ένα ανοικτής επισήμανσης τμήμα εύρεσης δόσης εμβολίου (Φάση 1) και ένα πολυκεντρικό, πολυεθνικό, τυχαιοποιημένο, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο φυσιολογικό ορό, τυφλό ως προς τον εξεταστή τμήμα αποτελεσματικότητας (Φάση 2/3) στο οποίο εντάχθηκαν συμμετέχοντες ηλικίας 5 έως 11 ετών. Η πλειονότητα (94,4%) των τυχαιοποιημένων ληπτών του εμβολίου έλαβαν τη δεύτερη δόση 19 ημέρες έως 23 ημέρες μετά τη Δόση 1.

Τα αρχικά περιγραφικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας του εμβολίου σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις COVID-19 ούτε στην ομάδα εμβολίου ούτε στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε συμμετέχοντες με ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2.

**Πίνακας 9. Αποτελεσματικότητα του εμβολίου – Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2: Χωρίς ενδείξεις λοίμωξης πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 – Φάση 2/3 – Παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών πληθυσμός αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας**

<b>Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2*</b>			
	<b>Εμβόλιο mRNA COVID-19 10 μg/δόση N<sup>a</sup>=1.305 Περιπτώσεις n1<sup>β</sup> Χρόνος επιτήρησης<sup>γ</sup> (n2<sup>δ</sup>)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N<sup>a</sup>=663 Περιπτώσεις n1<sup>β</sup> Χρόνος επιτήρησης<sup>γ</sup> (n2<sup>δ</sup>)</b>	<b>Αποτελεσματικότητα του εμβολίου % (95% CI)</b>
Παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7, 98,3)

Σημείωση: Οι επιβεβαιωμένες περιπτώσεις προσδιορίστηκαν μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR) και τουλάχιστον 1 σύμπτωμα συμβατό με COVID-19 (τα συμπτώματα περιλάμβαναν: πυρετό· νέο ή επιδεινούμενο βήχα· νέα ή επιδεινούμενη δύσπνοια· ρίγη· νέο ή επιδεινούμενο μυϊκό πόνο· νέα απώλεια της γεύσης ή της όσφρησης· πονόλαιμο· διάρροια· έμετο).

\* Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες οι οποίοι δεν είχαν ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 (δηλ. αρνητικοί για N-δεσμευτικό αντίσωμα [ορού] κατά την Επίσκεψη 1 και χωρίς ανίχνευση SARS-CoV-2 μέσω NAAT [ρινικό επίχρισμα] κατά τις Επισκέψεις 1 και 2) και είχαν αρνητικό NAAT (ρινικό επίχρισμα) σε οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη επίσκεψη πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 2.

α. N = Αριθμός συμμετεχόντων στην καθορισμένη ομάδα.

β. n1 = Αριθμός συμμετεχόντων που πληρούν τον ορισμό του καταληκτικού σημείου.

γ. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωποέτη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 2 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

δ. n2 = Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο.

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση αποτελεσματικότητας βάσει προκαθορισμένων υποθέσεων με πρόσθετες επιβεβαιωμένες περιπτώσεις COVID-19 που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια της τυφλοποιημένης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο παρακολούθησης, το οποίο αντιπροσωπεύει έως και 6 μήνες μετά τη Δόση 2 στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας.

Στην ανάλυση αποτελεσματικότητας της Μελέτης 3 σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης, υπήρξαν 10 περιπτώσεις σε 2.703 συμμετέχοντες που έλαβαν το εμβόλιο και 42 περιπτώσεις σε 1.348 που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η εκτίμηση σημείου για την αποτελεσματικότητα είναι 88,2% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 76,2, 94,7) κατά την περίοδο κατά την οποία η παραλλαγή Δέλτα ήταν το κυρίαρχο κυκλοφορούν στέλεχος. Σε συμμετέχοντες με ή χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης, υπήρξαν 12 περιπτώσεις στους 3.018 που έλαβαν εμβόλιο και 42 περιπτώσεις στους 1.511 συμμετέχοντες που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η εκτίμηση σημείου για την αποτελεσματικότητα είναι 85,7% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 72,4, 93,2).

Στη Μελέτη 3, μια ανάλυση των εξουδετερωτικών τίτλων έναντι του SARS-CoV-2 στο 50% (NT50) 1 μήνα μετά τη Δόση 2 σε ένα τυχαία επιλεγμένο υποσύνολο συμμετεχόντων κατέδειξε αποτελεσματικότητα μέσω ανοσογεφύρωσης των ανοσολογικών απαντήσεων συγκρίνοντας παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) στο μέρος Φάσης 2/3 της Μελέτης 3 με συμμετέχοντες ηλικίας 16 έως 25 ετών στο μέρος Φάσης 2/3 της Μελέτης 2 οι οποίοι δεν είχαν ορολογικές ή ιολογικές ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 έως 1 μήνα μετά τη Δόση 2,

πληρώντας τα προκαθορισμένα κριτήρια ανοσογεφύρωσης τόσο για τον λόγο γεωμετρικών μέσων (GMR) όσο και για τη διαφορά οροαπόκρισης, με την οροαπόκριση οριζόμενη ως επίτευξη τουλάχιστον 4-πλάσιας αύξησης των SARS-CoV-2 NT50 από την έναρξη (πριν από τη Δόση 1).

Ο GMR των SARS-CoV-2 NT50 1 μήνα μετά τη Δόση 2 σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) ως προς εκείνα των νεαρών ενηλίκων ηλικίας 16 έως 25 ετών ήταν 1,04 (αμφίπλευρο 95% CI: (0,93, 1,18). Μεταξύ των συμμετεχόντων χωρίς προηγούμενες ενδείξεις λοίμωξης με SARS-CoV-2 έως 1 μήνα μετά τη Δόση 2, 99,2% των παιδιών ηλικίας 5 έως 11 ετών και 99,2% των συμμετεχόντων ηλικίας 16 έως 25 ετών είχαν οροαπόκριση στον 1 μήνα μετά τη Δόση 2. Η διαφορά στις αναλογίες των συμμετεχόντων που είχαν οροαπόκριση μεταξύ των 2 ηλικιακών ομάδων (παιδιά – νεαροί ενήλικες) ήταν 0,0% (αμφίπλευρο 95% CI: -2,0%, 2,2%). Αυτές οι πληροφορίες παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10. Σύνοψη του λόγου γεωμετρικών μέσων για εξουδετερωτικό τίτλο 50% και διαφοράς στα ποσοστά των συμμετεχόντων με οροαπόκριση – σύγκριση παιδιών ηλικίας 5 έως 11 ετών (Μελέτη 3) με συμμετέχοντες ηλικίας 16 έως 25 ετών (Μελέτη 2) – συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις λοίμωξης έως και 1 μήνα μετά τη Δόση 2 – υποσύνολο ανοσογεφύρωσης – Φάση 2/3 – πληθυσμός αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας**

