▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion i förfylld spruta
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion
mRNA-vaccin mot covid-19

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ska inte spädas före användning.

Tabell 1. Comirnaty LP.8.1, kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Produktens utformning	**Behållare**	**Dos(er) per behållare (se avsnitt 4.2 och 6.6)**	**Innehåll per dos**
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion	Flerdosinjektions-flaska (2,25 ml) (grått lock)	6 doser à 0,3 ml	En dos (0,3 ml) innehåller 30 mikrogram mRNA som kodar för LP.8.1, ett mRNA-vaccin mot covid-19 (nukleosidmodifierat, inkapslat i lipidnanopartiklar).
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion i förfylld spruta	Förfylld spruta	1 dos à 0,3 ml	
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion	Endosinjektions-flaska (blått lock)	1 dos à 0,3 ml	En dos (0,3 ml) innehåller 10 mikrogram mRNA som kodar för LP.8.1, ett mRNA-vaccin mot covid-19 (nukleosidmodifierat, inkapslat i lipidnanopartiklar).
	Flerdosinjektions-flaska (2,25 ml) (blått lock)	6 doser à 0,3 ml	

mRNA som kodar för LP.8.1 är ett enkelsträngat budbärar-RNA (mRNA) med 5′-cap-struktur, framställt med cellfri *in vitro*-transkriptionsmetod från motsvarande DNA-templat, som kodar för det ursprungliga SARS-CoV-2- varianten omikrons (omikron LP.8.1) spikeprotein (S-protein).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, dispersion.

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion är en vit till benvit dispersion (pH: 6,9-7,9).

Comirnaty LP.8.1 10 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion är en klar till lätt opaliserande dispersion (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Comirnaty LP.8.1 injektionsvätska, dispersion är avsett för aktiv immunisering för att förebygga covid-19 orsakad av SARS-CoV-2 hos individer från 6 månaders ålder.

Detta vaccin ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Individer 12 år och äldre
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion administreras intramuskulärt som en enkeldos på 0,3 ml till individer från 12 års ålder oavsett tidigare vaccination mot covid-19 (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Till individer som har vaccinerats mot covid-19 tidigare ska Comirnaty LP.8.1 administreras minst 3 månader efter den senaste dosen covid-19-vaccin.

Barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år)
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion administreras intramuskulärt som en enkeldos på 0,3 ml till individer i åldern 5 till 11 år oavsett tidigare vaccination mot covid-19 (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Till individer som har vaccinerats mot covid-19 tidigare ska Comirnaty LP.8.1 administreras minst 3 månader efter den senaste dosen covid-19-vaccin.

Spädbarn och barn i åldern 6 månader till 4 år som inte har fått något covid-19-vaccin
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion administreras intramuskulärt som en primär vaccinationsserie bestående av 2 doser. Det rekommenderas att den andra dosen administreras 8 veckor efter den första dosen (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Om ett barn fyller 5 år mellan doserna i den primära vaccinationsserien, ska han/hon slutföra den primära vaccinationsserien med samma dosnivå på 10 mikrogram/dos.

Spädbarn och barn i åldern 6 månader till 4 år som har slutfört en primär vaccinationsserie mot covid-19
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion administreras intramuskulärt som en enkeldos.

Till individer som har vaccinerats mot covid-19 tidigare ska Comirnaty LP.8.1. administreras minst 3 månader efter den senaste dosen covid-19-vaccin.

Spädbarn och barn i åldern 6 månader till 4 år som har fått 1 dos eller 2 doser av den primära vaccinationsserier bestående av 3 doser à 3 mikrogram
Ytterligare doser av Comirnaty LP.8.1. 10 mikrogram/dos kan administreras för att slutföra primärvaccinationsserien om 3 doser. Den andra dosen kan administreras 3 veckor efter den första dosen följd av en tredje dos administrerad minst 8 veckor efter den andra dosen (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Kraftigt immunsupprimerade individer
Ytterligare doser kan ges till kraftigt immunsupprimerade individer i enlighet med nationella rekommendationer (se avsnitt 4.4).

