

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio
 Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku
 Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio
 COVID-19-mRNA-rokote

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Taulukko 1. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Valmisteen nimi	Pakkaus	Pakkauksen sisältämät annokset (ks. kohdat 4.2 ja 6.6)	Sisältö annosta kohden
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio	Kerta-annos-injektiopullo (harmaa korkki)	Yksi 0,3 ml:n annos	Yksi annos (0,3 ml) sisältää 30 mikrogrammaa rakstotsinameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinano-partikkeleihin).
	Moniannos-injektiopullo (2,25 ml) (harmaa korkki)	Kuusi 0,3 ml:n annosta	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku	Esitäytetty ruisku	Yksi 0,3 ml:n annos	
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio	Kerta-annos-injektiopullo (sininen korkki)	Yksi 0,3 ml:n annos	Yksi annos (0,3 ml) sisältää 10 mikrogrammaa rakstotsinameraania, COVID-19-mRNA-rokotetta (nukleosidimuokattu, pakattuna lipidinano-partikkeleihin).
	Moniannos-injektiopullo (2,25 ml) (sininen korkki)	Kuusi 0,3 ml:n annosta	

Rakstotsinameraani on yksijuosteinen lähetti-RNA (mRNA), jossa on päätelty 5'-pää. Lähetti-RNA on tuotettu käyttämällä solutonta *in vitro* -transkriptiota vastaavista DNA-templaateista, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen (Omicron XBB.1.5) piikkiproteiinia (S).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio on valkoinen tai vaalea dispersio (pH: 6,9–7,9).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio on väritön tai hieman opalisoiva dispersio (pH: 6,9–7,9).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Comirnaty Omicron XBB.1.5 injektioneste, dispersio, on tarkoitettu vähintään 5-vuotiaiden henkilöiden aktiiviseen immunisaatioon SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamaa COVID-19:ää vastaan.

Tätä rokotetta on käytettävä viranomaisten suositusten mukaisesti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vähintään 12-vuotiaat henkilöt

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio injektoidaan lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena vähintään 12-vuotiaille henkilöille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio injektoidaan lihakseen yksittäisenä 0,3 ml:n annoksena 5–11-vuotiaille lapsille aikaisemmasta COVID-19-rokotusstatuksesta riippumatta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Jos henkilö on aikaisemmin saanut COVID-19-rokotuksen, Comirnaty Omicron XBB.1.5 annetaan vähintään 3 kuukautta viimeisimmän COVID-19-rokotuksen jälkeen.

Vaikeasti immuunipuutteiset henkilöt

Vaikeasti immuunipuutteisille henkilöille voidaan antaa lisäannoksia kansallisten suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Valmisteesta on olemassa pediatria annosmuotoja, jotka on tarkoitettu 6 kuukauden – 4 vuoden ikäisille lapsille. Katso lisätietoja muiden annosmuotojen valmisteyhteenvedosta.

Rokotteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisille imeväisille ei ole vielä varmistettu.

Iäkkäät

Iäkkäiden vähintään 65-vuotiaiden henkilöiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Comirnaty Omicron XBB.1.5 injektioneste, dispersio, annetaan lihakseen (ks. kohta 6.6). Ei saa laimentaa ennen käyttöä.

Suosittelut antokohta on hartialihaks.

Rokotetta ei saa pistää verisuoneen (i.v.), subkutaanisti (ihon alle) eikä intradermaalisti (ihonsisäisesti).

Rokotetta ei saa sekoittaa samassa ruiskussa muiden rokotteiden tai lääkevalmisteiden kanssa.

Ks. kohdasta 4.4 tehtävät varotoimet ennen rokotteen antamista.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen sulattamisesta, käsittelemisestä ja hävittämisestä.

Kerta-annosinjektiopullot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -kerta-annosinjektiopullo sisältää yhden 0,3 ml:n annoksen rokotetta.

- Vedä yksi 0,3 ml:n Comirnaty Omicron XBB.1.5 -annos.
- Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
- Älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

Moniannosinjektiopullot

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -moniannosinjektiopullot sisältävät kuusi 0,3 ml:n annosta rokotetta. Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä 6 annosta, on käytettävä pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuudes annos. Ruiskun ja neulan tyypistä riippumatta:

- jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta
- jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä
- älä yhdistä eri injektiopulloista yli jäänyttä rokotetta keskenään.

Esitäytetyt ruiskut

- Yksi esitäytetty Comirnaty Omicron XBB.1.5 -kerta-annosruisku sisältää rokotetta yhden 0,3 ml:n annoksen.
- Kiinnitä ruiskuun neula, joka soveltuu injektioon lihakseen, ja anna ruiskun koko sisältö.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleisiä suosituksia

Yliherkkyys ja anafylaksia

Anafylaksiatapauksia on raportoitu. Asianmukainen hoito ja valvonta on aina oltava saatavilla anafylaktisen reaktion varalta rokotteiden antamisen jälkeen.

Huolellista tarkkailua vähintään 15 minuutin ajan suositellaan rokottamisen jälkeen. Henkilöille, jotka ovat saaneet anafylaktisen reaktion aikaisemmasta Comirnaty-annoksesta, ei pidä antaa uutta rokoteannosta.

Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Riski sydänlihastulehdukseen ja sydänpussitulehdukseen Comirnaty-rokotuksen jälkeen on suurentunut. Nämä sairaudet voivat kehittyä jo muutaman päivän kuluessa rokotuksesta, ja niitä on ilmennyt pääasiassa 14 vuorokauden kuluessa. Niitä on havaittu useimmiten toisen rokotuksen jälkeen, ja yleisimmin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.8). Saatavissa olevat tiedot osoittavat, että useimmat potilaat toipuvat. Joissakin tapauksissa tarvittiin tehohoitoa, ja kuolemaan johtaneita tapauksia on todettu.

Terveysthuollon ammattilaisten on seurattava rokotettuja valppaasti sydänlihastulehduksen ja sydänpussitulehduksen merkkien ja oireiden varalta. Rokotettuja (vanhemmat ja huoltajat mukaan lukien) on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos heille kehittyy sydänlihastulehdukseen tai sydänpussitulehdukseen viittaavia oireita, kuten (äkillistä ja jatkuvaa) rintakipua, hengenahdistusta tai sydämentykytystä rokotuksen jälkeen.

Terveysthuollon ammattilaisten on perehdyttävä ohjeisiin ja/tai kysyttävä neuvoa asiantuntijoilta sairauden diagnosoimista ja hoitamista varten.

Ahdistukseen liittyvät reaktiot

Ahdistukseen liittyviä reaktioita, kuten vasovagaalisia reaktioita (synkopee), hyperventilaatiota tai stressiin liittyviä reaktioita (esim. huimaus, sydämentykytys, sykkeen kiihtyminen, verenpaineen muutokset, parestesia, hypestesia ja hikoilu), voi ilmetä itse rokotustoimenpiteen yhteydessä. Stressiin liittyvät reaktiot ovat tilapäisiä ja korjaantuvat itsestään. Rokotettavia tulee kehottaa kertomaan mahdollisista oireista rokotajalle, jotta ne voidaan arvioida. On tärkeää, että on varauduttu estämään pyörtymisen aiheuttamat loukkaantumiset.

Samanaikainen sairaus

Rokotteen antamista on lykättävä, jos rokotettavalla on akuutti vaikea kuumesairaus tai akuutti infektio. Lievä infektio ja/tai matala kuume eivät ole syy viivästyttää rokottamista.

Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Kuten muutkin lihakseen annettavat injektiot, rokote on annettava varoen henkilöille, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai muu hyytymishäiriö (kuten hemofilia), koska näillä henkilöillä voi ilmetä verenvuotoa tai mustelmia lihaksensisäisen pistoksen jälkeen.

Immuunipuutteiset henkilöt

Turvallisuutta ja immunogeenisuutta on arvioitu rajallisella määrällä immuunipuutteisia henkilöitä, kuten immunosuppressiohoitoa saavilla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen teho voi olla heikompi immuunipuutteisilla yksilöillä.

Suojan kesto

Rokotteen aikaansaaman suojan kestoa ei tunneta, koska sitä vielä määritetään meneillään olevissa kliinisissä tutkimuksissa.

Rokotteen tehon rajoitukset

Kuten kaikkien rokotteiden kohdalla, Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokote ei ehkä suojaa kaikkia rokotteen saajia. Rokotetut eivät ehkä ole täysin suojattuja ennen kuin 7 vuorokautta rokotuksen jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio voidaan antaa samanaikaisesti kausi-influenssarokotteen kanssa.

Vähintään 18-vuotiaille henkilöille Comirnaty Omicron XBB.1.5 voidaan antaa samanaikaisesti pneumokokkikonjugaattirokotteen (PCV) kanssa.

Vähintään 18-vuotiaille henkilöille Comirnaty Omicron XBB.1.5 voidaan antaa samanaikaisesti adjuvanttoimattoman, rekombinanttiproteiinia sisältävän RSV (respiratory syncytial virus) -rokotteen kanssa.

Vähintään 65-vuotiaille henkilöille Comirnaty Omicron XBB.1.5 voidaan antaa samanaikaisesti adjuvanttoimattoman, rekombinanttiproteiinia sisältävän RSV-rokotteen ja korkea-annoksisen influenssarokotteen kanssa.

Injektoitavat rokotteet tulee antaa eri pistoskohtiin.

Samanaikaista Comirnaty Omicron XBB.1.5 **10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio** -rokotteen antoa muiden rokotteiden kanssa ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen käytöstä raskauden aikana ei ole vielä saatavilla.

Comirnaty-valmisteen käytöstä raskaana oleville koehenkilöille on vain vähän kliinisistä tutkimuksista saatuja tietoja (alle 300 raskaudesta). Suuri määrä havainnointitietoa naisista, jotka saivat ensimmäisen käyttöön hyväksytyn Comirnaty-rokotteen raskauden toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella, ei ole kuitenkaan osoittanut raskauden lopputuloksiin liittyvien haitallisten vaikutusten lisääntymistä. Vaikka tiedot raskaustuloksista ensimmäisen kolmanneksen aikana saadun rokotuksen jälkeen ovat niukkoja, suurentunutta keskenmenoriskiä ei ole havaittu. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkio-/sikiökehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeisen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Muita rokotevariantteja koskevan saatavilla olevan tiedon perusteella Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta voi käyttää raskauden aikana.

Imetys

Tietoja Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotteen käytöstä imetyksen aikana ei ole vielä saatavilla.

Ei ole kuitenkaan odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä rokotteen systeeminen altistus rintaruokkivalle naiselle on merkityksetön. Havainnointitiedot ensimmäisen käyttöön hyväksytyn Comirnaty-rokotuksen saamisen jälkeen imettäneistä naisista eivät ole osoittaneet vastasyntyneisiin/imeväisiin kohdistuvaa haittavaikutusten riskiä. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -rokotetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeet eivät osoita suoraa tai epäsuoraa haitallista vaikutusta lisääntymistoksisuuden osalta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainituista vaikutuksista voivat kuitenkin väliaikaisesti vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen turvallisuus pääteltiin aiempia Comirnaty-rokotteita koskevien turvallisuustietojen perusteella.

Ensimmäinen käyttöön hyväksytty Comirnaty-rokote

5–11-vuotiaat (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksessa 3 yhteensä 3 109 5–11-vuotiaista lasta sai vähintään yhden ensimmäisen käyttöön hyväksytyn Comirnaty 10 mikrogrammaa -rokoteannoksen ja yhteensä 1 538 5–11-vuotiaista lasta sai lumerokotteen. Tutkimuksen 3 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 20. toukokuuta 2022, yhteensä 2 206:ta (1 481 Comirnaty 10 mikrogrammaa -valmistetta saanutta ja 725 lumerokotteen saanutta) lasta oli seurattu vähintään 4 kuukautta toisen annoksen saamisen jälkeen lumelääkekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson aikana. Tutkimukseen 3 kuuluva turvallisuuden arviointi on käynnissä.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 5–11-vuotiailla osallistujilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. Yleisimmät haittavaikutukset kaksi annosta saaneilla 5–

11-vuotiailla lapsilla olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 30 %), injektiokohdan punoitus ja turvotus ($\geq$ 20 %), lihaskipu, vilunväristykset ja ripuli (> 10 %).