		Εμβόλιο mRNA COVID-19		5 έως 11 ετών/ 16 έως 25 ετών	
		10 µg/δόση 5 έως 11 ετών N <sup>a</sup> =264	30 µg/δόση 16 έως 25 ετών N <sup>a</sup> =253		
	Χρονικό σημείο <sup>b</sup>	GMT <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )	GMT <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )	GMR <sup>δ</sup> (95% CI <sup>δ</sup> )	Επίτευξη στόχου ανοσογεφύρωσης <sup>ε</sup> (N/O)
Γεωμετρικός μέσος εξουδετερωτικός τίτλος <sup>στ</sup> 50% (GMT <sup>γ</sup> )	1 μήνα μετά τη Δόση 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)	N
	Χρονικό σημείο <sup>b</sup>	n <sup>ζ</sup> (%) (95% CI <sup>η</sup> )	n <sup>ς</sup> (%) (95% CI <sup>η</sup> )	Διαφορά % <sup>θ</sup> (95% CI <sup>ι</sup> )	Επίτευξη στόχου ανοσογεφύρωσης <sup>ι</sup> α (N/O)
Ποσοστό οροαπόκρισης (%) για εξουδετερωτικό τίτλο 50% <sup>στ</sup>	1 μήνα μετά τη Δόση 2	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	N

Συνομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, GMR = λόγος γεωμετρικών μέσων, GMT = γεωμετρικός μέσος τίτλος, LLOQ = κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης, NAAT = δοκιμασία ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, NT50 = εξουδετερωτικός τίτλος 50%, SARS-CoV-2 = κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2.

Σημείωση: Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες οι οποίοι δεν είχαν ορολογικές ή ιολογικές ενδείξεις (συλλογή δείγματος αίματος έως και 1 μήνα μετά τη Δόση 2) προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 (δηλ. αρνητικοί για N-δεσμευτικό αντίσωμα [ορού] κατά την επίσκεψη Δόσης 1 και 1 μήνα μετά τη Δόση 2, χωρίς ανίχνευση SARS-CoV-2 μέσω NAAT [ρινικό επίχρισμα] κατά τις επισκέψεις Δόσης 1 και Δόσης 2, και αρνητικό NAAT [ρινικό επίχρισμα] σε οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη επίσκεψη έως και 1 μήνα μετά τη συλλογή αίματος Δόσης 2) και δεν είχαν ιατρικό ιστορικό COVID-19.

Σημείωση: Η οροαπόκριση ορίζεται ως η επίτευξη αύξησης κατά  $\geq 4$  φορές από την έναρξη (πριν από τη Δόση 1). Εάν η μέτρηση κατά την έναρξη είναι κάτω από το LLOQ, ένα αποτέλεσμα δοκιμασίας μετά τον εμβολιασμό  $\geq 4 \times$  LLOQ θεωρείται ως οροαπόκριση.

- α. N = Αριθμός συμμετεχόντων με έγκυρα και καθορισμένα αποτελέσματα δοκιμασίας πριν τον εμβολιασμό στον 1 μήνα μετά τη Δόση 2. Οι τιμές αυτές είναι επίσης οι παρονομαστές που χρησιμοποιούνται στους υπολογισμούς ποσοστών για τα ποσοστά οροαπόκρισης.
- β. Καθορισμένα από το πρωτόκολλο χρονικά σημεία για τη συλλογή δείγματος αίματος.
- γ. Οι GMTs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση του λογαριθμικού μέσου των τίτλων και των αντίστοιχων CIs (με βάση την κατανομή t Student). Τα αποτελέσματα δοκιμασίας κάτω από το LLOQ ορίστηκαν σε  $0,5 \times$  LLOQ.
- δ. Οι GMRs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση της μέσης διαφοράς των λογαρίθμων των τίτλων (5 έως 11 ετών μείον 16 έως 25 ετών) και του αντίστοιχου CI (με βάση την κατανομή t Student).
- ε. Ανοσογεφύρωση βάσει του GMT δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τον GMR είναι μεγαλύτερο από 0,67 και η σημειακή εκτίμηση του GMR είναι  $\geq 0,8$ .
- στ. Τα SARS-CoV-2 NT50 προσδιορίστηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας μικροεξουδετέρωσης ιού mNeonGreen για τον SARS-CoV-2. Η δοκιμασία χρησιμοποιεί έναν φθορίζοντα ιό αναφοράς που προέρχεται από το στέλεχος USA\_WA1/2020 και η εξουδετέρωση του ιού διαβάζεται σε μονοστρώματα κυττάρων Vero. Η τιμή NT50 του δείγματος ορίζεται ως η αντίστροφη αραίωση ορού στην οποία εξουδετερώνεται το 50% του ιού.
- ζ. n = Αριθμός συμμετεχόντων με οροαπόκριση βάσει των NT50 1 μήνα μετά τη Δόση 2.
- η. Ακριβές αμφίπλευρο CI με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson.
- θ. Διαφορά στις αναλογίες, εκφρασμένη ως ποσοστό (5 έως 11 ετών μείον 16 έως 25 ετών).
- ι. Αμφίπλευρο CI, με βάση τη μέθοδο Miettinen και Nurminen για τη διαφορά στις αναλογίες, εκφρασμένο ως ποσοστό.
- ια. Ανοσογεφύρωση με βάση το ποσοστό οροαπόκρισης δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τη διαφορά οροαπόκρισης είναι μεγαλύτερο από -10,0%.

*Ανοσογονικότητα σε παιδιά ηλικίας 5 έως 11 ετών (δηλ. ηλικίας 5 έως κάτω των 12 ετών) – μετά την αναμνηστική δόση*

Μια αναμνηστική δόση του Comirnaty χορηγήθηκε σε 401 τυχαία επιλεγμένους συμμετέχοντες στη Μελέτη 3. Η αποτελεσματικότητα μιας αναμνηστικής δόσης στις ηλικίες 5 έως 11 συνάγεται από την ανοσογονικότητα. Η αντίστοιχη ανοσογονικότητα αξιολογήθηκε μέσω των NT50 έναντι του στελέχους αναφοράς του SARS-CoV-2 (USA\_WA1/2020). Οι αναλύσεις των NT50 1 μήνα μετά την αναμνηστική δόση σε σύγκριση με πριν την αναμνηστική δόση κατέδειξαν σημαντική αύξηση των GMT σε άτομα ηλικίας 5 έως 11 ετών που δεν είχαν καμία ορολογική ή ιολογική ένδειξη προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 έως και 1 μήνα μετά τη δόση 2 και την αναμνηστική δόση. Αυτή η ανάλυση συνοψίζεται στον Πίνακα 11.