Utbytbarhet
Den primära vaccinationsserien med Comirnaty LP.8.1. 10 mikrogram/dos kan bestå av vilket som helst av tidigare eller nuvarande Comirnaty-vacciner men ska inte överstiga det sammanlagda antalet doser som krävs för en primär vaccinationsserie. Den primära vaccinationsserien ska bara adminstreras en gång.

Utbytbarheten mellan Comirnaty och covid-19-vacciner från andra tillverkare har inte fastställts.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för vaccinet för spädbarn yngre än 6 månader har ännu inte fastställts.

Äldre population
Inga dosjusteringar är nödvändiga hos äldre personer i åldern 65 år eller äldre.

Administreringssätt

Comirnaty LP.8.1 injektionsvätska, dispersion ska administreras intramuskulärt (se avsnitt 6.6). Ska inte spädas före användning.

Det föredragna stället är deltoideusmuskeln i överarmen.

Injicera inte vaccinet intravaskulärt, subkutant eller intradermalt.

Vaccinet ska inte blandas i samma spruta som andra vacciner eller läkemedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före administrering av vaccinet finns i avsnitt 4.4.

Anvisningar beträffande upptining, hantering och kassering av vaccinet finns i avsnitt 6.6.

Endosinjektionsflaskor
Endosinjektionsflaskor med Comirnaty LP.8.1 innehåller 1 dos 0,3 ml vaccin.

- Dra upp en 0,3 ml-engångsdos Comirnaty LP.8.1.
- Kassera injektionsflaskan och kvarvarande mängd vaccin.
- Kombinera inte överblivna vaccinmängder från olika injektionsflaskor

Flerdosinjektionsflaskor
Flerdosinjektionsflaskor med Comirnaty LP.8.1 innehåller 6 doser à 0,3 ml vaccin. För att kunna extrahera 6 doser ur en och samma injektionsflaska ska sprutor och/eller nålar med låg dödvolym användas. Spruta–nålkombinationen ska ha en dödvolym på högst 35 mikroliter. Om standardnålar och -sprutor används räcker eventuellt inte volymen för att extrahera en sjätte dos ur en och samma injektionsflaska. Oberoende av typ av nål och spruta gäller följande:

- Varje dos ska innehålla 0,3 ml vaccin.
- Om kvarvarande mängd vaccin i injektionsflaskan inte räcker till en full dos på 0,3 ml, kassera injektionsflaskan och eventuella restmängder.
- Kombinera inte överblivna vaccinmängder från olika injektionsflaskor.

Förfyllda sprutor
- En förfylld endosspruta med Comirnaty LP.8.1 innehåller 1 dos på 0,3 ml vaccin.
- Fäst en injektionsnål som är lämplig för intramuskulär injektion och administrera hela volymen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Allmänna rekommendationer

Överkänslighet och anafylaxi
Anafylaktiska reaktioner har rapporterats. Lämplig medicinsk behandling och övervakning ska alltid finnas omedelbart tillgängliga i händelse av en anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Noggrann observation i minst 15 minuter efter vaccination rekommenderas. De som upplevt en anafylaktisk reaktion efter en tidigare dos Comirnaty ska inte ges ytterligare doser av vaccinet.

Myokardit och perikardit
Det finns en ökad risk för myokardit och perikardit efter vaccination med Comirnaty. Dessa tillstånd kan utvecklas inom bara några dagar efter vaccinationen och har främst inträffat inom 14 dagar. De har observerats oftare efter den andra vaccinationen och oftare hos tonårspojkar och yngre män (se avsnitt 4.8). Tillgängliga data tyder på att de flesta fall är övergående. I vissa fall är intensivvårdsåtgärder nödvändiga och dödsfall har observerats.