5–11-vuotiaat (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapset – tehosteannoksen jälkeen

Tutkimuksen 3 alaryhmässä yhteensä 2 408 iältään 5–11-vuotiaasta lasta sai Comirnaty 10 mikrog -tehosteannoksen vähintään 5 kuukautta (vaihteluväli 5,3–19,4 kuukautta) perussarjan saamisen jälkeen. Tutkimuksen 3 faasien 2/3 alaryhmän analyysi perustuu tiedonkeruun katkaisupäivään, 28. helmikuuta 2023 mennessä kerättyihin tietoihin (seuranta-ajan mediaani 6,4 kuukautta).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili vastasi perussarjan jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. 5–11-vuotiaiden lasten yleisimmät haittavaikutukset tehosteannoksen saamisen jälkeen olivat injektiokohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 30 %), päänsärky (> 20 %), lihaskipu, vilunväristykset, injektiokohdan punoitus ja turvotus (> 10 %).

12–15-vuotiaat nuoret – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 pitkän aikavälin turvallisuusseurannan analyysiin sisältyneistä nuorista 2 260 (1 131 Comirnaty -ryhmässä ja 1 129 lumeryhmässä) oli 12–15-vuotiaita. Näistä nuorista 1 559:ää (786:ta Comirnaty-ryhmässä ja 773:a lumeryhmässä) on seurattu vähintään 4 kuukauden ajan toisen annoksen jälkeen.

Comirnaty-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili 12–15-vuotiailla nuorilla oli samankaltainen kuin vähintään 16-vuotiailla osallistujilla. 12–15-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden nuorten yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 90 %), väsymys ja päänsärky (> 70 %), lihaskipu ja vilunväristykset (> 40 %), nivelsärky ja kuume (> 20 %).

Vähintään 16-vuotiaat osallistajat – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksessa 2 yhteensä 22 026 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai ainakin yhden ensimmäisen käyttöön hyväksytyn Comirnaty -rokoteannoksen ja yhteensä 22 021 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai lumerokotteen (mukaan lukien rokotusryhmän 138 ja lumerokoteryhmän 145 nuorta 16- ja 17-vuotiaista). Yhteensä 20 519 vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä sai kaksi Comirnaty-annosta.

Tutkimuksen 2 analyysihetkellä, kun tiedonkeruun määräpäivä oli 13. maaliskuuta 2021 lumekontrolloidun sokkoutetun seurantajakson osalta ja tiedonkeruu päättyi viimeistään koehenkilöiden sokkoutuksen purkamispäivämäärään, yhteensä 25 651 (58,2 %) vähintään 16-vuotiaasta koehenkilöä (13 031 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 12 620 lumerokotteen saanutta) oli seurattu $\geq$ 4 kuukautta toisen annoksen jälkeen. Tässä arvioinnissa oli mukana yhteensä 15 111 henkilöä (7 704 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 7 407 lumerokotteen saanutta), joiden ikä oli 16–55 vuotta, ja yhteensä 10 540 vähintään 56-vuotiaasta (5 327 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 5 213 lumerokotteen saanutta).

Vähintään 16-vuotiaiden, 2 annosta saaneiden henkilöiden yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu (> 80 %), väsymys (> 60 %), päänsärky (> 50 %), lihaskipu (> 40 %), vilunväristykset (> 30 %), nivelsärky (> 20 %), kuume ja injektiokohdan turvotus (> 10 %). Haittavaikutukset olivat yleensä voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät muutaman päivän kuluessa rokottamisesta. Korkeampaan ikään liittyi hieman alhaisempi reaktogeenisuuden esiintymistiheys.

545 Comirnaty-rokotteen saaneen vähintään 16-vuotiaan tutkittavan, jotka olivat SARS-CoV-2-seroposiitivisia lähtötilanteessa, turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin väestöllä yleisesti.

Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – tehosteannoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 306:sta iältään 18–55-vuotiaasta aikuisesta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 6 kuukautta (vaihteluväli 4,8–8,0 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 8,3 kuukautta (vaihteluväli 1,1–

8,5 kuukautta) ja 301 osallistujaa oli seurattu ≥ 6 kuukautta tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (22. marraskuuta 2021).

Tehosteannoksen yleinen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin 2 annoksen jälkeen todettu turvallisuusprofiili. 18–55-vuotiaiden tutkittavien yleisimpiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan kipu ($> 80\%$), väsymys ($> 60\%$), päänsärky ($> 40\%$), lihaskipu ($> 30\%$), vilunväristykset ja nivelsärky ($> 20\%$).

Tutkimuksessa 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, vähintään 16-vuotiaat tutkimuksesta 2 rekrytoidut osallistajat saivat Comirnaty-tehosteannoksen (5 081 osallistujaa) tai lumerokotteen (5 044 osallistujaa) vähintään 6 kuukautta toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani sokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa seurannassa oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli 0,3–7,5 kuukautta) tehosteannoksen saamisesta tiedonkeruun määräpäivään saakka (8. helmikuuta 2022). Näistä 1 281 osallistujaa (895 Comirnaty-valmistetta saanutta ja 386 lumelääkettä saanutta) on seurattu ≥ 4 kuukautta Comirnaty-tehosteannoksen saamisen jälkeen. Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

Tutkimuksen 2 vaiheeseen 2/3 osallistuneista 825:stä iältään 12–15-vuotiaasta nuoresta koostunut alaryhmä, joka oli saanut alkuperäisen 2 annosta sisältävän Comirnaty-perussarjan, sai Comirnaty-tehosteannoksen noin 11,2 kuukautta (vaihteluväli 6,3–20,1 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tehosteannoksen saaneiden osallistujien seuranta-ajan mediaani oli 9,5 kuukautta (vaihteluväli 1,5–10,7 kuukautta) tiedonkeruun määräpäivään saakka (3. marraskuuta 2022). Comirnaty-valmisteseen liittyviä uusia haittavaikutuksia ei löydetty.

Vähintään 12-vuotiaat tutkittavat – myöhempien tehosteannosten jälkeen

Comirnaty-tehosteannoksen turvallisuus vähintään 12-vuotiailla tutkittavilla pääteltiin Comirnaty-tehosteannoksen saaneilla vähintään 18-vuotiailla tutkittavilla tehtyjen tutkimusten turvallisuustietojen perusteella.

Kolme Comirnaty-annosta saanut alaryhmä, johon kuului 325 aikuista 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin, sai Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen) 90–180 vuorokautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 1,4 kuukautta tiedonkeruun katkaisupäivään 11. maaliskuuta 2022 asti. Yleisimmät haittavaikutukset näillä osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ($> 70\%$), väsymys ($> 60\%$), päänsärky ($> 40\%$), lihaskipu ja vilunväreet ($> 20\%$) ja nivelkipu ($> 10\%$).

Tutkimuksen 4 (faasi 3) alaryhmässä 305 vähintään 55-vuotiaista aikuista, jotka olivat saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen) 5–12 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty-tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,7 kuukautta tiedonkeruun katkaisupäivään 16. toukokuuta 2022 asti. Comirnaty-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi edellisen Comirnaty-tehosteen (kolmas annos) turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 55-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu ($> 60\%$), väsymys ($> 40\%$), päänsärky ($> 20\%$), lihaskipu ja vilunväreet ($> 10\%$).

Tehosteannos, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella
Viidessä itsenäisessä tutkimuksessa, jotka koskivat Comirnaty-tehosteannoksen käyttöä henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä tekijöitä.

Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty

5–11-vuotiaat lapset (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) – tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)
Tutkimuksen 6 (faasi 3) alaryhmässä 113 5–11-vuotiaista osallistujaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammaa) -tehosteen (neljännen annoksen) 2,6–8,5 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli 6,3 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset 5–11-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 40 %), päänsärky (> 20 %) ja lihaskipu (> 10 %).

Vähintään 12-vuotiaat osallistajat –Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen jälkeen (neljäs annos)

Tutkimuksen 5 (faasi 2/3) alaryhmässä 107 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 313 18–55-vuotiaasta tutkittavaa ja 306 vähintään 56-vuotiaasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet 3 Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammaa) -tehosteen 5,4–16,9 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saaneiden osallistujien mediaaniseuranta-aika oli vähintään 1,5 kuukautta.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5-tehosteen (neljäs annos) yleinen turvallisuusprofiili vastasi kolmen annoksen jälkeen havaittua turvallisuusprofiilia. Yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla osallistujilla olivat pistoskohdan kipu (> 60 %), väsymys (> 50 %), päänsärky (> 40 %), lihaskipu (> 20 %), vilunväreet (> 10 %) ja nivelkipu (> 10 %).

Taulukko vähintään 5-vuotiailla esiintyneistä haittavaikutuksista Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisten tutkimusten ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisen kokemuksen perusteella

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiintulon jälkeisistä kokemuksista havaitut haittavaikutukset on lueteltu alla seuraavien esiintymistiheysluokkien mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2. Vähintään 5-vuotiailla esiintyneet haittavaikutukset Comirnaty- ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ja Comirnaty-valmisteen myyntiintulon jälkeisessä kokemuksessa

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Lymfadenopatia ^a
Immuuni-järjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyyssreaktiot (esim. ihottuma, kutina, nokkosihottuma ^b , angioödeema ^b)
	Tuntematon	Anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Ruokahalun heikentyminen
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus ^d ; letargia
	Harvinainen	Akuutti perifeerinen kasvohalvaus ^c
	Tuntematon	Parestesia ^d ; hypestesia ^d
Sydän	Hyvin harvinainen	Sydänlihastulehdus ^d ; sydänpussitulehdus ^d
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli ^d
	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu ^{d,j}
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Liikahikoilu, yöhikoilu
	Tuntematon	Erythema multiforme ^d
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelsärky, lihaskipu
	Melko harvinainen	Raajakipu ^e
Sukupuolielimet ja rinnat	Tuntematon	Runsas kuukautisvuoto ⁱ

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kipu injektio kohdassa, väsymys, vilunväristykset, kuume ^f , injektio kohdan turvotus
	Yleinen	Injektio kohdan punoitus ^h
	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, injektio kohdan kutina
	Tuntematon	Rokotetun raajan voimakas turvotus ^d , kasvojen turvotus ^g

- 5-vuotiailla ja sitä vanhemmilla tutkittavilla lymfadenopatian esiintymistiheyden raportoitiin olevan suurempi tehosteannoksen jälkeen ($\leq 2,8\%$) kuin ensimmäisten rokoteannosten jälkeen ($\leq 0,9\%$).
- Nokkosihottuman ja angioödeeman esiintymistiheysluokka oli harvinainen.
14. marraskuuta 2020 mennessä kliinisten tutkimusten turvallisuusseuranta-aikana akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) raportoitiin neljällä rokotetta saaneella COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä. Kasvohalvaus alkoi päivänä 37 ensimmäisen rokoteannoksen jälkeen (rokotettu ei saanut toista annosta) ja päivinä 3, 9 ja 48 toisen annoksen jälkeen. Akuuttia perifeeristä kasvohalvausta (eli pareesia) ei raportoitu lumerokotteen saaneessa ryhmässä.
- Haittavaikutus määritetty myyntiintulon jälkeen.
- Koskee käsivartta, johon rokote annettiin.
- Kuumeen esiintymistiheys oli suurempi 2. annoksen kuin 1. annoksen jälkeen.
- Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu kasvojen turvotusta rokotteen saaneilla henkilöillä, joille on aiemmin annettu ihonalaisia täyteaineinjektioita.
- Injektio kohdan punoituksen esiintymistiheys oli suurempi (hyvin yleinen) 5–11-vuotiailla lapsilla ja immuunipuutteisilla, vähintään 5-vuotiailla koehenkilöillä.
- Useimmat tapaukset eivät ole olleet vakavia, ja ne ovat olleet ohimeneviä.
- Oksentelun esiintymistiheysluokka oli hyvin yleinen raskaana olevilla 18 vuotta täyttäneillä naisilla sekä immuunipuutteisilla 5–18-vuotiailla koehenkilöillä.

Erityisryhmät

Raskaana oleville koehenkilöille syntyneet imeväiset – 2 annoksen jälkeen

Lumekontrolloidussa vaiheen 2/3 tutkimuksessa C4591015 (Tutkimus 9) arvioitiin yhteensä 346 raskaana olevaa koehenkilöä, jotka saivat joko Comirnaty-valmistetta ($n = 173$) tai lumelääkettä ($n = 173$). Imeväisiä (Comirnaty $n = 167$ tai lumelääke $n = 168$) arvioitiin enintään 6 kuukauden ajan. Äidille annetusta Comirnaty-rokotteesta johtuvia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei havaittu.