**Πίνακας 11. Σύνοψη των γεωμετρικών μέσων τίτλων – NT50 – συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις λοίμωξης – φάση 2/3 – σύνολο ανοσογονικότητας – ηλικίας 5 έως 11 ετών – πληθυσμός αξιολογήσιμης ανοσογονικότητας**

	Χρονικό σημείο δειγματοληψίας <sup>α</sup>		
	1 μήνα μετά την αναμνηστική δόση (n <sup>β</sup> =67)	1 μήνα μετά τη δόση 2 (n <sup>β</sup> =96)	1 μήνα μετά την αναμνηστική δόση/ 1 μήνα μετά τη δόση 2
Δοκιμασία	GMT <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )	GMT <sup>γ</sup> (95% CI <sup>γ</sup> )	GMR <sup>δ</sup> (95% CI <sup>δ</sup> )
Δοκιμασία	2.720,9	1.253,9	2,17

εξουδετέρωσης SARS-CoV-2 - NT50 (τίτλος)	(2.280,1, 3.247,0)	(1.116,0, 1.408,9)	(1,76, 2,68)
--	--------------------	--------------------	--------------

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, GMR = λόγος γεωμετρικών μέσων, GMT = γεωμετρικός μέσος τίτλος, LLOQ = κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης, NT50 = εξουδετερωτικός τίτλος 50%, SARS-CoV-2 = κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2.

- α. Καθορισμένα από το πρωτόκολλο χρονικά σημεία για τη συλλογή δείγματος αίματος.
- β.  $n$  = Αριθμός συμμετεχόντων με έγκυρα και καθορισμένα αποτελέσματα δοκιμασίας για τη συγκεκριμένη δοκιμασία στη δεδομένη δόση/χρονικό σημείο δειγματοληψίας.
- γ. Οι GMTs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση του λογαριθμικού μέσου των τίτλων και των αντίστοιχων CIs (με βάση την κατανομή t Student). Τα αποτελέσματα δοκιμασίας κάτω από το LLOQ ορίστηκαν σε  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
- δ. Οι GMRs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση της μέσης διαφοράς των λογαρίθμων των τίτλων (1 Μήνα Μετά την Αναμνηστική Δόση μείον 1 Μήνα Μετά τη Δόση 2) και του αντίστοιχου CI (με βάση την κατανομή t Student).

*Αποτελεσματικότητα και ανοσογονικότητα πρωτογενούς κύκλου 3 δόσεων σε βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών*

Η ανάλυση αποτελεσματικότητας της Μελέτης 3 πραγματοποιήθηκε στον συνδυασμένο πληθυσμό συμμετεχόντων ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών με βάση περιπτώσεις που επιβεβαιώθηκαν μεταξύ 873 συμμετεχόντων στην ομάδα του εμβολίου mRNA COVID-19 και 381 συμμετεχόντων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία τυχαιοποίησης 2:1) οι οποίοι έλαβαν και τις 3 δόσεις της παρέμβασης της μελέτης κατά τη διάρκεια της τυφλοποιημένης περιόδου παρακολούθησης όταν η παραλλαγή Όμικρον του SARS-CoV-2 (BA.2) ήταν η επικρατέστερη παραλλαγή σε κυκλοφορία (ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων 17 Ιουνίου 2022).

Τα αποτελέσματα της αποτελεσματικότητας του εμβολίου μετά τη Δόση 3 στους συμμετέχοντες ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

**Πίνακας 12. Αποτελεσματικότητα του εμβολίου – Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 3 – Τυφλοποιημένη περίοδος παρακολούθησης – Συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις λοίμωξης πριν από 7 ημέρες μετά τη Δόση 3 – Φάσης 2/3 – Ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών – Πληθυσμός αξιολογήσιμης αποτελεσματικότητας (3 δόσεων)**

<b>Πρώτη εμφάνιση COVID-19 τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 3 σε συμμετέχοντες χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2*</b>			
<b>Υποομάδα</b>	<b>Εμβόλιο mRNA COVID-19 3 μg/δόση N<sup>a</sup>=873 Περιπτώσεις n1<sup>β</sup> Χρόνος επιτήρησης<sup>γ</sup> (n2<sup>δ</sup>)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N<sup>a</sup>=381 Περιπτώσεις n1<sup>β</sup> Χρόνος επιτήρησης<sup>γ</sup> (n2<sup>δ</sup>)</b>	<b>Αποτελεσματικότητα του εμβολίου % (95% CI<sup>ε</sup>)</b>
6 μηνών έως 4 ετών <sup>ε</sup>	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
2 έως 4 ετών	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
6 μηνών έως 23 μηνών	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)

---

Συντομογραφίες: NAAT = δοκιμασία ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, N-δεσμευτικό = δεσμευτικό σε νουκλεοπροτεΐνες SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 = κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2, VE = αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

\* Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες οι οποίοι δεν είχαν ορολογικές ή ιολογικές ενδείξεις (πριν από 7 ημέρες μετά τη λήψη της Δόσης 3) προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 (δηλ. αρνητικό αποτέλεσμα για N-δεσμευτικό αντίσωμα [ορού] κατά τις επισκέψεις Δόσης 1, 1 μήνα μετά τη Δόση 2 (εάν διατίθεται), Δόσης 3 (εάν διατίθεται), χωρίς ανίχνευση SARS-CoV-2 μέσω NAAT [ρινικό επίχρισμα] κατά τις επισκέψεις μελέτης Δόσης 1, Δόσης 2 και Δόσης 3, και αρνητικό αποτέλεσμα NAAT [ρινικό επίχρισμα] σε οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη επίσκεψη πριν από 7 ημέρες μετά τη λήψη της Δόσης 3) και δεν είχαν ιατρικό ιστορικό COVID-19.

α. N = Αριθμός συμμετεχόντων στην καθορισμένη ομάδα.

β. n1 = Αριθμός συμμετεχόντων που πληρούν τον ορισμό του καταληκτικού σημείου.

γ. Συνολικός χρόνος επιτήρησης σε 1.000 ανθρωποέτη για το δεδομένο καταληκτικό σημείο σε όλους τους συμμετέχοντες εντός κάθε ομάδας σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο. Η χρονική περίοδος για εγγραφή περιπτώσεων COVID-19 είναι τουλάχιστον 7 ημέρες μετά τη Δόση 3 έως το τέλος της περιόδου παρακολούθησης.

δ. n2 = Αριθμός συμμετεχόντων σε κίνδυνο για το καταληκτικό σημείο.

ε. Το αμφίπλευρο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) για την VE συνάγεται με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson προσαρμοσμένη για τον χρόνο επιτήρησης.

Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου σε συμμετέχοντες με ή χωρίς προηγούμενη λοίμωξη με SARS-CoV-2 ήταν παρόμοια με εκείνη των συμμετεχόντων χωρίς προηγούμενη λοίμωξη με SARS-CoV-2.

Τα κριτήρια βαριάς COVID-19 (όπως περιγράφονται στο πρωτόκολλο, με βάση τον ορισμό του FDA και τροποποιημένα για παιδιά) πληρούνταν για 12 περιπτώσεις (8 εμβόλιο mRNA COVID-19 και 4 εικονικό φάρμακο) μεταξύ των συμμετεχόντων ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών. Μεταξύ των συμμετεχόντων ηλικίας 6 μηνών έως 23 μηνών, τα κριτήρια βαριάς COVID-19 πληρούνταν για 3 περιπτώσεις (2 εμβόλιο mRNA COVID-19 και 1 εικονικό φάρμακο).