Hälso- och sjukvårdspersonal ska vara uppmärksam på tecken och symtom på myokardit och perikardit. Vaccinerade (inklusive deras föräldrar och vårdgivare) ska instrueras att omedelbart söka läkarvård om de utvecklar symtom som tyder på myokardit eller perikardit såsom (akut och ihållande) bröstsmärta, andfåddhet eller hjärtklappning efter vaccination.

Hälso- och sjukvårdspersonal bör ta del av behandlingsriktlinjer och/eller konsultera specialister för att diagnostisera och behandla detta tillstånd.

Ångestrelaterade reaktioner
Ångestrelaterade reaktioner, inklusive vasovagala reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterade reaktioner (t.ex. yrsel, palpitationer, ökning av hjärtfrekvens, blodtrycksförändringar, parestesi, hypestesi och svettningar) kan förekomma i samband med själva vaccinationsprocessen. Stressrelaterade reaktioner är tillfälliga och försvinner av sig själva. Personer som vaccineras ska uppmanas att informera vaccinatören om symtomen för bedömning. Det är viktigt att det finns rutiner på plats för att undvika skada från svimning.

Samtidig sjukdom
Vaccination ska skjutas upp hos personer med akut allvarlig febersjukdom eller akut infektion. En mindre infektion och/eller låggradig feber utgör inte skäl att senarelägga vaccination.

Trombocytopeni och koagulationsrubbningar
Liksom med andra intramuskulära injektioner ska vaccinet ges med försiktighet till individer som får behandling med antikoagulantia och till dem med trombocytopeni eller någon annan koagulationsrubbning (såsom hemofili) eftersom blödning eller blåmärken kan inträffa hos dessa individer efter intramuskulär administrering.

Immunsupprimerade individer
Säkerhet och immunogenicitet har bedömts hos ett begränsat antal immunsupprimerade individer, inbegripet de som får immunsuppressiv behandling (se avsnitt 4.8 och 5.1). Effekten av Comirnaty LP.8.1 kan vara lägre hos immunsupprimerade individer.

Skyddets varaktighet
Varaktigheten för vaccinets skyddseffekt är okänd eftersom den fortfarande håller på att fastställas i pågående kliniska prövningar.

Vaccineffektens begränsningar
Liksom med alla vacciner skyddar vaccination med Comirnaty LP.8.1 eventuellt inte alla som vaccineras. Det är möjligt att full skyddseffekt inte uppnås förrän 7 dagar efter vaccinationen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion kan ges samtidigt med vaccin mot säsongsinfluensa.

Hos individer i åldern 18 år eller äldre kan Comirnaty LP.8.1 administreras samtidigt med ett konjugerat pneumokockvaccin (PCV).

Hos individer i åldern 18 år eller äldre kan Comirnaty LP.8.1 administreras samtidigt med ett icke-adjuvanterat rekombinant proteinvaccin mot respiratoriskt syncytialvirus (RSV).

Hos individer i åldern 65 år eller äldre kan Comirnaty LP.8.1 administreras samtidigt med ett icke-adjuvanterat rekombinant proteinvaccin mot RSV och ett högdosvaccin mot influensa.

Olika vacciner för injektion ska administreras på olika injektionsställen.

Samtidig administrering av Comirnaty LP.8.1 10 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion och andra vaccin har inte studerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd kliniska prövningsdata (mindre än 300 graviditeter) från användningen av Comirnaty hos gravida deltagare. En stor mängd observationsdata från gravida kvinnor som vaccinerats med det ursprungligen godkända Comirnaty-vaccinet har inte visat någon ökning av negativa graviditetsutfall, inklusive missfall och allvarliga medfödda missbildningar. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryo-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Baserat på data tillgängliga för andra vaccinvarianter kan Comirnaty LP.8.1 användas under graviditet.

Amning

Det finns ännu inga data tillgängliga beträffande användning av LP.8.1 under amning.