Immuunipuutteiset koehenkilöt (aikuiset ja lapset)

Tutkimuksessa C4591024 (Tutkimus 10) annettiin Comirnaty-valmistetta yhteensä 124 immuunipuutteiselle koehenkilölle, jotka olivat iältään vähintään 2 vuotta (ks. kohta 5.1).

Turvallisuus muiden rokotteiden samanaikaisen annon yhteydessä

Samanaikainen anto kausi-influenssarokotteen kanssa

Tutkimuksessa 8, joka oli vaiheen 3 tutkimus, 18–64-vuotiaita potilaita, jotka saivat Comirnaty-rokotteen samanaikaisesti inaktivoituneen nelivalentin kausi-influenssarokotteen kanssa ja 1 kuukauden kuluttua lumerokotteen, verrattiin osallistujiin, jotka saivat inaktivoituneen influenssarokotteen samanaikaisesti lumerokotteen kanssa ja 1 kuukauden kuluttua pelkän Comirnaty-rokotteen (molemmissa ryhmissä $n = 553$ – 564 osallistujaa).

Samanaikainen anto pneumokokkikonjugaattirokotteen kanssa

Tutkimuksessa 11 (B7471026), joka oli vaiheen 3 tutkimus, vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotka saivat Comirnaty-tehosteannoksen samanaikaisesti 20-valenttisen pneumokokkikonjugaattirokotteen (20vPNC) kanssa ($n = 187$), verrattiin pelkän Comirnaty-rokotteen saaneisiin osallistujiin ($n = 185$).

Samanaikainen anto adjuvanttoimattoman, rekombinanttiproteiinia sisältävän RSV-rokotteen kanssa tai adjuvanttoimattoman, rekombinanttiproteiinia sisältävän RSV-rokotteen ja korkea-annoksisen influenssarokotteen kanssa

Tutkimuksessa 12 (C5481001), joka oli vaiheen 1/2 tutkimus, vähintään 65-vuotiaita potilaita, jotka saivat samanaikaisesti Comirnaty Original/Omicron BA.4-5- ja RSV-rokotteen toiseen olkavarteen ja korkea-annoksisen nelivalentin influenssarokotteen ($n = 158$) tai lumerokotteen ($n = 157$) toiseen olkavarteen, verrattiin osallistujiin, jotka saivat yksittäiset rokotteen lumerokotteen kanssa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sydänlihastulehdus ja sydänpussitulehdus

Comirnaty-rokotuksen jälkeinen sydänlihastulehduksen riski on suurin nuorilla miehillä (ks. kohta 4.4).

Kahdessa laajassa eurooppalaisessa farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa arvioitiin nuorten miesten suurentunutta sairastumisriskiä toisen Comirnaty-annoksen jälkeen. Yksi tutkimus osoitti, että seitsemän päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,265 (95 %:n luottamusväli: 0,255–0,275) sydänlihastulehdustapausta enemmän 10 000:ta henkilöä kohti kuin rokottamattomilla henkilöillä. Toinen tutkimus osoitti, että 28 päivän kuluttua toisesta annoksesta 12–29-vuotiailla miehillä esiintyi noin 0,56 (95 %:n luottamusväli: 0,37–0,74) ylimääräistä sydänlihastulehdusta 10 000:ta kohti rokottamattomiin henkilöihin verrattuna.

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että Comirnaty-rokotteen jälkeisen sydänlihäs- ja sydänpussitulehduksen riski on alhaisempi 5–11-vuotiailla kuin 12–17 -vuotiailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suosittelua suurempien Comirnaty-annosten antoa on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Yleisesti ottaen yliannostuksen yhteydessä raportoidut haittatapahtumat ovat vastanneet Comirnaty-valmisteen tunnettua haittavaikutusprofiilia.

Yliannostustapauksissa suositellaan tarkkailemaan elintoimintoja ja antamaan oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, virusrokotteet, ATC-koodi: J07BN01

Vaikutusmekanismi

Comirnaty-valmisteen nukleosidimuokattu lähetti-RNA on pakattu lipidinanopartikkeleihin, jotka mahdollistavat ei-replikoituvan RNA:n toimittamisen isäntäsoluihin, jotta SARS-CoV-2-viruksen S-antigeenin suora lyhytaikainen ekspressio on mahdollista. mRNA koodaa kalvoankkuroitua täysipitkää S-antigeenia, jossa on kaksi pistemutaatiota keskiheliksissä. Näiden kahden aminohapon mutaatio proliiniksi lukitsee S-proteiinin antigeenisesti suosiolliseen prefuusiokonformaatioon. Rokote saa aikaan sekä neutraloivan vasta-ainevasteen että soluvälitteisen immuunivasteen piikkiantigeenia (S) vastaan. Vasteet voivat suojata COVID-19:ltä.

Teho

Omikronia vastaan mukautettu Comirnaty

Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla osallistujilla (ts. 5-vuotiailla – alle 12-vuotiailla) tehosteannoksen (neljäs annos) jälkeen

Tutkimuksen 6 alaryhmän analyysissä 103 5–11-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen perussarjan ja Comirnaty-tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) Tulokset sisältävät immunogeenisuustiedot 5–11-vuotiaiden osallistujien vertailualaryhmästä tutkimuksessa 3, jotka saivat kolme Comirnaty-annosta. 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat neljännen Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -annoksen ja 5–11-vuotiaista osallistujista, jotka saivat kolmannen Comirnaty-annoksen, 57,3 % ja vastaavasti 58,4 % olivat SARS-CoV-2-positiivisia lähtötilanteessa.

Immuunivaste 1 kuukauden kuluttua Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteannoksen (neljännen annoksen) saamisesta sai aikaan yleisesti samanlaiset Omicron BA.4/BA.5-spesifiset neutraloivat titterit verrattuna tittereihin vertailuryhmässä, joka sai kolme Comirnaty-annosta. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 sai myös aikaan samanlaisia referenssikantaspesifisiä tittereitä vertailuryhmän tittereihin verrattuna.

Rokotteen immunogeenisuustulokset tehosteannoksen jälkeen 5–11-vuotiailla osallistujilla esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Tutkimus 6 – Geometristen keskiarvojen suhde ja geometriset keskititterit – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita infektiosta – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Näytteenot on ajankohta ^a	Rokoteryhmä (määrätty/satunnaistettu)				
		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogrammaa Annos 4 ja 1 kuukausi annoksen 4 jälkeen		Tutkimus 3 Comirnaty 10 mikrogrammaa Annos 3 ja 1 kuukausi annoksen 3 jälkeen		Tutkimus 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogrammaa
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^e)	GMR ^d (95 % CI ^d)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) ^e	Ennen rokotusta	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 kuukausi	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)
Referenssikant a - NT50 (titteri) ^e	Ennen rokotusta	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 kuukausi	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämissä raja; LS = pienin neliösumma; N-sitoutuminen = SARS-CoV-2-nukleoproteiinin sitoutuminen; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

a. Tutkimussuunnitelmassa määriteltä ajankohta verinäytteen ottamiselle.

b. n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia valituille määrittäyksille annettuna ajankohtana.

c. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmit keskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times \text{LLOQ}$.

d. GMT-arvot ja kaksisuuntaiset luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittäytuloksen LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen analyysiin logaritmitransformoiduista analyysituloksista käyttäen lineaarista regressiomallia, jossa kovariaatteina ovat lähtötilanteen logaritmitransformoidut neutraloivat titterit, lähtötilanteen jälkeinen infektiostatus, ja rokoteryhmä.

e. SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittäysalustaa (alkuperäinen kanta [USA WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

Immunogeenisuus vähintään 12-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen (neljännen annoksen) jälkeen

Tutkimuksen 5 alaryhmän analyysissä 105 12–17-vuotiaasta osallistujaa, 297 18–55 vuotiaasta osallistujaa, ja 286 vähintään 56-vuotiaasta osallistujaa, jotka olivat aiemmin saaneet kahden annoksen Comirnaty-perussarjan ja tehosteannoksen, saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen). 12–17 vuotiaista osallistujista 75,2 %, 18–55 vuotiaista osallistujista 71,7 %, ja vähintään 56-vuotiaista osallistujista 61,5 % oli lähtötilanteessa SARS-CoV-2-positiivisia.

Analyysit, jotka perustuivat 50 % Omicron BA.4-5:stä ja referenssikannasta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin vähintään 56-vuotiailla osallistujilla, jotka saivat Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljännen annoksen) tutkimuksessa 5, verrattuna osallistujien alaryhmään tutkimuksesta 4, jotka saivat Comirnaty-tehosteen (neljännen annoksen), osoittivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5:n paremmuuden (superiority) geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta suhteessa Comirnaty-valmisteseen, ja samanveroisuuden perustuen eroihin serovasteprosenteissa anti-Omicron BA.4-5 -vasteen osalta, ja samanveroisuuden referenssikantaa vastaan muodostuneen immuunivasteen osalta, GMR:n perusteella (taulukko 4).

NT-50-analyysit Omicron BA.4/BA.5:tä vastaan 18–55-vuotiailla osallistujilla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, jotka saivat Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -tehosteen (neljäs annos) tutkimuksessa 5, osoittivat samanveroisuuden anti-Omicron BA.4-5 -vasteen suhteen 18–55-vuotiailla, verrattuna vähintään 56-vuotiaisiin osallistujiin, sekä geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteprosenttien erojen suhteen (taulukko 4).

Tutkimuksessa arvioitiin myös anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2-vasteen ja referenssikantaa vastaan muodostuneen vasteen NT-50-taso ennen rokotusta ja 1 kuukausi rokotuksen jälkeen osallistujilla, jotka saivat tehosteen (neljäs annos) taulukko 5).

Taulukko 4. SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) ja ero serovasteessa prosenttiyksikköinä osallistujilla 1 kuukauden kuluttua rokotussarjasta – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tutkimuksesta 5 ja Comirnaty tutkimuksen 4 alaryhmästä – osallistujat, joilla oli tai ei ollut todisteita SARS-CoV-2 infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

SARS-CoV-2 GMT:t (NT50) 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								
SARS-CoV-2-neutralointimääritys	Tutkimus 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmien vertailu
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56- vuotiaat	≥ 56-vuotiaat Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95 % CI ^e)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95 % CI ^b)	GMR ^c (95 % CI ^e)	GMR ^c (95 % CI ^e)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) ^d	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) ^e	2,91 (2,45, 3,44) ^f
Referenssikanta – NT50 (titteri) ^d	-	-	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) ^g
Serovasteen saaneiden osallistujien prosentiosuuksien erot 1 kuukausi rokotussarjan jälkeen								

	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Tutkimuksen 4 alaryhmä Comirnaty		Ikäryhmien vertailu	Rokoteryhmi- en vertailu ≥ 56-vuotiaat
	18–55-vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Vähintään 56- vuotiaat		Comirnaty Original/Omicro n BA.4-5 18–55- vuotiaat/≥ 56	Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
SARS-CoV-2- neutralointi- määritys	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95 % CI ^k)	Ero ^k (95 % CI ^k)	Ero ^k (95 % CI ^k)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titteri) ^d	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) ^m	26,77 (19,59, 33,95) ⁿ

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittäysraja; LS: pienin neliösumma; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Serovaste määriteltiin ≥ 4-kertaistumiseksi lähtötilanteesta. Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos ≥ 4 × LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia tietyssä määrittäyksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määriteltiin 0,5 × LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin LS-keskiarvojen ja vastaavien luottamusvälien ero, perustuen logaritmisesti muunnettujen neutraloivien titterien analyysiin, jossa käytettiin lineaarista regressiomallia, termeinä lähtötilanteen neutraloiva titteri (logaritminen asteikko) ja rokoteryhmä tai ikäryhmä.
- SARS-CoV-2 NT50 määriteltiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittäysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67.
- Paremmuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 1.
- Samanveroisuus todetaan, jos GMR:n kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on yli 0,67 ja GMR:n piste-estimaatti on ≥ 0,8.
- N = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on päteviä ja varmoja määrittäytuloksia tietyssä määrittäyksessä sekä ajankohtana ennen rrokotusta ja annettuna näytteenoton ajankohtana. Tämä arvo on nimittäjä prosenttiosuuden laskemisessa.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla on serovaste tietyssä määrittäyksessä annettuna näytteenoton ajankohtana.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna.
- Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ositettu lähtötilanteen neutraloivan titterin kategorian mukaan (< mediaani, ≥ mediaani) Lähtötilanteen neutraloivien tittereiden mediaani laskettiin perustuen yhdistettyihin tietoihin kahdessa vertailuryhmässä.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -10 %.
- Samanveroisuus todetaan, jos serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien eron kaksisuuntaisen 95 % luottamusvälin alaraja on > -5 %.