Αναλύσεις ανοσογονικότητας πραγματοποιήθηκαν στο υποσύνολο ανοσογεφύρωσης 82 συμμετεχόντων στη Μελέτη 3 ηλικίας 6 έως 23 μηνών και 143 συμμετεχόντων στη Μελέτη 3 ηλικίας 2 έως 4 ετών χωρίς ενδείξεις λοίμωξης έως και 1 μήνα μετά τη Δόση 3 με βάση την ημερομηνία αποκοπής των δεδομένων στις 29 Απριλίου 2022.

Οι τίτλοι εξουδετερωτικών αντισωμάτων στο 50% (NT50) έναντι του SARS-CoV-2 συγκρίθηκαν μεταξύ ενός υποσυνόλου ανοσογονικότητας των συμμετεχόντων της Φάσης 2/3 ηλικίας 6 έως 23 μηνών και 2 έως 4 ετών από τη Μελέτη 3 στον 1 μήνα μετά τον πρωτογενή κύκλο 3 δόσεων και ενός τυχαία επιλεγμένου υποσυνόλου από τους συμμετέχοντες της Φάσης 2/3 της Μελέτης 2 ηλικίας 16 έως 25 ετών στον 1 μήνα μετά τον πρωτογενή κύκλο 2 δόσεων, με τη χρήση δοκιμασίας μικροεξουδετέρωσης έναντι του στελέχους αναφοράς (USA\_WA1/2020).

Οι πρωτεύουσες αναλύσεις ανοσογεφύρωσης συνέκριναν τους γεωμετρικούς μέσους τίτλους (με τη χρήση ενός λόγου γεωμετρικών μέσων [GMR]) και τα ποσοστά οροαπόκρισης (που ορίζεται ως η επίτευξη τουλάχιστον 4-πλάσιας αύξησης των NT50 έναντι του SARS-CoV-2 από πριν τη Δόση 1) στον πληθυσμό αξιολογήσιμης ανοσογονικότητας των συμμετεχόντων χωρίς ενδείξεις προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 έως και 1 μήνα μετά τη Δόση 3 στους συμμετέχοντες ηλικίας 6 έως 23 μηνών και 2 έως 4 ετών και έως και 1 μήνα μετά τη Δόση 2 στους συμμετέχοντες ηλικίας 16 έως 25 ετών. Τα προκαθορισμένα κριτήρια ανοσογεφύρωσης πληρούνταν τόσο για τον GMR όσο και για τη διαφορά οροαπόκρισης και για τις δύο ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 13).

**Πίνακας 13. GMTs (NT50) έναντι του SARS-CoV-2 και διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχόντων με οροαπόκριση στον 1 μήνα μετά τον κύκλο εμβολιασμού – υποσύνολο ανοσογεφύρωσης – συμμετέχοντες ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών (Μελέτη 3) 1 μήνα μετά τη Δόση 3 και συμμετέχοντες ηλικίας 16 έως 25 ετών (Μελέτη 2) 1 μήνα μετά τη Δόση 2 – χωρίς ενδείξεις λοίμωξης με SARS-CoV-2 – πληθυσμός αξιολογήσιμης ανοσογονικότητας**

<b>GMTs (NT50) έναντι του SARS-CoV-2 στον 1 μήνα μετά τον κύκλο εμβολιασμού</b>							
Δοκιμασία εξουδετέρωσης SARS-CoV-2 - NT50 (τίτλος) <sup>ε</sup>							
Ηλικία	N <sup>α</sup>	GMT <sup>β</sup> (95% CI <sup>β</sup> ) (1 μήνα μετά τη Δόση 3)	Ηλικία	N <sup>α</sup>	GMT <sup>β</sup> (95% CI <sup>β</sup> ) (1 μήνα μετά τη δόση 2)	Ηλικία	GMR <sup>γ,δ</sup> (95% CI)
2 έως 4 ετών	143	1.535,2 (1.388,2, 1.697,8)	16 έως 25 ετών	170	1.180,0 (1.066,6, 1.305,4)	2 έως 4 ετών/16 έως 25 ετών	1,30 (1,13, 1,50)
6 έως 23 μηνών	82	1.406,5 (1.211,3, 1.633,1)	16 έως 25 ετών	170	1.180,0 (1.066,6, 1.305,4)	6 έως 23 μηνών/16 έως 25 ετών	1,19 (1,00, 1,42)
<b>Διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχόντων με οροαπόκριση στον 1 μήνα μετά τον κύκλο εμβολιασμού</b>							
Δοκιμασία εξουδετέρωσης SARS-CoV-2 - NT50 (τίτλος) <sup>ε</sup>							
Ηλικία	N <sup>α</sup>	n <sup>στ</sup> (%) (95% CI <sup>ς</sup> ) (1 μήνα μετά τη Δόση 3)	Ηλικία	N <sup>α</sup>	n <sup>στ</sup> (%) (95% CI <sup>ς</sup> ) (1 μήνα μετά τη δόση 2)	Ηλικία	Διαφορά στα ποσοστά οροαπόκρισης % <sup>η</sup> (95% CI <sup>θ</sup> ) <sup>ι</sup>
2 έως 4 ετών	141	141 (100,0) (97,4, 100,0)	16 έως 25 ετών	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	2 έως 4 ετών/16 έως 25 ετών	1,2 (1,5, 4,2)
6 έως 23 μηνών	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	16 έως 25 ετών	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	6 έως 23 μηνών/16 έως 25 ετών	1,2 (3,4, 4,2)

Συντομογραφίες: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, GMR = λόγος γεωμετρικών μέσων, GMT = γεωμετρικός μέσος τίτλος, LLOQ = κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης, NAAT = δοκιμασία ενίσχυσης νουκλεϊκών οξέων, N-δεσμευτικό = δεσμευτικό σε νουκλεοπρωτεΐνες SARS-CoV-2, NT50 = εξουδετερωτικός τίτλος 50%, SARS-CoV-2 = κορωνοϊός που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2.

Σημείωση: Στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες οι οποίοι δεν είχαν ορολογικές ή ιολογικές ενδείξεις [έως 1 μήνα μετά τη συλλογή δείγματος αίματος της Δόσης 2 (Μελέτη 2) ή 1 μήνα μετά τη συλλογή δείγματος αίματος της Δόσης 3 (Μελέτη 3)] προηγούμενης λοίμωξης με SARS-CoV-2 [δηλ. αρνητικοί για N-δεσμευτικό αντίσωμα [ορού] κατά τη Δόση 1, τη Δόση 3 (Μελέτη 3) και 1 μήνα μετά τη Δόση 2 (Μελέτη 2) ή 1 μήνα μετά τη Δόση 3 (Μελέτη 3)], χωρίς ανίχνευση SARS-CoV-2 μέσω NAAT [ρινικό επίχρισμα] κατά τις επισκέψεις μελέτης Δόσης 1, Δόσης 2 και Δόσης 3 (Μελέτη 3), και αρνητικό NAAT [ρινικό επίχρισμα] σε οποιαδήποτε μη προγραμματισμένη επίσκεψη έως 1 μήνα μετά τη συλλογή αίματος της Δόσης 2 (Μελέτη 2) ή 1 μήνα μετά τη συλλογή αίματος της Δόσης 3 (Μελέτη 3) και δεν είχαν ιατρικό ιστορικό COVID-19.