Inga effekter förväntas dock på ammade nyfödda/spädbarn eftersom systemexponering av vaccinet hos den ammande kvinnan är försumbar. Observationsdata från kvinnor som ammade efter vaccination med det ursprungligen godkända Comirnaty-vaccinet har inte visat en risk för biverkningar hos ammade barn/spädbarn. Comirnaty LP.8.1 kan användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Comirnaty Omicron LP.8.1 har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Några av de biverkningar som nämns i avsnitt 4.8 kan dock tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Slutsatser om säkerheten för Comirnaty LP.8.1 dras från säkerhetsdata från tidigare Comirnaty-vacciner.

Ursprunligen godkänt Comirnaty-vaccin
Spädbarn i åldern 6 till 23 månader – efter 3 doser av den primära vaccinationsserien med 3 mikrogram
I en analys av studie 3 (fas 2/3) var 2 176 spädbarn (1 458 det ursprungligen godkända Comirnaty 3 mikrogram och 718 placebo) i åldern 6 till 23 månader.

De vanligaste biverkningarna hos spädbarn i åldern 6 till 23 månader som fick någon primär vaccinationsdos var irritabilitet (> 60 %), dåsighet (>40 %), minskad aptit (> 30 %), ömhet vid injektionsstället (> 20 %), rodnad vid injektionsstället och feber (> 10 %).

Barn i åldern 2 till 4 år – efter 3 doser av den primära vaccinationsserien med 3 mikrogram
I en analys av studie 3 (fas 2/3) var 3 541 barn (2 368 Comirnaty 3 mikrogram och 1 173 placebo) i åldern 2 till 4 år.

De vanligaste biverkningarna hos barn i åldern 2 till 4 år som fick någon primär vaccinationsdos var smärta vid injektionsstället och trötthet (> 40 %), rodnad vid injektionsstället och feber (> 10 %).

Barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter 2 doser
I studie 3 fick totalt 3 109 barn i åldern 5 till 11 år minst en dos av det ursprungligen godkända Comirnaty-vaccinet 10 mikrogram/dos och totalt 1 538 barn i åldern 5 till 11 år fick placebo. Vid tidpunkten då analysen av fas 2/3-delen av studie 3 gjordes, med data fram till brytdatumet den 20 maj 2022 hade 2 206 (1 481 Comirnaty 10 mikrogram och 725 placebo) barn följts i ≥ 4 månader efter den andra dosen under den placebokontrollerade blindade uppföljningsperioden. Säkerhetsutvärderingen av studie 3 pågår fortfarande.

Den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty hos deltagare i åldern 5 till 11 år var snarlik den som sågs hos deltagare 16 år och äldre. Den vanligaste biverkningen hos barn i åldern 5 till 11 år som fick 2 doser var smärta vid injektionsstället, (> 80 %), trötthet (> 50 %), huvudvärk (> 30 %), rodnad och svullnad vid injektionsstället (≥ 20 %), myalgi, frossa och diarré (> 10 %).

Barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter boosterdoser
I en undergrupp i studie 3 fick totalt 2 408 barn i åldern 5 till 11 år en boosterdos Comirnaty 10 mikrogram minst 5 månader (intervall: 5,3 till 19,4 månader) efter slutförd primärserie. Analysen av undergruppen i fas 2/3-delen av studie 3 är baserad på data fram till brytdatumet den 28 februari 2023 (medianuppföljningstid 6,4 månader).

Den totala säkerhetsprofilen för boosterdosen var snarlik den som sågs efter primärserien. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagare i åldern 5 till 11 år efter boosterdosen var smärta vid injektionsstället (> 60 %), trötthet (> 30 %), huvudvärk (> 20 %), myalgi, frossa, rodnad och svullnad vid injektionsstället (> 10 %).