Taulukko 5. Tittereiden geometriset keskiarvot – Tutkimuksen 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 -alaryhmät —ennen tehostetta (neljäs annos) ja 1 kuukausi tehosteen jälkeen – vähintään 12-vuotiaat osallistujat – todisteita tai ei todisteita infektiosta – arviointikelpoinen immunogeenisuus -populaatio

SARS-CoV-2-neutralointi-määritys	Näytteenoton ajankohta ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12–17-vuotiaat		18–55-vuotiaat		Vähintään 56-vuotiaat	
		n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95 % CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titteri) ^d	Ennen rokotusta	104	1 105,8 (835,1, 1 464,3)	294	569,6 (471,4, 688,2)	284	458,2 (365,2, 574,8)
	1 kuukausi	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)
Referenssikanta – NT50 (titteri) ^d	Ennen rokotusta	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 kuukausi	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)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia valituille määrittäyksille annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 määritettiin käyttämällä validoitua 384-kuoppaista määrittäysalustaa (alkuperäinen kanta [USA-WA1/2020, eristetty tammikuussa 2020] ja Omicron B.1.1.529 -alavariantti BA.4/BA.5).

Ensimmäinen käyttöön hyväksytty Comirnaty-rokote

Tutkimus 2 on vaiheen 1/2/3 monikeskustehotutkimus, joka on satunnaistettu, monikansallinen, lumelääkekontrolloitu, tarkkailijasokkoutettu annoksen löytämiseksi ja rokotekandidaatin valitsemiseksi vähintään 12-vuotiailla henkilöillä tehty tutkimus. Satunnaistus ositettiin iän mukaan: 12–15-vuotiaat, 16–55-vuotiaat ja vähintään 56-vuotiaat niin, että vähintään 40 % osallistujista oli ≥ 56 -vuotiaiden ositteessa. Tutkimukseen ei otettu immuunipuutteisia henkilöitä tai henkilöitä, joilla oli aiempi kliininen tai mikrobiologinen COVID-19-diagnoosi. Tutkimukseen otettiin osallistujia, joilla oli hyvässä hoitotasapainossa oleva perussairaus (joka ei edellyttänyt merkittävää hoidon muuttamista tai pahenemisvaiheen vuoksi sairaalahoitoa 6 viikon aikana ennen tutkimukseen rekrytointia), sekä osallistujia, joilla oli tunnetusti hoitotasapainossa oleva HIV-infektio, hepatiitti C -virus (HCV) tai hepatiitti B -virus (HBV).

Teho vähintään 16-vuotiailla henkilöillä – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 vaiheen 2/3 osiossa, joka perustui 14. marraskuuta 2020 mennessä kertyneisiin tietoihin, noin 44 000 osallistujaa satunnaistettiin tasaisesti saamaan joko kaksi ensimmäistä käyttöön hyväksyttyä COVID-19-mRNA-rokoteannosta tai kaksi lumerokoteannosta. Tehoanalyyseissa oli mukana henkilöitä, jotka saivat toisen rokotuksen 19–42 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta. Suurin osa (93,1 %) rokotteeseen saajista sai toisen annoksen 19-23 vuorokautta ensimmäisen annoksen jälkeen. Osallistujia on suunniteltu seurattavan enintään 24 kuukautta 2. annoksen jälkeen COVID-19-suojan turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote ja COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 14 vuorokautta ennen influenssarokotetta tai vähintään 14 vuorokautta sen jälkeen. Kliinisessä tutkimuksessa lumerokote tai COVID-19-mRNA-rokote voitiin antaa vähintään 60 vuorokautta ennen veri- tai plasmatuotteiden tai immunoglobuliinien antamista tai vähintään 60 vuorokautta sen jälkeen tutkimuksen päättymiseen asti.

Ensisijaisen päätetapahtuman, tehon, analyysiryhmään sisältyi 36 621 vähintään 12-vuotiasta (18 242 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 18 379 lumerokoteryhmässä), joilla ei ollut merkkejä

aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta 7. päivänä toisen annoksen jälkeen. Lisäksi 134 tutkittavaa oli iältään 16–17 vuotta (66 COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja 68 lumerokotteen saaneessa ryhmässä) ja 1 616 tutkittavaa vähintään 75-vuotiaita (804 COVID-19 mRNA-rokoteryhmässä ja 812 lumerokotteen saaneessa ryhmässä).

Ensisijaisen tehoanalyysin hetkellä osallistujia oli seurattu oireisen COVID-19:n varalta yhteensä 2 214 henkilövuotta COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä ja yhteensä 2 222 henkilövuotta lumerokoteryhmässä.

Kliinisesti merkityksellisiä eroja ei rokotteen yleisessä tehossa ollut osallistujilla, joilla oli yksi tai useampi samanaikainen vaikean COVID-19:n riskiä lisäävä perussairaus (esim. astma, painoindeksi (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, krooninen keuhkosairaus, diabetes mellitus, korkea verenpaine).

Tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta)

COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*			
Alaryhmä	COVID-19-mRNA-rokote N^a = 18 198 tapausta n^{1b} Seuranta-aika^c (n^{2d})	Lumerokote N^a = 18 325 tapausta n^{1b} Seuranta-aika^c (n^{2d})	Rokotteen teho % (95 %-n CI)^e
Kaikki osallistujat	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16–64-vuotiaat	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
Vähintään 65-vuotiaat	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65–74-vuotiaat	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
Vähintään 75-vuotiaat	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella [*Tapauksen määritelmä: (vähintään yksi seuraavista) kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu.]

* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynnillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynnillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

a. N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.

b. n¹ = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

c. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

d. n² = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

e. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan. Luottamusväliä (CI) ei ole korjattu kerrannaisuuden osalta.

COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 94,6 % (95 %-n luottamusväli 89,6–97,6 %) verrattuna

lumerokotteeseen, kun tutkittiin vähintään 16-vuotiaita, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi ensisijaisen päätetapahtuman alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta ja etnisestä ryhmästä riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksiensa takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

Päivitettyihin tehoanalyysihin sisällytettiin sokkoutetun lumekontrolloidun seurannan aikana kertyneet uudet vahvistetut COVID-19-tapaukset, ja tehopopulaation osalta ne edustavat enintään 6 kuukauden pituista ajanjaksoa 2. annoksen jälkeen.

Päivitetyt tiedot rokotteen tehosta esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ikäryhmittäin – osallistujat, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta* ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio (7 vuorokautta) lumekontrolloidun seurantajakson aikana

Alaryhmä	COVID-19-mRNA-rokote N^a = 20 998 tapausta n1^b Seuranta-aika^c (n2^d)	Lumerokote N^a = 21 096 tapausta n1^b Seuranta-aika^c (n2^d)	Rokotteen teho % (95 %:n CI^e)
Kaikki osallistujat ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16–64-vuotiaat	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
Vähintään 65-vuotiaat	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65–74-vuotiaat	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
Vähintään 75-vuotiaat	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli, oksentelu).

* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä NAAT-testillä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
- n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
- Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
- n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
- Rokotteen tehon kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.
- Mukaan lukien 12–15-vuotiailla osallistujilla vahvistetut tapaukset: COVID-19-mRNA-rokoteryhmässä 0, lumeryhmässä 16.

Päivitettyssä tehoanalyysissä COVID-19-mRNA-rokotteen teho ensimmäisen COVID-19-sairauden estämisessä vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen oli 91,1 % (95 %:n luottamusväli 88,8–93,0 %) verrattuna lumerokotteeseen aikana, jolloin Wuhan/villityyppi- ja alfavariantit olivat vallitsevia viruskantoja, kun tutkittiin arviointikelpoista tehopopulaatiota, jolla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS CoV-2-infektiosta.

Lisäksi päivitetty tehon alaryhmäanalyysit osoittivat tehon piste-estimaattien olevan samankaltaisia sukupuolesta, etnisestä ryhmästä ja maantieteellisestä sijainnista riippumatta ja osallistujilla, joilla oli samanaikaisten sairauksien ja liikalihavuuden takia suuri vaikean COVID-19:n riski.

Teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä

Toissijaisten tehon päätetapahtumien päivitetty tehoanalyysit tukivat oletusta, että COVID-19-mRNA-rokotteesta on hyötyä vaikean COVID-19-sairauden estämisessä.

Rokotteen teho vaikean COVID-19-sairauden estämisessä esitetään 13. maaliskuuta 2021 saakka vain osallistujista, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion (taulukko 8), sillä COVID-19-tapausten lukumäärä osallistujilla, joilla ei ollut ollut aiempaa SARS-CoV-2-infektiota, oli sama kuin osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion sekä COVID-19-mRNA-rokotteen saaneessa ryhmässä että lumeryhmässä.

Taulukko 8. Rokotteen teho – Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA)* määritelmän mukaisen vaikean COVID-19-sairauden ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat tai eivät olleet sairastaneet aiemmin SARS-CoV-2-infektion 1. annoksen jälkeen tai vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen lumekontrolloidun seurantajakson aikana

	COVID-19-mRNA-rokote Tapaukset n1^a Seuranta-aika (n2^b)	Lumerokote Tapaukset n1^a Seuranta-aika (n2^b)	Rokotteen teho % (95 %-n CI^c)
1. annoksen jälkeen ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Huomaus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

* FDA:n määritelmän mukainen vaikea COVID-19 tarkoittaa vahvistettua COVID-19-sairautta ja vähintään yhtä seuraavista:

- levossa vaikean systeemisen sairauden kliinisiä merkkejä (hengitystiheys ≥ 30 hengitystä minuutissa, syketiheys ≥ 125 lyöntiä minuutissa, happisaturaatio ≤ 93 % huoneilmassa merenpinnan korkeudella tai valtimoveren happiosapaineen ja sisäänhengitysilman happipitoisuuden suhde < 300 mmHg)
- hengitysvajaus [määritellään suurivirtauksisen happihoidon, ei-invasiivisen ventilaation, mekaanisen ventilaation tai veren kehonulkoisen happeuttamisen (ECMO) tarpeeksi]
- todisteita sokista (systolinen verenpaine < 90 mmHg, diastolinen verenpaine < 60 mmHg tai vasopressorien tarve)
- merkittävä akuutti munuaisten, maksan tai hermoston toimintahäiriö
- hoito teho-osastolla
- kuolema.

a. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

b. n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

c. Rokotteen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

d. Teho arvioitiin 1. annoksen perusteella koko käytettävissä olevasta (modifioidusta hoitoaikaan mukaisesta) tehopopulaatiosta, johon sisältyivät kaikki vähintään yhden tutkimusrokoteannoksen saaneet satunnaistetut osallistajat.

e. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 1. annoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

f. Tehon arviointi perustui arviointikelpoiseen tehopopulaatioon (7 vuorokautta), johon sisältyivät kaikki soveltuvat satunnaistetut osallistajat, jotka olivat saaneet kaikki tutkimusrokoteannokset satunnaistetuksi ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

- g. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

Teho ja immunogeenisuus 12–15-vuotiailla nuorilla – 2 annoksen jälkeen

Tutkimuksen 2 alustavassa analyysissä 12–15-vuotiailla nuorilla (seuranta-ajan mediaani oli vähintään 2 kuukautta 2. annoksen jälkeen), joilla ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteiden saaneilla 1 005 osallistujalla ei todettu yhtäkään tautitapausta, kun lumerokotteiden saaneilla 978 osallistujalla todettiin 16 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 75,3; 100,0). Niiden osallistujien joukossa, joilla oli tai ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, rokotteiden saaneilla 1 119 osallistujalla todettiin 0 tapausta ja lumerokotteiden saaneilla 1 110 osallistujalla todettiin 18 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 78,1; 100,0).