Σημείωση: Η οροαπόκριση ορίζεται ως η επίτευξη αύξησης κατά  $\geq 4$  φορές από την έναρξη (πριν από τη Δόση 1). Εάν η μέτρηση κατά την έναρξη είναι κάτω από το LLOQ, ένα αποτέλεσμα δοκιμασίας μετά τον εμβολιασμό  $\geq 4 \times$  LLOQ θεωρείται ως οροαπόκριση.

α. N = Αριθμός συμμετεχόντων με έγκυρα και καθορισμένα αποτελέσματα δοκιμασίας για τη συγκεκριμένη δοκιμασία στη δεδομένη δόση/χρονικό σημείο δειγματοληψίας για GMTs και αριθμός συμμετεχόντων με έγκυρα και καθορισμένα αποτελέσματα δοκιμασίας για τη συγκεκριμένη δοκιμασία τόσο κατά την έναρξη όσο και στη δεδομένη δόση/χρονικό σημείο δειγματοληψίας για τα ποσοστά οροαπόκρισης.

- 
- β. Οι GMTs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση του λογαριθμικού μέσου των τίτλων και των αντίστοιχων CIs (με βάση την κατανομή t Student). Τα αποτελέσματα δοκιμασίας κάτω από το LLOQ ορίστηκαν σε  $0,5 \times \text{LLOQ}$ .
  - γ. Οι GMRs και τα αμφίπλευρα 95% CIs υπολογίστηκαν με εκθετικοποίηση της μέσης διαφοράς των λογαρίθμων των τίτλων (νεαρότερη ηλικιακή ομάδα μείον 16 έως 25 ετών) και του αντίστοιχου CI (με βάση την κατανομή t Student).
  - δ. Για κάθε νεαρότερη ηλικιακή ομάδα (2 έως 4 ετών, 6 έως 23 μηνών), ανοσογεφύρωση βάσει του GMR δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τον λόγο GMR είναι μεγαλύτερο από 0,67 και η σημειακή εκτίμηση του GMR είναι  $\geq 0,8$ .
  - ε. Τα SARS-CoV-2 NT50 προσδιορίστηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας μικροεξουδετέρωσης ιού mNeonGreen για τον SARS-CoV-2. Η δοκιμασία χρησιμοποιεί έναν φθορίζοντα ιό αναφοράς που προέρχεται από το στέλεχος USA\_WA1/2020 και η εξουδετέρωση του ιού διαβάζεται σε μονοστρώματα κυττάρων Vero. Η τιμή NT50 του δείγματος ορίζεται ως η αντίστροφη αραίωση ορού στην οποία εξουδετερώνεται το 50% του ιού.
  - στ. n = Αριθμός συμμετεχόντων με οροαπόκριση για τη δεδομένη δοκιμασία στη δεδομένη δόση/χρονικό σημείο δειγματοληψίας.
  - ζ. Ακριβές αμφίπλευρο CI με βάση τη μέθοδο Clopper και Pearson.
  - η. Διαφορά στις αναλογίες, εκφρασμένη ως ποσοστό (νεαρότερη ηλικιακή ομάδα μείον 16 έως 25 ετών).
  - θ. Αμφίπλευρο CI, με βάση τη μέθοδο Miettinen και Nurminen για τη διαφορά στις αναλογίες, εκφρασμένο ως ποσοστό.
  - ι. Για κάθε νεαρότερη ηλικιακή ομάδα (2 έως 4 ετών, 6 έως 23 μηνών), ανοσογεφύρωση βάσει του ρυθμού οροαπόκρισης δηλώνεται εάν το κατώτερο όριο του αμφίπλευρου 95% CI για τη διαφορά στις αναλογίες είναι μεγαλύτερο από -10,0 υπό την προϋπόθεση ότι πληρούνται τα κριτήρια ανοσοαπόκρισης βάσει του GMR.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Comirnaty στον παιδιατρικό πληθυσμό στην πρόληψη της COVID-19 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

### Γενική τοξικότητα

Οι αρουραίοι στους οποίους χορηγήθηκε ενδομυϊκά Comirnaty (οι οποίοι έλαβαν 3 πλήρεις ανθρώπινες δόσεις μία φορά την εβδομάδα, παράγοντας σχετικά υψηλότερα επίπεδα στους αρουραίους λόγω των διαφορών στο σωματικό βάρος) εμφάνισαν κάποιου βαθμού οίδημα και ερύθημα στη θέση ένεσης και αυξήσεις των λευκών αιμοσφαιρίων (συμπεριλαμβανομένων των βασεοφίλων και ηωσινοφίλων) που συνάδουν με φλεγμονώδη αντίδραση, καθώς και σχηματισμό κενотоπιών στα πυλαία ηπατοκύτταρα χωρίς ενδείξεις ηπατικής βλάβης. Όλες οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες.

### Γονοτοξικότητα/Καρκινογένεση

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες γονοτοξικότητας ούτε καρκινογένεσης. Τα συστατικά του εμβολίου (λιπίδια και mRNA) δεν αναμένεται να έχουν γονοτοξικό δυναμικό.

## Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Η τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη διερευνήθηκε σε αρουραίους σε μια συνδυασμένη μελέτη τοξικότητας στη γονιμότητα και την ανάπτυξη, όπου σε θηλυκούς αρουραίους χορηγήθηκε ενδομυϊκά Comirnaty πριν από το ζευγάρισμα και κατά τη διάρκεια της κύησης (λαμβάνοντας 4 πλήρεις ανθρώπινες δόσεις οι οποίες παράγουν σχετικά υψηλότερα επίπεδα στους αρουραίους λόγω των διαφορών στο σωματικό βάρος, σε διάστημα μεταξύ της ημέρας 21 πριν από το ζευγάρισμα και της ημέρας 20 της κύησης). Απαντήσεις εξουδετερωτικών αντισωμάτων SARS-CoV-2 ήταν παρούσες στα ζώα μητέρες από πριν το ζευγάρισμα έως το τέλος της μελέτης κατά την ημέρα 21 μετά τη γέννηση, καθώς και στα έμβρυα και στους απογόνους. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενες με το εμβόλιο επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών ζώων, στην κύηση ή στην ανάπτυξη των εμβρύων-κυνημάτων ή των απογόνων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για το Comirnaty σχετικά με τη μεταφορά του εμβολίου διαμέσου του πλακούντα ή την απέκκριση στο γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

((4-υδροξυβουτυλο)αζανεδιυλο)δισ(εξάνιο-6,1-διυλο)δισ(2-εξυλοδεκανοϊκό) (ALC-0315)

2-[(πολυαιθυλενογλυκόλη)-2000]-N,N-διτετραδεκυλοακεταμίδιο (ALC-0159)

1,2-Διστεαροϋλ-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη (DSPC)

Χοληστερόλη

Τρομεταμόλη

Υδροχλωρική τρομεταμόλη

Σακχαρόζη

Ύδωρ για ενέσιμα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

#### Κατεψυγμένο φιαλίδιο

18 μήνες όταν φυλάσσεται στους -90°C έως -60°C.

Το εμβόλιο θα παραληφθεί κατεψυγμένο στους -90°C έως -60°C. Το κατεψυγμένο εμβόλιο μπορεί να φυλαχθεί είτε στους -90°C έως -60°C είτε στους 2°C έως 8°C κατά την παραλαβή.