Ungdomar i åldern 12 till 15 år – efter 2 doser
I en analys av uppföljning av långtidssäkerhet i studie 2 var 2 260 ungdomar (1 131 i gruppen som fick Comirnaty och 1 129 i gruppen som fick placebo) i åldern 12 till 15 år. Av dessa hade 1 559 ungdomar (786 i gruppen som fick Comirnaty och 773 i gruppen som fick placebo) följts ≥ 4 månader efter den andra dosen.

Den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty hos ungdomar i åldern 12 till 15 år var snarlik den som sågs hos deltagare 16 år och äldre. De oftast förekommande biverkningarna hos ungdomar i åldern 12

till 15 år som fick 2 doser var smärta vid injektionsstället (> 90 %), trötthet och huvudvärk (> 70 %), myalgi och frossa (> 40 %), artralgi och feber (> 20 %).

Deltagare 16 år och äldre – efter 2 doser
I studie 2 fick totalt 22 026 patienter 16 år eller äldre minst en dos av det ursprungligen godkända Comirnaty-vaccinet och totalt 22 021 deltagare 16 år eller äldre fick placebo (inklusive 138 och 145 ungdomar i åldern 16 och 17 år i vaccingruppen respektive placebogruppen). Totalt fick 20 519 deltagare 16 år eller äldre två doser av Comirnaty.

Vid tidpunkten då analysen av studie 2 gjordes, med ett brytdatum den 13 mars 2021 för den placebokontrollerade blindade uppföljningsperioden fram till deltagarnas avblindningsdatum, gjordes en uppföljning av totalt 25 651 deltagare (58,2 %) (13 031 som fick Comirnaty och 12 620 som fick placebo) 16 år och äldre under ≥ 4 månader efter den andra dosen. Detta omfattade totalt 15 111 deltagare (7 704 som fick Comirnaty och 7 407 som fick placebo) i åldern 16 till 55 år och totalt 10 540 deltagare (5 327 som fick Comirnaty och 5 213 som fick placebo) i åldern 56 år och äldre.

De vanligaste biverkningarna hos deltagare 16 år eller äldre som fick 2 doser var smärta vid injektionsstället (> 80 %), trötthet (> 60 %), huvudvärk (> 50 %), myalgi (> 40 %), frossa (> 30 %), artralgi (> 20 %), feber och svullnad vid injektionsstället (> 10 %) och var vanligtvis lindriga till måttliga och upphörde inom några dagar efter vaccination. En något lägre reaktogenicitetsfrekvens förknippades med högre ålder.

Säkerhetsprofilen för 545 deltagare 16 år och äldre som fick Comirnaty, och som var seropositiva för SARS-CoV-2 vid baseline, var snarlik den som sågs i den allmänna populationen.

Deltagare som är 12 år och äldre – efter boosterdos
I en undergrupp av fas 2/3-delen av studie 2 fick 306 deltagare i åldern 18-55 år som fullbordat den ursprungliga vaccinationsserien med 2 doser Comirnaty, en boosterdos Comirnaty cirka 6 månader (intervall 4,8-8,0 månader) efter att de fått dos 2. Totalt hade deltagare som fick en boosterdos en median uppföljningstid på 8,3 månader (intervall 1,1 till 8,5 månader) och 301 deltagare hade följts i ≥ 6 månader efter boosterdosen fram till brytdatumet (22 november 2021).

Den totala säkerhetsprofilen för boosterdosen var snarlik den som sågs efter 2 doser. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagare i åldern 18-55 år var smärta vid injektionsstället (> 80 %), trötthet (> 60 %), huvudvärk (> 40 %), myalgi (> 30 %), frossa och artralgi (> 20 %).