Tehoanalyysia päivitettiin lisäämällä sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneitä uusia varmistettuja COVID-19-tapauksia, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 2 päivitetystä tehoanalyysistä 12–15-vuotiailla nuorilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 057 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 030 lumerokotteiden saaneen joukossa esiintyi 28 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 100 % (95 %:n luottamusväli 86,8; 100,0) aikana, jolloin alfavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 1 119 rokotetun osallistujan joukossa ei esiintynyt lainkaan tapauksia ja 1 109 lumerokotteiden saaneen joukossa esiintyi 30 tapausta. Myös tämä osoittaa tehon piste-estimaatin olevan 100 % (95 %:n luottamusväli 87,5; 100,0).

Tutkimuksessa 2 SARS-CoV-2:n neutraloivien titterien analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta siihen mennessä, kun toisen annoksen saamisesta oli kulunut 1 kuukausi. 12–15-vuotiaiden nuorten (n = 190) vastetta verrattiin 16–25-vuotiaiden osallistujien (n = 170) vasteeseen.

12–15-vuotiaiden ikäryhmän ja 16–25-vuotiaiden ikäryhmän geometrinen keskititterien (GMT) suhde oli 1,76 ja 2-tahoinen 95 %:n luottamusväli oli 1,47–2,10. Näin ollen 1,5-kertaisen samanveroisuuden kriteeri täyttyi, koska 2-tahoisen 95 %:n luottamusvälin alempi raja oli > 0,67 geometrinen keskiarvojen suhteen (GMR) osalta.

Teho ja immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (ts. 5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – 2 annoksen jälkeen

Tutkimus 3 on faasin 1/2/3 tutkimus, joka koostuu avoimesta rokoteannoksen löytämiseen tähtäävästä osasta (faasi 1) ja monikansallisesta, satunnaistetusta, lumelääke- (keittosuolaliuos) -kontrolloidusta, tarkkailijasokkoutetusta tehoa koskevasta monikeskustutkimuksesta (faasi 2/3), johon kirjautui 5–11-vuotiaita osallistujia. Suurin osa (94,4 %) satunnaistetuista rokotteiden saaneista lapsista sai toisen annoksen 19–23 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen.

5–11-vuotiaiden lasten, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, rokotteiden tehoa koskevat alustavat tulokset esitetään taulukossa 9. Osallistujilla, joilla oli todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, ei havaittu COVID-19-tapauksia rokoteriityhmässä eikä lumeryhmässä.

Taulukko 9. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen: Ei todisteita infektiosta ennen kuin 2. annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta – Faasi 2/3 – 5–11-vuotiaiden lasten arvioitavissa oleva tehopopulaatio

Ensimmäisen COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta 2. annoksen jälkeen 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2 infektiosta*			
	COVID-19-mRNA-rokote 10 mikrogrammaa /annos N ^a =1 305 tapausta n1 ^b Seuranta-aika ^c (n2 ^d)	Lumerokote N ^a =663 tapausta n1 ^b Seuranta-aika ^c (n2 ^d)	Rokotteen teho % (95 %:n CI)
5–11-vuotiaat lapset	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli tai oksentelu).

* Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä nukleiinihappojen amplifikaatiotestillä (NAAT) [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota käynneillä 1 ja 2), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin 2 annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.

a. N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.

b. n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.

c. Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua annoksen 2 saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.

d. n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.

Etukäteen määritetyn hypoteesin mukainen tehoanalyysi suoritettiin sokkoutetun lumelääkekontrolloidun seurantajakson aikana ilmenneillä uusilla varmistetuilla COVID-19-tapauksilla, jolloin tehopopulaation seuranta-aika oli enintään 6 kuukautta 2. annoksen jälkeen.

Tutkimuksen 3 tehoanalyysissä 5–11-vuotiailla lapsilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 2 703 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 10 tapausta ja 1 348 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 88,2 % (95 %:n luottamusväli 76,2; 94,7) aikana, jolloin deltavariantti oli vallitseva viruskanta. Niillä osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta, 3 018 rokotetun osallistujan joukossa esiintyi 12 tapausta ja 1 511 lumerokotteen saaneen joukossa esiintyi 42 tapausta. Tehon piste-estimaatti on 85,7 % (95 %:n luottamusväli 72,4; 93,2).

Tutkimuksessa 3 SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivien titterien (NT50) analyysi tehtiin 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen osajoukolla, johon valittiin sattumanvaraisesti osallistujia, ja se osoittautui tehokkaaksi vertailtaessa (immunobridging) tutkimuksen 3 faasiin 2/3 osallistuneiden 5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten immuunivasteita tutkimuksen 2 faasiin 2/3 osallistuneiden 16–25-vuotiaiden osallistujien immuunivasteisiin. Osallistujilla ei ollut serologista tai virologista todisteita aikaisemmasta SARS-CoV2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, joten he täyttivät ennalta määritellyt vertailukelpoisuutta (immunobridging) koskevat kriteerit sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovasteiden välisen eron osalta, kun serovaste määriteltiin SARS-CoV-2:n NT50-arvon ≥ 4 -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta).

5–11-vuotiaiden (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lasten SARS-CoV-2:n NT50-arvon GMR 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen suhteessa 16–25-vuotiaisiin nuoriin aikuisiin oli 1,04 (kaksisuuntainen 95 %:n luottamusväli: 0,93; 1,18). Niistä osallistujista, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, 5–11-vuotiaista lapsista 99,2 %:lla ja 16–

25-vuotiaista osallistujista 99,2 %:lla todettiin serovaste 1 kuukausi toisen annoksen saamisen jälkeen. Kahden ikäryhmän (lapset – nuoret aikuiset) välinen ero serovasteen saaneiden osallistujien osuudessa oli 0,0 % (kaksitahoinen 95 %:n luottamusväli: -2,0 %; 2,2 %). Nämä tiedot esitetään taulukossa 10.

Taulukko 10. 50 % neutraloivan titterin geometrinen keskiarvojen suhteen ja serovasteen saaneiden osallistujien prosenttiosuuksien erojen yhteenveto – 5–11-vuotiaiden lasten (Tutkimus 3) ja 16–25-vuotiaiden osallistujien (Tutkimus 2) vertailu – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen – immunobridging-osajoukko – Faasi 2/3 – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

		COVID-19-mRNA-rokote		5–11-vuotiaat/ 16–25-vuotiaat	
		10 mikrogrammaa /annos 5–11-vuotiaat N ^a =264	30 mikrogrammaa /annos 16–25-vuotiaat N ^a =253		
	Aikapiste ^b	GMT ^c (95 %:n CI ^e)	GMT ^c (95 %:n CI ^e)	GMR ^d (95 %:n CI ^d)	Täytti immunobridging- tavoitteen ^c (K/E)
Geometrisen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri^f (GMT)	1 kk 2. annokse n jälkeen	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 252,2)	1,04 (0,93; 1,18)	K
	Aikapiste ^b	n ^g (%) (95 % CI ^h)	n ^g (%) (95 % CI ^h)	Ero % ⁱ (95 %:n CI ^j)	Täytti immunobridging- tavoitteen ^k (K/E)
Serovaste-prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille^f	1 kk 2. annokse n jälkeen	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	K

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometrinen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NAAT = nukleinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Analyysiin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen otettu verinäyte) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] 1. annoksen käynnillä ja 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen, eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) 1. ja 2. annoksen käynneillä ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen.

Huomautus: Serovaste määriteltiin NT50-arvon ≥ 4 -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen 1. annosta). Jos lähtötilanteen arvo jäi LLOQ:n alapuolelle, rokotteen jälkeen tehdyssä mittauksessa saatu tulos $\geq 4 \times$ LLOQ määriteltiin serovasteeksi.

- N = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittäytuloksia ennen rokotetta ja 1 kuukauden kohdalla toisen annoksen jälkeen. Näitä arvoja käytettiin nimittäjinä serovasteita koskeissa prosenttiosuuslaskuissa.
- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittäytulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittäytulosten logaritmien titterit (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- GMT:in perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli $> 0,67$ ja GMR:n piste-estimaatti oli $\geq 0,80$.
- SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportojavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

- g. n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin NT50:n perustuva serovaste 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen.
- h. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- i. Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (5–11-vuotiaat – 16–25-vuotiaat).
- j. Kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Miettisen ja Nurmisen menetelmällä lasketulle suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- k. Serovasteiden prosentiosuuksiin perustuva vertailukelpoisuus (immunobridging) todettiin, jos serovasteiden eron kaksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin alaraja on suurempi kuin -10,0 %.

Immunogeenisuus vähintään 18-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen

Comirnaty-tehosteannoksen tehokkuus perustui 50 % SARS-CoV-2:sta neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) arviointiin (USA_WA1/2020) tutkimuksessa 2. Kyseisessä tutkimuksessa tehosteannos annettiin 5–8 kuukautta (mediaani 7 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Tutkimuksessa 2 NT50-analyysit, jotka tehtiin 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen ja joita verrattiin 1 kuukausi perussarjan jälkeen tehtyihin analyysihin 18–55-vuotiailla henkilöillä, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi tehosterokotuksen jälkeen, osoittivat samanveroisuuden sekä geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) että serovaste prosenttien erojen osalta. Osallistujan serovaste määriteltiin NT50-arvon ≥ 4 -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen perussarjaa). Näiden analyysien yhteenvedot esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11. SARS-CoV-2-neutralointimääritys – NT50 (titteri) [†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT ja serovaste prosentti 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen vs. 1 kuukausi perussarjan jälkeen – 18–55-vuotiaat osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen* – tehosteannoksen osalta arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio [±]

	n	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (95 %:n CI)	1 kuukausi perussarjan jälkeen (95 %:n CI)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen – 1 kuukausi perussarjan jälkeen (97,5 %:n CI)	Samanveroi- suuden tavoite saavutettu (K/E)
Geometrinen keskiarvo, 50 % neutraloiva titteri (GMT)^b	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6; 2 760,8)	755,7 ^b (663,1; 861,2)	3,26 ^c (2,76; 3,86)	K ^d
Serovaste prosentti (%) 50 % neutraloivalle titterille[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	190 ^f 95,0 % (91,0 %; 97,6 %)	4,5 % ^g (1,0 %; 7,9 % ^h)	K ⁱ

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittäysraja; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; NAAT = nukleiinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä; K/E = kyllä/ei.

[†] SARS-CoV-2:n NT50 määritettiin SARS-CoV-2-viruksen mNeonGreen-mikroneutralisaatiomäärityksellä. Määrityksessä käytetään USA_WA1/2020-kannasta johdettua fluoresoivaa raportoijavirusta, ja viruksen neutralisaatio luetaan Vero-soluista muodostuvasta yksisolukerroksesta. Näytteen NT50 määritetään resiprookkiseksi seerumilaimennokseksi, jossa 50 % viruksista on neutraloitu.

* Analyysihin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (enintään 1 kuukausi Comirnaty-tehosteannoksen jälkeen) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi], eikä NAAT-testillä [nenänielunäyte] todettua SARS-CoV-2-infektiota) ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen.

[±] Kaikki soveltuvat osallistujat, jotka olivat saaneet 2 Comirnaty-annosta alkuperäisen satunnaistamisen mukaisesti ja joiden 2. annos oli annettu ennalta määritetyn aikaikkunan sisällä (19–42 vuorokautta 1. annoksen jälkeen), ja jotka saivat Comirnaty-tehosteannoksen, ja joilta oli saatavilla vähintään yksi pätevä ja varma immunogeenisuustulos tehosteannoksen jälkeen asianmukaisen aikaikkunan sisällä (28–

42 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen) otetusta verikokeesta, ja joilla ei lääkärin arvion mukaan esiintynyt muita merkittäviä poikkeamia tutkimussuunnitelmasta.

- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittystuloksia molemmista näytteenottoajankohdista määritetyn aikaikkunan puitteissa.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittystulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 97,5 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin määrittelyn logaritmien keskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).
- Samanveroisuus todettiin, jos GMR:n kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli $> 0,67$ ja GMR:n piste-estimaatti oli $\geq 0,80$.
- n = Niiden osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja tuloksia kyseisestä määrittämisestä lähtötilanteesta, 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen ja 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen määritetyn aikaikkunan puitteissa. Nämä arvot ovat prosenttilaskelmien nimittäjiä.
- Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittämisessä serovaste tietyn annoksen / näytteenottoajankohdan kohdalla. Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.
- Suhteellisten osuuksien ero, joka ilmaistaan prosenttilukuna (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen – 1 kuukausi toisen annoksen jälkeen).
- Mukautettu Waldin kaksisuuntainen luottamusväli suhteellisten osuuksien erolle, ilmaistaan prosenttilukuna.
- Samanveroisuus todettiin, jos prosenttilukujen eron kaksisuuntaisen 97,5 %:n luottamusvälin alaraja oli $> -10 \%$.