Όταν φυλάσσεται κατεψυγμένο στους -90°C έως -60°C, οι συσκευασίες 10 φιαλιδίων του εμβολίου μπορούν να αποψυχθούν στους 2°C έως 8°C για 2 ώρες ή τα μεμονωμένα φιαλίδια μπορούν να αποψυχθούν σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30°C) για 30 λεπτά.

#### Αποψυγμένο φιαλίδιο

10 εβδομάδες φύλαξη και μεταφορά στους 2°C έως 8°C εντός της διάρκειας ζωής 18 μηνών.

- Κατά τη μεταφορά του εμβολίου σε φύλαξη στους 2°C έως 8°C, η ενημερωμένη ημερομηνία λήξης πρέπει να γραφεί στο εξωτερικό κουτί και το εμβόλιο πρέπει να χρησιμοποιηθεί ή να απορριφθεί μέχρι την ενημερωμένη ημερομηνία λήξης. Η αρχική ημερομηνία λήξης πρέπει να διαγραφεί.
- Εάν το εμβόλιο παραληφθεί στους 2°C έως 8°C, πρέπει να φυλαχθεί στους 2°C έως 8°C. Η ημερομηνία λήξης στο εξωτερικό κουτί πρέπει να έχει ενημερωθεί ώστε να αντικατοπτρίζει την ημερομηνία λήξης σε ψύξη και η αρχική ημερομηνία λήξης πρέπει να έχει διαγραφεί.

Πριν από τη χρήση, τα μη ανοιγμένα φιαλίδια μπορούν να φυλαχθούν για έως 12 ώρες σε θερμοκρασίες μεταξύ 8°C και 30°C.

Ο χειρισμός των φιαλιδίων που έχουν αποψυχθεί μπορεί να γίνει σε συνθήκες φωτισμού του δωματίου.

**Αφού αποψυχθεί, το εμβόλιο δεν πρέπει να καταψυχθεί εκ νέου.**

#### Διαχείριση των αποκλίσεων της θερμοκρασίας κατά τη διάρκεια της φύλαξης σε ψύξη

- Τα δεδομένα σταθερότητας υποδεικνύουν ότι το μη ανοιγμένο φιαλίδιο είναι σταθερό για έως 10 εβδομάδες όταν φυλάσσεται σε θερμοκρασίες από -2°C έως 2°C, και εντός της περιόδου φύλαξης 10 εβδομάδων μεταξύ 2°C και 8°C.
- Τα δεδομένα σταθερότητας υποδεικνύουν ότι το φιαλίδιο μπορεί να φυλάσσεται για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασίες 8°C έως 30°C, συμπεριλαμβανομένων έως και 12 ωρών μετά την πρώτη διάτρηση.

Αυτές οι πληροφορίες προορίζονται για την καθοδήγηση των επαγγελματιών υγείας μόνο σε περίπτωση προσωρινής απόκλισης της θερμοκρασίας.

#### Αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για 12 ώρες στους 2°C έως 30°C, μετά την αραιώση με ενέσιμο διάλυμα 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου, το οποίο περιλαμβάνει έως και 6 ώρες χρόνο μεταφοράς. Από μικροβιολογική άποψη, εκτός εάν η μέθοδος αραιώσης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής μόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και συνθήκες διατήρησης κατά τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε στην κατάψυξη στους -90°C έως -60°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Κατά τη διάρκεια της φύλαξης, ελαχιστοποιήστε την έκθεση στον φωτισμό του δωματίου και αποφύγετε την έκθεση σε άμεσο ηλιακό φως και υπεριώδη ακτινοβολία.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την απόψυξη και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

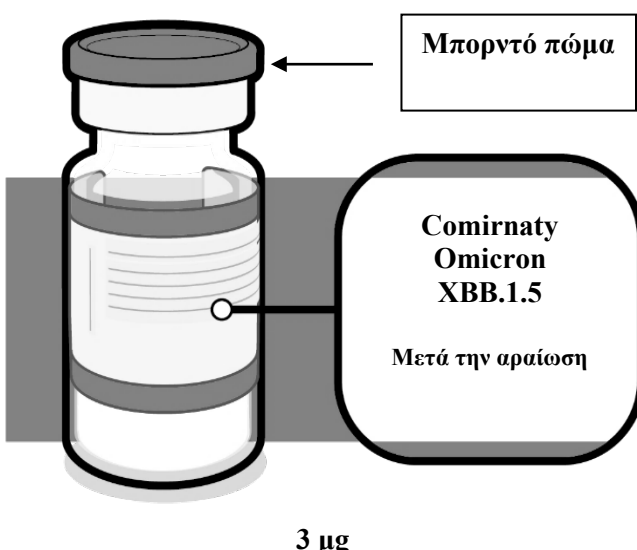
0,4 ml πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διασποράς σε διαυγές φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων των 2 ml (γυαλί τύπου I) με πόμα εισχώρησης (συνθετικό βρωμοβουτυλικό ελαστικό) και μπορντό αποσπώμενο πλαστικό πόμα με σφράγιση αλουμινίου. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 δόσεις, βλ. παράγραφο 6.6.

Συσκευασίες: 10 φιαλίδια

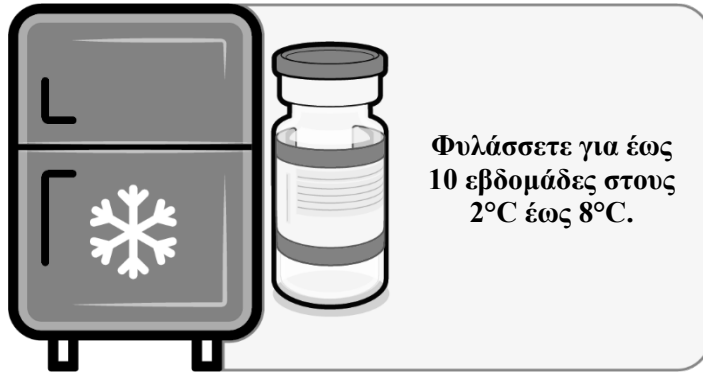
## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

### Οδηγίες χειρισμού

Το Comirnaty Omicron XBB.1.5 πρέπει να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής για τη διασφάλιση της στειρότητας της προετοιμασμένης διασποράς.