I studie 4, en placebokontrollerad boosterstudie, fick deltagare 16 år och äldre som rekryterades från studie 2 en boosterdos Comirnaty (5 081 deltagare) eller placebo (5 044 deltagare) minst 6 månader efter den andra dosen Comirnaty. Totalt hade deltagare som fick en boosterdos en median uppföljningstid på 2,8 månader (intervall 0,3 till 7,5 månader) efter boosterdosen under den blindade placebokontrollerade uppföljningsperioden till brytdatumet (8 februari 2022). Av dessa har 1 281 deltagare (895 Comirnaty och 386 placebo) följts i ≥ 4 månader efter boosterdosen Comirnaty. Inga nya biverkningar av Comirnaty identifierades.

I en undergrupp av fas 2/3-delen av studie 2 fick 825 ungdomar i åldern 12-15 år som fullbordat den ursprungliga vaccinationsserien med 2 doser Comirnaty, en boosterdos Comirnaty cirka 11,2 månader (intervall 6,3-20,1 månader) efter att de fått dos 2. Totalt hade deltagare som fick en boosterdos en median uppföljningstid på 9,5 månader (intervall 1,5-10,7 månader) baserat på data fram till brytdatum (3 november 2022). Inga nya biverkningar av Comirnaty identifierades.

Deltagare som är 12 år och äldre – efter efterföljande boosterdoser
Slutsatser om säkerheten för en boosterdos av Comirnaty hos deltagare i åldern 12 år och äldre dras från säkerhetsdata för en boosterdos av Comirnaty hos deltagare i åldern 18 år och äldre.

I en undergrupp fick 325 vuxna i åldern 18 till ≤ 55 år som hade fått 3 doser Comirnaty, en boosterdos (fjärde dos) Comirnaty 90 till 180 dagar efter att de fått dos 3. Deltagare som fick en boosterdos

(fjärde dos) Comirnaty hade en median uppföljningstid på 1,4 månader fram till brytdatumet den 11 mars 2022. De oftast förekommande biverkningarna hos dessa deltagare var smärta vid injektionsstället (> 70 %), trötthet (> 60 %), huvudvärk (> 40 %), myalgi och frossa (> 20 %) och artralgi (> 10 %).

I en undergrupp i studie 4 (fas 3) fick 305 vuxna > 55 års ålder som hade fått 3 doser Comirnaty, en boosterdos (fjärde dos) Comirnaty 5 till 12 månader efter att de fått dos 3. Deltagare som fick en boosterdos (fjärde dos) Comirnaty hade en median uppföljningstid på minst 1,7 månader fram till brytdatumet den 16 maj 2022. Den totala säkerhetsprofilen för boosterdosen (fjärde dosen) Comirnaty var snarlik den som sågs efter boosterdosen (tredje dosen) Comirnaty. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagare i åldern > 55 år var smärta vid injektionsstället (> 60 %), trötthet (> 40 %), huvudvärk (> 20 %), myalgi och frossa (> 10 %).

Boosterdos efter primär vaccination med ett annat godkänt covid-19-vaccin
I 5 oberoende studier om användningen av en boosterdos av Comirnaty till personer som hade avslutat den primära vaccinationen med ett annat godkänt covid-19-vaccin (heterolog boosterdos), identifierades inga nya säkerhetsproblem (se avsnitt 5.1).

Omicron-anpassat Comirnaty
Spädbarn och barn i åldern 6 månader till 23 månader – efter 2 doser
I 2 grupper i studie 6 (fas 2/3, grupp 1 och 2) gavs 2 doser av Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram till 604 deltagare i åldern 6 månader till 23 månader som inte tidigare vaccinerats mot covid-19. Deltagarna hade en median uppföljningstid på 8,5 månader.

De vanligaste biverkningarna hos deltagare i åldern 6 månader till yngre än 23 månader var minskad aptit, dåsighet och irritabilitet (> 20 %) och ömhet vid injektionsstället (> 10 %).

Spädbarn och barn i åldern 6 månader till 23 månader – efter minst 3 doser
I 3 grupper i studie 6 (fas 1) gavs minst 1 dos av Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 mikrogram (n=33), 6 mikrogram (n=29) eller 10 mikrogram (n=33), administrerade vecka 0, 3 och 11, till 95 deltagare i åldern 6 månader till 23 månader. Deltagarna hade en median uppföljningstid på 13 månader efter den tredje dosen.