Rokotteen suhteellinen teho vähintään 16-vuotiailla osallistujilla – tehosteannoksen jälkeen

Tutkimukseen 4, joka oli lumekontrolloitu tehostetutkimus, osallistui noin 10 000 vähintään 16-vuotiaasta tutkimuksesta 2 rekrytoitua tutkittavaa, ja sen alustavissa tehoa koskeissa analyyseissä arvioitiin varmistettuja COVID-19-tapauksia, jotka todettiin vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen saamisen jälkeen tiedonkeruun määräpäivään, 5. lokakuuta 2021, mennessä, jolloin tehosteannoksen jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 2,5 kuukautta. Tehosteannos annettiin 5–13 kuukautta (mediaani 11 kuukautta) toisen annoksen jälkeen. Perussarjan jälkeen annetun Comirnaty-tehosteannoksen tehoa arvioitiin suhteessa lumetehosteryhmään, jossa tutkittavat olivat saaneet vain perussarjaan kuuluvat annokset.

Taulukossa 12 esitetään tiedot rokotteen suhteellisesta tehosta vähintään 16-vuotiailla osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta. Rokotteen suhteellinen teho osallistujilla, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta, oli 94,6 % (95 %:n luottamusväli: 88,5–97,9 %), mikä vastasi niistä osallistujista saatuja tietoja, joilla ei ollut todisteita aikaisemmasta infektiosta. Vähintään 7 vuorokauden kuluttua tehosteannoksesta havaittuja ensisijaisia COVID-19-tapauksia esiintyi Comirnaty-ryhmässä 7 kpl ja lumeryhmässä 124 kpl.

Taulukko 12. Rokotteen teho – COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen – vähintään 16-vuotiaat osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – arvioitavissa oleva tehopopulaatio

COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vuorokautta tehosteannoksen jälkeen osallistujilla, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta*			
	Comirnaty N^a=4 695 tapausta n^{1b} Seuranta-aika^c (n^{2d})	Lumerokote N^a=4 671 tapausta n^{1b} Seuranta-aika^c (n^{2d})	Rokotteen suhteellinen teho^e % (95 %:n CI^f)
COVID-19:n ilmeneminen vähintään 7 vrk tehosteannoksen jälkeen	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Huomautus: Vahvistetut tapaukset määritettiin käänteistranskriptiopolymeraasiketjureaktiolla (RT-PCR) ja vähintään yhdellä COVID-19:ään viittaavalla oireella (oireita olivat kuume, uusi tai voimistunut yskä, uusi tai lisääntynyt hengenahdistus, vilunväristykset, uusi tai lisääntynyt lihaskipu, uusi maku- tai hajuaistin häviäminen, kurkkukipu, ripuli, oksentelu).

- * Analyysiin sisällytettiin osallistujia, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen kuin viimeisestä annoksesta oli kulunut 7 vuorokautta) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] käynnillä 1, eikä NAAT-testissä (nenänielunäyte) todettua SARS-CoV-2-infektiota käynnillä 1), ja jotka saivat negatiivisen tuloksen NAAT-testistä (nenänielunäyte) kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen kuin tehosteannoksesta oli kulunut 7 vuorokautta.
- N = Osallistujien lukumäärä ryhmässä.
 - n1 = Päätetapahtuman määritelmän saavuttaneiden osallistujien lukumäärä.
 - Kokonaisseuranta-aika 1 000 henkilövuotena kyseisen päätetapahtuman suhteen kaikilla osallistujilla, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma. COVID-19-tapausten keräysjakso alkoi 7 vuorokauden kuluttua tehosteannoksen saamisesta ja päättyi seurantajakson loppuun.
 - n2 = Osallistujien määrä, joilla oli mahdollisuus saavuttaa päätetapahtuma.
 - Rokotteen suhteellinen teho Comirnaty-tehosteryhmässä verrattuna lumeryhmään (ei tehostetta).
 - Rokotteen suhteellisen tehon kaksisuuntainen luottamusväli (CI) määritettiin Clopper-Pearsonin menetelmällä ja on mukautettu seuranta-aikaan.

Immunogeenisuus 5–11-vuotiailla (5-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin) lapsilla – tehosteannoksen jälkeen

Comirnaty-tehosteannos annettiin satunnaisesti valituille 401 tutkittavalle tutkimuksessa 3. Tehosteannoksen teho 5–11-vuotiailla päätettiin immunogeenisuuden perusteella. Immunogeenisuutta arvioitiin NT50-arvolla suhteessa SARS-CoV-2-vertailukantaan (USA_WA1/2020). Analyysissa, jossa 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen saatua NT50-arvoa verrattiin ennen tehosteannosta saatua NT50-arvoon, todettiin GMT:n merkittävää nousua 5–11-vuotiailla tutkittavilla, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita aikaisemmasta SARS-CoV-2-infektiosta enintään 1 kuukausi 2. annoksen ja tehosteannoksen jälkeen. Analyysin yhteenveto esitetään taulukossa 13.

Taulukko 13. Geometristen keskititterien yhteenveto – NT50 – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta – faasi 2/3 – immunogeenisuusryhmä – 5–11-vuotiaat – arviointikelpoinen immunogeenisuuspopulaatio

	Aikapiste ^a		
	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen (n ^b =67)	1 kuukausi 2. annoksen jälkeen (n ^b =96)	1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen/ 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen
Määritys	GMT ^c (95 %:n CI ^c)	GMT ^c (95 %:n CI ^c)	GMR ^d (95 %:n CI ^d)
SARS-CoV-2- neutralointimäärittäminen - NT50 (titteri)	2 720,9 (2 280,1; 3247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMR = geometristen keskiarvojen suhde; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittämiss raja; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittämistuloksia valituille määrityksille annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määritystulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmien keskiarvot (1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen miinus 1 kuukausi 2. annoksen jälkeen) ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan).

Tehosteannoksen immunogeenisuus, kun perussarja on annettu jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella

Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa) tehoa henkilöillä, jotka olivat saaneet perussarjan jollakin toisella myyntiluvallisella COVID-19-rokotteella (heterologinen tehosteannos), päätettiin Yhdysvalloissa toteutetun National Institutes of Healthin (NIH) itsenäisen faasin 1/2 avoimen

tutkimuksen (NCT04889209) perusteella. Kyseisessä tutkimuksessa aikuiset (ikä 19–80 vuotta), jotka olivat saaneet Modernan 100 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan (N = 51, keski-ikä 54±17), Janssenin kerta-annoksen (N = 53, keski-ikä 48±14) tai Comirnatyn 30 mikrogrammaa kahden rokotteen perussarjan (N = 50, keski-ikä 50±18) vähintään 12 viikkoa ennen kirjautumista ja joilla ei ollut ilmoitettu aiempia SARS-CoV-2-infektiota, saivat Comirnaty-tehosteannoksen (30 mikrogrammaa). Comirnaty-tehoste tuotti neutraloivien titterien geometristen keskiarvojen suhteen (GMR) 36- (Janssen), 12- (Moderna) ja 20- (Comirnaty) -kertaisen nousun suhteessa ensimmäiseen annokseen.

Heterologista Comirnaty-tehostetta arvioitiin lisäksi CoV-BOOST-tutkimuksessa (EudraCT 2021-002175-19), joka oli kolmatta COVID-19-tehosteannosta koskeva satunnaistettu, kontrolloitu faasin 2 monikeskustutkimus. Tutkimukseen osallistui 107 aikuista (keski-ikä 71 vuotta, kvartiiliväli 54–77 vuotta), jotka satunnaistettiin vähintään 70 päivää sen jälkeen, kun he olivat saaneet 2 annosta AstraZenecan COVID-19-rokotetta. AstraZenecan COVID-19-perussarjan jälkeen pseudoviruksen (villityyppi) neutraloivien vasta-ainetitterien (NT50) geometristen keskiarvojen suhde (GMR) kasvoi 21,6-kertaiseksi heterologisella Comirnaty-tehosteella (N = 95).

Immunogeenisuus yli 55-vuotiailla tutkittavilla – Comirnaty-tehosteannoksen (neljäs annos) (30 mikrogrammaa) jälkeen

Tutkimuksen 4 alaryhmän välialalyysissä (alatutkimus E) 305 yli 55-vuotiaasta tutkittavaa, jotka olivat aiemmin saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat tehosteannoksen (neljännen annoksen) Comirnaty-valmistetta (30 mikrogrammaa) 5-12 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen. Alaryhmän immunogeenisuustiedot esitetään taulukossa 8.

Immunogeenisuus tutkittavilla 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin – Comirnaty-tehosteannoksen (neljäs annos) (30 mikrogrammaa) jälkeen

Alatutkimuksessa D [tutkimuksen 2 (faasi 3) ja tutkimuksen 4 (faasi 3) alaryhmä] 325 tutkittavaa 18-vuotiaista enintään 55-vuotiaisiin, jotka olivat saaneet kolme Comirnaty-annosta, saivat Comirnaty-tehosteannoksen (neljännen annoksen) (30 mikrogrammaa) 90-180 vuorokautta kolmannen annoksen jälkeen. Alaryhmän immunogeenisuustiedot esitetään taulukossa 14.

Taulukko 14. Yhteenveto tutkimuksen C4591031 alatutkimuksen D (kohortti 2, koko laajennettu potilasjoukko) ja alatutkimuksen E (laajennettu kohortti, immunogeenisuuden alaryhmä) immunogeenisuustiedoista tutkittavilta, jotka saivat 30 mikrogramman Comirnaty-tehosteannoksen (neljännen annoksen) – osallistujat, joilla ei ollut todisteita infektiosta enintään 1 kuukausi tehosteannoksen jälkeen – arvioitavissa oleva immunogeenisuuspopulaatio

	Annos/ näytteenoton aikapiste ^a	Alatutkimus D (ikä 18 – ≤ 55 vuotta) Comirnaty 30 mikrogrammaa		Alatutkimus E (ikä > 55 vuotta) Comirnaty 30 mikrogrammaa	
GMT		N ^b	GMT (95 %:n CI ^d)	N ^b	GMT (95 %:n CI ^d)
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – Omicron BA.1 – NT50 (titteri)	1/ennen rokotusta	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 kuukausi	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – referenssikanta – NT50 (titteri)	1/ennen rokotusta	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 kuukausi	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Serovasteprosentti 1 kuukausi 4. annoksen jälkeen		N ^c	n^e (%) (95 %:n CI ^f)	N ^c	n^e (%) (95 %:n CI ^f)

SARS-CoV-2 neutralointimääritys – Omicron BA.1 – NT50 (titteri)	1/1 kuukausi	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
SARS-CoV-2 neutralointimääritys – referenssikanta – NT50 (titteri)	1/1 kuukausi	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Lyhenteet: CI = luottamusväli; GMT = geometrinen keskititteri; LLOQ = alempi määrittäysraja; N-proteiiniin sitoutuva = SARS-CoV-2-nukleoproteiiniin sitoutuva; NAAT = nukleiinihappojen amplifikaatiotesti; NT50 = 50 % neutraloiva titteri; SARS-CoV-2 = koronavirus 2:n aiheuttama vaikea akuutti hengitystieoireyhtymä.

Huomautus: Mediaaniaika Comirnaty-valmisteen [30 mikrogrammaa] 3. annoksesta 4. annokseen on 4,0 kuukautta alatutkimuksen D kohortissa 2 ja 6,3 kuukautta alatutkimuksen E laajennetussa kohortissa.

Huomautus: Alatutkimuksen D koko laajennettu potilasjoukko = kohortti 2 valvontaryhmää (sentinel group) lukuun ottamatta; Alatutkimuksen E immunogeenisuuden alaryhmä = rokoteriymän laajennetusta kohortista satunnaisesti valitut 230 osallistujaa.