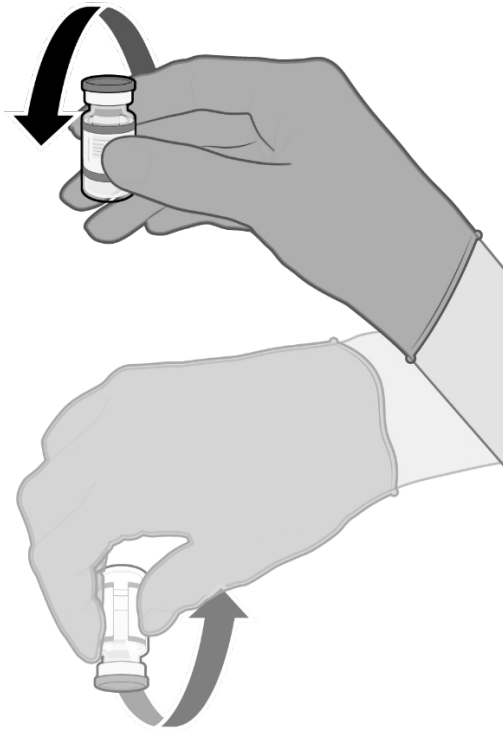
<b>ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ ΤΟΥ COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 3 ΜΙΚΡΟΓΡΑΜΜΑΡΙΑ/ΔΟΣΗ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ (ΒΡΕΦΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ 6 ΜΗΝΩΝ ΕΩΣ 4 ΕΤΩΝ)</b>	
 <p>Μπορντό πόμα</p> <p>Comirnaty Omicron XBB.1.5 Μετά την αραίωση</p> <p>3 μg</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Επαληθεύστε ότι το φιαλίδιο έχει μπορντό πλαστικό πόμα και η ονομασία του προϊόντος είναι Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 μικρογραμμάρια/δόση πυκνό σκεύασμα για παρασκευή ενέσιμης διασποράς.</li><li>• Εάν το φιαλίδιο έχει άλλη ονομασία του προϊόντος στην επισήμανση, ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τη συγκεκριμένη φαρμακοτεχνική μορφή.</li></ul>

**ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ COMIRNATY OMICRON ΧΒΒ.1.5  
3 ΜΙΚΡΟΓΡΑΜΜΑΡΙΑ/ΔΟΣΗ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ  
(ΒΡΕΦΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ 6 ΜΗΝΩΝ ΕΩΣ 4 ΕΤΩΝ)**



- Εάν το φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων φυλάσσεται κατεψυγμένο, πρέπει να αποψυχθεί πριν από τη χρήση. Τα κατεψυγμένα φιαλίδια πρέπει να μεταφέρονται σε περιβάλλον με θερμοκρασία 2°C έως 8°C για να αποψυχθούν, μια συσκευασία 10 φιαλιδίων μπορεί να χρειαστεί 2 ώρες για να αποψυχθεί. Διασφαλίστε ότι τα φιαλίδια είναι πλήρως αποψυγμένα πριν από τη χρήση.
- Κατά τη μεταφορά των φιαλιδίων σε φύλαξη στους 2°C έως 8°C, ενημερώστε την ημερομηνία λήξης στο κουτί.
- Τα μη ανοιγμένα φιαλίδια μπορούν να φυλαχθούν για έως 10 εβδομάδες στους 2°C έως 8°C, όχι πέραν της τυπωμένης ημερομηνίας λήξης (EXP).
- Εναλλακτικά, τα μεμονωμένα κατεψυγμένα φιαλίδια μπορούν να αποψυχθούν για 30 λεπτά σε θερμοκρασίες έως 30°C.
- Πριν τη χρήση, το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί για έως 12 ώρες σε θερμοκρασίες έως 30°C. Ο χειρισμός των φιαλιδίων που έχουν αποψυχθεί μπορεί να γίνει σε συνθήκες φωτισμού του δωματίου.

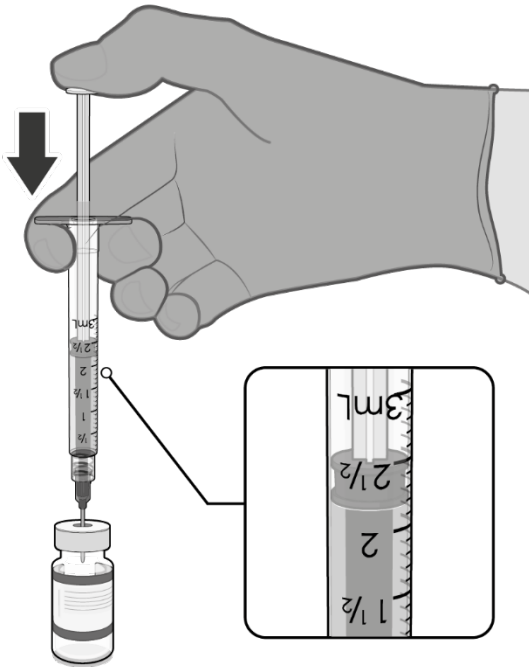
**ΑΝΑΜΕΙΞΗ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΑΙΩΣΗ ΤΟΥ COMIRNATY OMICRON ΧΒΒ.1.5  
3 ΜΙΚΡΟΓΡΑΜΜΑΡΙΑ/ΔΟΣΗ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ  
(ΒΡΕΦΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ 6 ΜΗΝΩΝ ΕΩΣ 4 ΕΤΩΝ)**



**Ήπια × 10**

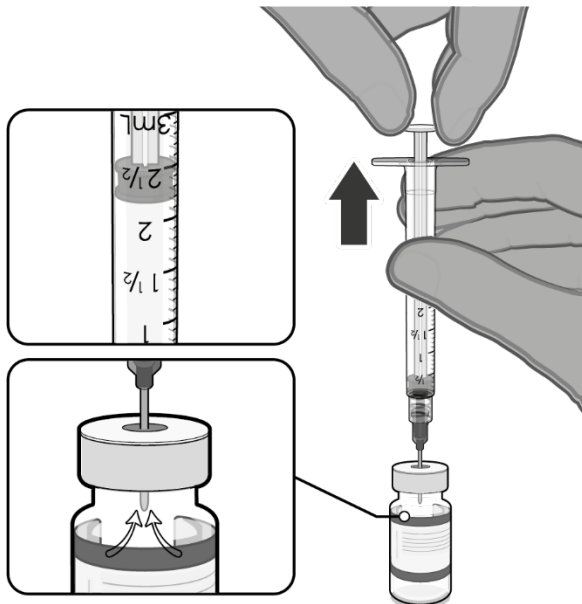
- Αφήστε το αποψυγμένο φιαλίδιο να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου και αναστρέψτε το ήπια 10 φορές πριν από την αραίωση. Μην αναταράσσετε.
- Πριν από την αραίωση, η αποψυγμένη διασπορά μπορεί να περιέχει λευκά έως υπόλευκα αδιαφανή άμορφα σωματίδια.

**ΑΡΑΙΩΣΗ ΤΟΥ COMIRNATY OMICRON ΧΒΒ.1.5 3 ΜΙΚΡΟΓΡΑΜΜΑΡΙΑ/ΔΟΣΗ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ (ΒΡΕΦΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ 6 ΜΗΝΩΝ ΕΩΣ 4 ΕΤΩΝ)**



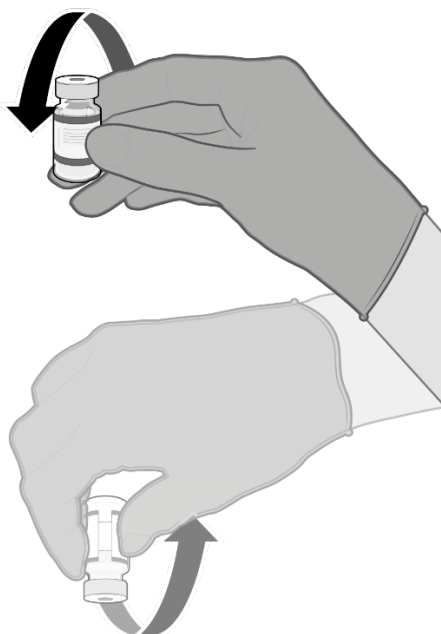
**2,2 ml ενέσιμου διαλύματος 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου.**

- Το αποψυγμένο εμβόλιο πρέπει να αραιωθεί στο αρχικό του φιαλίδιο με 2,2 ml ενέσιμου διαλύματος 9 mg/ml (0,9%) χλωριούχου νατρίου, χρησιμοποιώντας βελόνα 21 gauge ή λεπτότερη και άσηπτες τεχνικές.



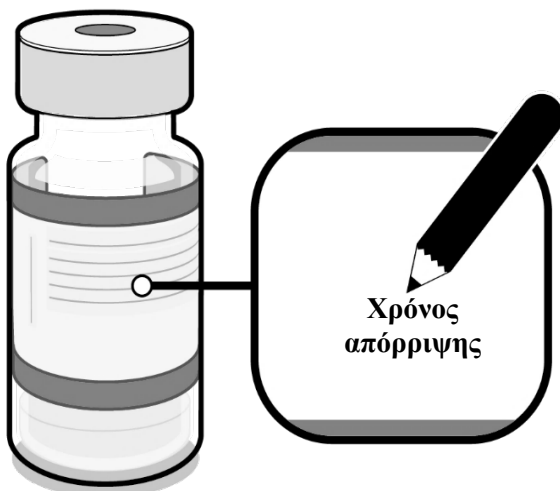
**Τραβήξτε προς τα πίσω το έμβολο στα 2,2 ml για να αφαιρέσετε τον αέρα από το φιαλίδιο.**

- Εξισορροπήστε την πίεση του φιαλιδίου πριν αφαιρέσετε τη βελόνα από το πόμα εισχώρησης του φιαλιδίου, αναρροφώντας 2,2 ml αέρα μέσα στην κενή σύριγγα αραιωτικού.



**Ήπια × 10**

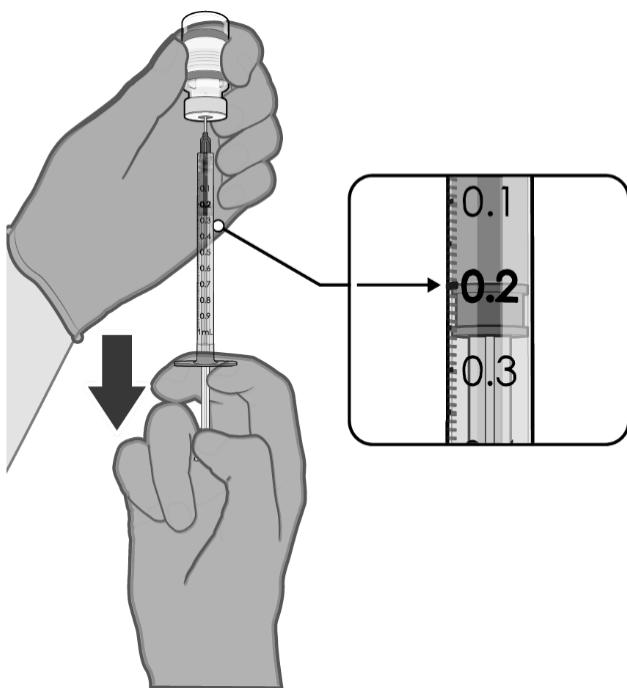
- Αναστρέψτε ήπια την αραιωμένη διασπορά 10 φορές. Μην αναταράσσετε.
- Το αραιωμένο εμβόλιο θα πρέπει να παρουσιάζεται ως λευκή έως υπόλευκη διασπορά χωρίς ορατή σωματιδιακή ύλη. Μην χρησιμοποιήσετε το αραιωμένο εμβόλιο σε περίπτωση παρουσίας σωματιδιακής ύλης ή αποχρωματισμού.



**Καταγράψτε την κατάλληλη ημερομηνία και ώρα.  
Χρησιμοποιήστε εντός 12 ωρών μετά την αραιώση.**

- Τα αραιωμένα φιαλίδια θα πρέπει να επισημανθούν με την κατάλληλη ημερομηνία και ώρα.
- Μετά την αραιώση, φυλάσσετε στους 2°C έως 30°C και χρησιμοποιήστε εντός 12 ωρών.
- Μην καταψύχετε ή αναταράσσετε την αραιωμένη διασπορά. Εάν έχει ψυχθεί, αφήστε την αραιωμένη διασπορά να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση.

**ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΩΝ ΔΟΣΕΩΝ 0,2 ml ΤΟΥ COMIRNATY OMICRON XBB.1.5  
3 ΜΙΚΡΟΓΡΑΜΜΑΡΙΑ/ΔΟΣΗ ΠΥΚΝΟ ΣΚΕΥΑΣΜΑ ΓΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΕΝΕΣΙΜΗΣ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ  
(ΒΡΕΦΗ ΚΑΙ ΠΑΙΔΙΑ 6 ΜΗΝΩΝ ΕΩΣ 4 ΕΤΩΝ)**



**0,2 ml αραιωμένου εμβολίου**

- Μετά την αραιώση, το φιαλίδιο περιέχει 2,6 ml από τα οποία μπορούν να εξαχθούν 10 δόσεις των 0,2 ml.
- Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, καθαρίστε το πόμα εισχώρησης του φιαλιδίου με αντισηπτικό μάκτρο μίας χρήσης.
- Αναρροφήστε 0,2 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 για βρέφη και παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 4 ετών.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται σύριγγες ή/και βελόνες χαμηλού νεκρού όγκου για την εξαγωγή 10 δόσεων από ένα μεμονωμένο φιαλίδιο. Ο συνδυασμός σύριγγας και βελόνας χαμηλού νεκρού όγκου δεν πρέπει να έχει νεκρό όγκο μεγαλύτερο από 35 μικρόλιτρα.

Εάν χρησιμοποιηθούν τυπικές σύριγγες και βελόνες, ενδέχεται να μην υπάρχει επαρκής όγκος για την εξαγωγή δέκα δόσεων από ένα μεμονωμένο φιαλίδιο.

- Κάθε δόση πρέπει να περιέχει 0,2 ml εμβολίου.
- Εάν η ποσότητα εμβολίου που απομένει στο φιαλίδιο δεν μπορεί να παρέχει μια πλήρη δόση 0,2 ml, απορρίψτε το φιαλίδιο και οποιονδήποτε περίσσιο όγκο.
- Απορρίψτε κάθε ποσότητα αχρησιμοποίητου εμβολίου εντός 12 ωρών μετά την αραιώση.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BioNTech Manufacturing GmbH  
An der Goldgrube 12  
55131 Mainz  
Γερμανία  
Τηλέφωνο: +49 6131 9084-0  
Φαξ: +49 6131 9084-2121  
service@biontech.de

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1528/024

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Δεκεμβρίου 2020  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10 Οκτωβρίου 2022

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

08/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.