Huomautus: Analyysieihin sisällytettiin osallistujat, joilla ei ollut serologisia tai virologisia todisteita (ennen 1 kuukausi rokotteen jälkeen otettua verinäytettä) aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta (eli negatiivinen N-proteiiniin sitoutuva vasta-aine [seerumi] tutkimusrokotekäynnillä ja 1 kuukausi rokotteen antamisen jälkeen, eikä NAAT-testistä [nenänielunäyte] todettua infektiota tutkimusrokotekäynnillä ja kaikilla aikataulun ulkopuolisilla käynneillä, jotka järjestettiin ennen 1 kuukausi rokotteen jälkeen otettavaa verinäytettä) ja jotka eivät olleet sairastaneet COVID-19:ää.

Huomautus: Serovaste määriteltiin ≥ 4 -kertaistumiseksi lähtötilanteesta (ennen tutkimusrokotusta). Jos arvo oli lähtötilanteessa alle LLOQ:n, serovasteena pidettiin rokotuksen jälkeisen määrittelyn tulosta $\geq 4 \times$ LLOQ.

- Tutkimussuunnitelmassa määritelty ajankohta verinäytteen ottamiselle.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia valituille määrittelyille annettuna ajankohtana.
- n = Osallistujien lukumäärä, joilta oli saatavilla päteviä ja varmoja määrittelytuloksia valituille määrittelyille sekä rokotusta edeltävässä aikapisteessä että annettuna ajankohtana.
- GMT-arvot ja kaksisuuntaiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin korottamalla potenssiin titterien logaritmikeskiarvot ja vastaavat luottamusvälit (perustuu Studentin t-jakaumaan). LLOQ:n alapuolelle jäävien määrittelytulosten arvoksi määritettiin $0,5 \times$ LLOQ.
- Niiden osallistujien lukumäärä, joilla todettiin kyseisessä määrittelyssä serovaste tietyn näytteenottoajankohdan kohdalla.
- Eksakti kaksisuuntainen luottamusväli, joka perustuu Clopper-Pearsonin menetelmään.

Immunogeenisuus raskaana olevilla koehenkilöillä ja raskaana oleville koehenkilöille syntyneillä imeväisillä – 2 Comirnaty-annoksen jälkeen

Tutkimus 9 oli vaiheen 2/3 monikansallinen, lumekontrolloitu, tarkkailijasokkoutettu tutkimus, jossa vähintään 18-vuotiaat raskaana olevat koehenkilöt saivat 2 annosta joko Comirnaty-valmistetta (n = 173) tai lumelääkettä (n = 173). Raskaana olevat koehenkilöt saivat Comirnaty-valmistetta annoksen 1 raskausviikolla 24–34, ja suurin osa (90,2 %) sai toisen annoksen 19–23 päivää annoksen 1 jälkeen.

Tutkimuksen 9 raskaana olevia, Comirnaty-valmistetta saaneita koehenkilöitä verrattiin tutkimuksen 2 alijoukkoon naistutkittavista, jotka eivät olleet raskaana, ja heistä tehtiin deskriptiivinen immunogeenisuusanalyysi, jossa arvioitiin neutraloivan GMT:n suhdetta (GMR) 1 kuukausi annoksen 2 jälkeen. Arvioitavissa olevan Comirnaty-valmistetta saaneen immunogeenisuuspopulaation mediaani-ikä tutkimuksen 9 raskaana olevien koehenkilöiden ryhmässä (n = 111) ja tutkimuksen 2 ei-raskaana olevien koehenkilöiden ryhmässä (n = 114) oli 30 vuotta (vaihteluväli 18–44 vuotta), ja tutkittavien SARS-CoV-2-tila oli positiivinen lähtötilanteessa tutkimuksen 9 raskaana olevista koehenkilöistä 37,8 %:lla ja tutkimuksen 2 ei-raskaana olevilla koehenkilöillä 3,5 %:lla.

Koehenkilöillä, joilla ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta yhteen kuukauteen mennessä annoksen 2 jälkeen, havaittiin SARS-CoV-2:n 50 % neutraloivan GMT:n olevan 1 kuukauden kuluttua annoksen 2 jälkeen matalampi raskaana olevilla koehenkilöillä (tutkimus 9) kuin naistutkittavilla, jotka eivät olleet raskaana (tutkimus 2) (GMT-suhde [GMR] oli 0,67 (95 %:n luottamusväli: 0,50, 0,90).

Koehenkilöillä, joilla joko oli tai ei ollut todisteita aiemmasta SARS-CoV-2-infektiosta yhteen kuukauteen mennessä annoksen 2 jälkeen, mallin perusteella mukautettu GMT oli 1 kuukauden kuluttua annoksen 2 jälkeen samankaltainen raskaana olevilla koehenkilöillä kuin naistutkittavilla,

jotka eivät olleet raskaana (mallin perusteella mukautettu GMT-suhde [GMR] oli 0,95 (95 %:n luottamusväli: 0,69, 1,30). Mallin perusteella mukautetut GMT ja GMR laskettiin regressiomallilla, jossa otettiin huomioon ikä sekä lähtötilanteen neutraloivat titterit.

Immunogeenisuus immuunipuutteisilla koehenkilöillä (aikuiset ja lapset)

Tutkimus 10 oli vaiheen 2b avoin tutkimus (n = 124), johon otettiin mukaan 2 – < 18 vuoden ikäisiä immuunipuutteisia koehenkilöitä, jotka saivat immunomodulaattorihoitoa tai joille oli tehty kiinteän elimen siirto (edeltävien 3 kuukauden aikana) ja saivat immunosuppressiohoitoa tai joille oli tehty luuydin- tai kantasolusiirto vähintään 6 kuukautta ennen tutkimukseen rekisteröitymistä, sekä 18 vuotta täyttäneitä ja sitä vanhempia immuunipuutteisia koehenkilöitä, jotka saivat hoitoa ei-pienisoluiheen keuhkosityöpään tai krooniseen lymfaattiseen leukemiaan (KLL), saivat hemodialyysihoitoa munuaistautiin, jonka vaikeus oli toisen asteen taudista loppuvaiheen tautiin, tai jotka saivat immunomodulaattorihoitoa johonkin autoimmuuniseen tulehdustilaan. Koehenkilöt saivat neljä ikäluokkansa mukaista annosta Comirnaty-valmistetta (3, 10 tai 30 mikrogrammaa) seuraavasti: toisen annoksen 21 päivää ensimmäisen annoksen jälkeen, kolmannen annoksen 28 päivää toisen annoksen jälkeen ja neljännen annoksen 3–6 kuukautta kolmannen annoksen jälkeen.

Immunogeenisuusdatan analyysi, kun annoksesta 3 oli kulunut 1 kuukausi (26 koehenkilöä ikäryhmässä 2 – < 5 vuotta, 56 koehenkilöä ikäryhmässä 5 – < 12 vuotta, 11 koehenkilöä ikäryhmässä 12 – < 18 vuotta ja 4 koehenkilöä ikäryhmässä $\geq$ 18 vuotta) ja kun annoksesta 4 oli kulunut 1 kuukausi (16 koehenkilöä ikäryhmässä 2 – < 5 vuotta, 31 koehenkilöä ikäryhmässä 5 – < 12 vuotta, 6 koehenkilöä ikäryhmässä 12 – < 18 vuotta ja 4 koehenkilöä ikäryhmässä $\geq$ 18 vuotta), arvioitavissa olevalla immunogeenisuuspopulaatiolla, jolla ei ollut todisteita aiemmasta infektiosta, osoitti rokotteen tuottaman immuunivasteen. GMT:ien havaittiin olevan kaikissa ikäryhmissä ja sairauksien alijoukoissa selvästi suurempia verrattuna ennen tutkimusrokotteen antoa havaittuihin tasoihin 1 kuukauden kuluttua annoksesta 3 ja entisestään kohonneita 1 kuukauden kuluttua annoksesta 4, ja ne pysyivät korkeina vielä 6 kuukauden jälkeen annoksesta 4.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Comirnaty-valmisteen käytöstä COVID-19:n estämisessä kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Yleinen toksisuus

Kun rotille annettiin Comirnaty-rokote lihakseen (3 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta kerran viikossa, mikä johti suhteellisesti korkeampiin tasoihin rotilla painoeron vuoksi), niillä ilmeni injektiokohdan turvotusta ja punoitusta sekä valkosolumäärän nousua (mukaan lukien basofiilit ja eosinofiilit), mikä viittaa tulehdusvasteeseen sekä portaali alueen hepatosyyttien vakuolisoitumiseen ilman todisteita maksavauriosta. Kaikki muutokset olivat palautuvia.

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Genotoksisuus- tai karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty. Rokotteen komponenttien (lipidit ja mRNA) ei odoteta olevan genotoksisesti potentteja.

Lisääntymistoksisuus

Lisääntymis- ja kehitystoksisuutta tutkittiin rotilla yhdistetyssä hedelmällisyys- ja kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa naarasrotat saivat lihakseen Comirnaty-rokotteen ennen parittelua ja tiineyden aikana (4 täyttä ihmisille tarkoitettua annosta, mikä johti suhteessa korkeampiin

tasoihin rotissa painoeron vuoksi, aina parittelua edeltävästä päivästä 21 tiineyden päivään 20 asti). SARS-CoV-2:n neutraloiva vasta-ainevaste näkyi emorotissa alkaen ajasta ennen parittelua tutkimuksen päättymiseen eli synnytyksen jälkeiseen päivään 21 asti sekä sikiöissä ja poikasissa. Rokotteeseen liittyviä vaikutuksia naaraan hedelmällisyyteen, raskauteen tai alkion, sikiön tai poikasen kehittymiseen ei ollut. Tietoja Comirnaty-rokotteen istukkaan siirtymisestä tai erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

((4-hydroksibutyryli)atsanediyyli)di(heksaani-6,1-diyyli)di(2-heksyylidekanoaatti) (ALC-0315)

2-[(polyetyleeniglykoli)-2000]-N,N-ditetradekyyliasetamidi (ALC-0159)

1,2-distearoyyli-sn-glysero-3-fosfokoliini (DSPC)

Kolesteroli

Trometamoli

Trometamolihydrokloridi

Sakkarooosi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Injektiopullot

Avaamattomat injeksiopullot

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C.

Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa –90... –60 °C tai 2–8 °C vastaanottamisen jälkeen.

18 kuukautta säilytettynä lämpötilassa –90... –60 °C.

Sulatettuja (aiemmin pakastettuna olleita) injeksiopulloja voi 18 kuukauden kestoajan sisällä säilyttää lämpötilassa 2–8 °C enintään 10 viikon ajan.

Sulattaminen

Kerta-annosinjeksiopullot

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C, 10 kerta-annosinjeksiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa 2–8 °C kahdessa tunnissa tai yksittäiset injeksiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

Moniannosinjeksiopullot

Kun rokotetta säilytetään pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C, 10 moniannosinjeksiopulloa sisältävä rokotepakkaus voidaan sulattaa lämpötilassa 2–8 °C kuudessa tunnissa tai yksittäiset injeksiopullot voidaan sulattaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 30 minuutissa.

Sulatetut (aiemmin pakastettuna olleet) injeksiopullot

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa 2–8 °C 18 kuukauden kestoajan sisällä.

- Kun rokote siirretään säilytettäväksi lämpötilassa 2–8 °C, päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokote käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattava.
- Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa 2–8 °C, se on säilytettävä lämpötilassa 2–8 °C. Ulkopakkaukseen on oltava päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa

säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja alkuperäisen viimeisen käyttöpäivän on oltava yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamattomia injektiopulloja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa 8–30 °C. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.

Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

- Säilyvyystiedot osoittavat, että avaamaton injektiopullo säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa –2...2 °C, 10 viikon (2–8 °C) säilytysjakson aikana.
- Säilyvyystiedot osoittavat, että injektiopulloa voidaan säilyttää enintään 24 tuntia lämpötilassa 8...30 °C, sisältäen enintään 12 tuntia ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen.

Nämä tiedot on tarkoitettu ohjeeksi terveydenhuollon ammattilaisille ainoastaan ohimenevän lämpötilapoikkeaman tapauksessa.

Avatut injektiopullot

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 12 tuntia lämpötilassa 2–30 °C, mukaan lukien enintään 6 tunnin pituinen kuljetusaika. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avausmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation mahdollisuutta. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Esitäytetyt ruiskut

Tarkista, että eri tyyppisten esitäytettyjen ruiskujen säilytysolosuhteet vastaavat alla kuvattuja vaatimuksia.

Muoviset esitäytetyt ruiskut

Rokote vastaanotetaan pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C.

Pakastettuja rokotteita voi säilyttää joko lämpötilassa –90...–60 °C tai 2–8 °C vastaanottamisen jälkeen.

12 kuukautta säilytettynä lämpötilassa –60...–90 °C.

Sulatettuja (aiemmin pakastettuna olleita) esitäytettyjä ruiskuja voidaan 12 kuukauden kestoajan sisällä säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 10 viikkoa.

Muovisten esitäytettyjen ruiskujen sulattaminen

Pakastettu 10 esitäytetyn ruiskun pakkaus tulee sulattaa alkuperäisessä pakkauksessa joko 2–8 °C:n lämpötilassa 2 tunnissa tai huoneenlämmössä (enintään 30 °C) 60 minuutissa.

Sulatetut (aiemmin pakastettuna olleet) muoviset esitäytetyt ruiskut

10 viikkoa, kun säilytetään ja kuljetetaan lämpötilassa 2–8 °C 12 kuukauden kestoajan sisällä.

- Kun rokote siirretään säilytettäväksi lämpötilassa 2–8 °C, päivitetty viimeinen käyttöpäivä on kirjoitettava ulkopakkaukseen ja rokote käytettävä tai hävitettävä tähän päivitettyyn viimeiseen käyttöpäivään mennessä. Alkuperäinen viimeinen käyttöpäivä on yliviivattava.
- Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa 2–8 °C, se on säilytettävä lämpötilassa 2–8 °C. Ulkopakkaukseen on oltava päivitetty viimeinen käyttöpäivä, jonka tulee olla jääkaapissa säilyttämisen viimeinen käyttöpäivä, ja alkuperäisen viimeisen käyttöpäivän on oltava yliviivattu.

Ennen käyttöä avaamattomia esitäytettyjä ruiskuja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa 8–30 °C ja niitä voi käsitellä huoneenvalossa.

Sulatuksen jälkeen rokotetta ei saa pakastaa uudelleen.

Lämpötilapoikkeaman käsittely jääkaapissa säilyttämisen aikana

Seuraavat tiedot on tarkoitettu ohjeeksi terveydenhuollon ammattilaisille ainoastaan ohimenevän lämpötilapoikkeaman tapauksessa.

Jos yksittäinen pakastettu esitäytetty ruisku, erillään omasta pakkauksestaan, sulaa huoneenlämmössä (enintään 30 °C), sitä ei pidä säilyttää vaan se tulee käyttää välittömästi.

Säilyvyystiedot osoittavat, että esitäytetty ruisku säilyy stabiilina enintään 10 viikkoa säilytettäessä lämpötilassa –2...2 °C, 10 viikon (2–8 °C) säilytysjakson aikana.

Lasiset esitäytetyt ruiskut

Rokote vastaanotetaan ja sitä säilytetään lämpötilassa 2–8 °C (vain kylmässä).

8 kuukautta säilytettynä lämpötilassa 2–8 °C.

Ennen käyttöä esitäytettyjä ruiskuja voi säilyttää enintään 12 tuntia lämpötilassa 8–30 °C ja niitä voi käsitellä huoneenvalossa.

6.4 Säilytys

Injektiopullot ja muoviset esitäytetyt ruiskut

Säilytä kerta-annosinjektiopulloja, moniannosinjektiopulloja ja pakastettuja muovisia esitäytettyjä ruiskuja pakastettuna lämpötilassa –90...–60 °C.

Lasiset esitäytetyt ruiskut

Säilytä lasisia esitäytettyjä ruiskuja lämpötilassa 2–8 °C. EI SAA JÄÄTYÄ.

Injektiopullot ja esitäytetyt ruiskut

Säilytä rokote alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Säilytyksen aikana on minimoitava altistus valaistukselle ja vältettävä altistusta suoralle auringonvalolle ja ultraviolettivalolle.

Sulatettamisen ja ensimmäisen avauksen jälkeinen lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Taulukko 15. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valmisteen nimi	Sisältö	Pakkaus	Pakkauksen sisältämät annokset (ks. kohdat 4.2 ja 6.6)	Pakkauskoot
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio	Toimitetaan 2 ml:n läpinäkyvässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylilikumia) ja muovinen harmaa napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste.	Kerta-annosinjektio pullo (harmaa korkki)	Yksi 0,3 ml:n annos	10 injektiopulloa
		Moniannosinjektio pullo (2,25 ml) (harmaa korkki)	Kuusi 0,3 ml:n annosta	10 injektiopulloa tai 195 injektiopulloa

Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku	Toimitetaan esitäytetyssä kerta-annosruiskussa, jossa on männänpysäytin (synteettistä bromobutyylimukia) ja kärjen korkki (synteettistä bromobutyylimukia) mutta ei neulaa.	Pitkäsyklisestä olefiinikopolymeeristä valmistettu 1 ml:n muoviruisku	Yksi 0,3 ml:n annos	10 esitäytettyä ruiskua
		Tyypin I lasista valmistettu ruisku		
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio	Toimitetaan 2 ml:n läpinäkyvässä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (synteettistä bromobutyylimukia) ja muovinen sininen napsautuskorkki sekä alumiinitiiviste.	Kerta-annosinjektio pullo (sininen korkki)	Yksi 0,3 ml:n annos	10 injektiopulloa
		Moniannosinjektio pullo (2,25 ml) (sininen korkki)	Kuusi 0,3 ml:n annosta	10 injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet ennen käyttöä

Terveysthuollon ammattilaisen on valmistettava Comirnaty Omicron XBB.1.5 aseptisellä tekniikalla, jotta valmistetun dispersion steriiliys voidaan varmistaa.

Ohjeet kerta-annos- ja moniannosinjektiopulloja varten

- **Tarkista**, että injektiopullossa on joko:
 - **muovinen harmaa korkki** ja että valmisteiden nimi on **Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio** (12 vuotta täyttäneet ja sitä vanhemmat) tai
 - **muovinen sininen korkki** ja että valmisteiden nimi on **Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio** (5–11-vuotiaat lapset).
- Jos injektiopullossa on toisen valmisteiden nimi etiketissä, katso kyseisen valmistemuodon valmisteyhteenvetoa.
- Jos injektiopullot säilytetään pakastettuna, sisältö on sulatettava ennen käyttöä. Pakastetut injektiopullot on siirrettävä sulamaan tilaan, jonka lämpötila on 2–8 °C. Injektiopullojen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
 - Kerta-annosinjektiopullot: 10 kerta-annosinjektiopullon sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
 - Moniannosinjektiopullot: 10 moniannosinjektiopullon sisältävän pakkauksen sulamiseen voi kulua 6 tuntia.
- Kun injektiopullot siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pakkauksen viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä.
- Avaamattomat injektiopullot voidaan **säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C**, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylitä.
- Yksittäisiä pakastettuja injektiopulloja voi vaihtoehtoisesti sulattaa 30 minuutin ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa.
- Ennen käyttöä avaamatonta injektiopullon voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia enintään 30 °C:n lämpötilassa. Sulatettuja injektiopulloja voi käsitellä huoneenvalossa.

0,3 ml:n annosten valmisteleminen

- Sekoita kääntelemällä varovasti ylösalaisin 10 kertaa ennen käyttöä. Ei saa ravistaa.
- Ennen sekoitusta sulatettu dispersio voi sisältää valkoisia tai vaaleita läpinäkymättömiä hajanaisia hiukkasia.
- Sekoittamisen jälkeen rokotteen pitäisi olla:
 - **Harmaa korkki:** valkoista tai vaaleaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia.
 - **Sininen korkki:** väritöntä tai hieman opalisoivaa dispersiota, jossa ei näy hiukkasia.
- Älä käytä rokotetta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.
- Tarkista, onko kyseessä kerta- vai moniannosinjektiopullo, ja noudata soveltuvia alla olevia ohjeita:
 - Kerta-annosinjektiopullot
 - Vedä yksi 0,3 ml:n annos rokotetta.
 - Hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
 - Moniannosinjektiopullot
 - Yksi moniannosinjektiopullo sisältää kuusi 0,3 ml:n annosta.
 - Puhdista injektiopullon tulppa kertakäyttöisellä antiseptisellä vanulapulla noudattaen aseptista tekniikkaa.
 - Vedä ruiskuun 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmistetta.
 - Jotta yhdestä injektiopullostsa saataisiin vedettyä kuusi annosta, on käytettävä **pienen kuolleen tilavuuden ruiskuja ja/tai neuloja**. Ruisku- ja neulayhdistelmän kuollut tilavuus ei saa olla yli 35 mikrolitraa. Jos käytetään vakioruiskuja ja -neuloja, liuosta ei ehkä ole riittävästi, jotta yhdestä injektiopullostsa voitaisiin vetää kuudes annos.
 - Jokaisessa annoksessa on oltava 0,3 ml rokotetta.
 - Jos injektiopullossa jäljellä olevasta määrästä ei voida saada täyttä 0,3 ml:n annosta, hävitä injektiopullo ja mahdollinen yli jäänyt määrä.
 - Kirjaa asianomainen päivämäärä/kellonaika moniannosinjektiopulloon. Hävitä käyttämätön rokote 12 tunnin sisällä ensimmäisen annoksen ottamisesta.

Ohjeet esitäytettyjä ruiskuja varten

Muoviset esitäytetyt ruiskut

- Pakastettujen esitäytettyjen ruiskujen on oltava kokonaan sulaneita ennen käyttöä.
 - 10 esitäytetyn ruiskun pakkauksen voi sulattaa lämpötilassa 2–8 °C. Sulamiseen voi kulua 2 tuntia.
 - Vaihtoehtoisesti pakastetun 10 esitäytetyn ruiskun pakkauksen voi sulattaa 60 minuutissa huoneenlämmössä (enintään 30 °C).
- Jos yksittäinen esitäytetty ruisku sulatetaan erillään pakkauksestaan huoneenlämmössä (enintään 30 °C), se tulee käyttää välittömästi.
- Kun esitäytetyt ruiskut siirretään säilytykseen lämpötilaan 2–8 °C, pahvikotelon viimeinen käyttöpäivä on päivitettävä. Jos rokote vastaanotetaan lämpötilassa 2–8 °C, tarkista, että viimeinen käyttöpäivä on päivitetty.
- Sulatetut (aiemmin pakastettuina olleet) esitäytetyt ruiskut voidaan säilyttää enintään 10 viikon ajan lämpötilassa 2–8 °C, jos pakkaukseen painettu viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ei ylity. Sulatettua rokotetta ei voi pakastaa uudelleen.
- Ennen käyttöä sulatettuja esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia 8–30 °C:n lämpötilassa, ja niitä voi käsitellä huoneenvalossa.
- Irrota kärjen korkki kiertämällä korkkia hitaasti vastapäivään. Älä ravista. Kiinnitä ruiskuun neula, joka soveltuu injektioon lihakseen, ja anna ruiskun koko sisältö.

Lasiset esitäytetyt ruiskut

- Ennen käyttöä esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää korkeintaan 12 tuntia 8–30 °C:n lämpötilassa, ja niitä voi käsitellä huoneenvalossa.
- Irrota kärjen korkki kiertämällä korkkia hitaasti vastapäivään. Älä ravista. Kiinnitä ruiskuun neula, joka soveltuu injektioon lihakseen, ja anna ruiskun koko sisältö.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksa
Puhelin: +49 6131 9084-0
Faksi: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Taulukko 16. Comirnaty Omicron XBB.1.5 -valmisteen myyntiluvan numerot

Valmisteen nimi	Pakkaus	Myyntiluvan numero
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio	Kerta-annosinjektiopullot	EU/1/20/1528/018
	Moniannosinjektiopullot	EU/1/20/1528/019 EU/1/20/1528/020
Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio, esitäytetty ruisku	Muoviset esitäytetyt ruiskut	EU/1/20/1528/025
	Lasiset esitäytetyt ruiskut	EU/1/20/1528/027
Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogrammaa/annos injektioneste, dispersio	Kerta-annosinjektiopullot	EU/1/20/1528/022
	Moniannosinjektiopullot	EU/1/20/1528/023

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21. joulukuuta 2020
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. lokakuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.