De vanligaste biverkningarna hos deltagare som fick vaccinationsserien med 3 doser à 10 mikrogram var irritabilitet (> 60 %), dåsighet (> 50 %), ömhet vid injektionsstället och minskad aptit (> 30 %), rodnad (> 20 %) och svullnad (> 10 %).

Barn i åldern 2 till 4 år – efter en enkeldos
I 2 grupper i studie 6 (fas 2/3, grupp 4 och 5) gavs en enkeldos av Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram till 688 deltagare i åldern 2 till 4 år som inte tidigare vaccinerats mot covid-19. Deltagarna hade en median uppföljningstid på 6,3 månader.

De vanligaste biverkningarna hos deltagare i åldern 2 till 4 år var smärta vid injektionsstället och trötthet (> 20 %) och huvudvärk (> 10 %).

Barn i åldern 5 till 11 år – efter en enkeldos
I en undergrupp i studie 6 (delstudie E, fas 2/3) gavs 1 dos av Comirnaty Omicron XBB.1.5 till 310 deltagare i åldern 5 till 11 år som inte tidigare vaccinerats mot covid-19. Deltagarna hade en median uppföljningstid på 6,4 månader.

De vanligaste biverkningarna hos deltagarna var smärta vid injektionsstället (> 40 %), trötthet, huvudvärk och muskelsmärta (> 10 %).

Barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter boosterdosen (fjärde dosen)
I en undergrupp i studie 6 (fas 3) gavs en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogram) till 113 deltagare i åldern 5 till 11 år som hade fått 3 doser Comirnaty.

Boosterdosen gavs 2,6 till 8,5 månader efter dos 3. Deltagare som fick en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hade en median hade en median uppföljningstid på 6,3 månader.

Den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 som boosterdos (fjärde dos) var snarlik den som sågs efter 3 doser. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagare i åldern 5 till 11 år var smärta vid injektionsstället (> 60 %), trötthet (> 40 %), huvudvärk (> 20 %) och myalgi (> 10 %).

Deltagare i åldern 12 år och äldre – efter en boosterdos Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fjärde dos)
I en undergrupp i studie 5 (fas 2/3) gavs en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogram) till 107 deltagare mellan 12 och 17 år, 313 deltagare mellan 18 och 55 år och 306 deltagare 56 år och äldre som hade fått 3 doser Comirnaty. Boosterdosen gavs 5,4 till 16,9 månader efter dos 3. Deltagare som fick en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 hade en median uppföljningstid på minst 1,5 månader.

Den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 som boosterdos (fjärde dos) var snarlik den som sågs efter 3 doser. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagare 12 år och äldre var smärta vid injektionsstället (> 60 %), trötthet (> 50 %), huvudvärk (> 40 %), myalgi (> 20 %), frossa (> 10 %) och artralgi (> 10 %).

Deltagare i åldern 12 år och äldre – efter en boosterdos Comirnaty Omicron XBB.1.5 (fjärde eller senare dos)
I en undergrupp i studie 13 (fas 2/3) gavs en boosterdos (fjärde eller senare dos) av Comirnaty Omicron XBB.1.5 till 412 deltagare i åldern 12 år och äldre som hade fått minst 3 doser av ett godkänt mRNA-vaccin mot covid-19. Boosterdosen gavs 2,0 till 24,1 månader efter dos 3. Deltagare som fick en boosterdos (fjärde eller senare dos) av Comirnaty XBB 1.5 hade en median uppföljningstid på upp till 6,3 månader.

Säkerhetsprofilen för Comirnaty Omicron XBB.1.5 var snarlik den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty.

Deltagare i åldern 12 år och äldre – efter en enkeldos Comirnaty Omicron XBB.1.5
I en undergrupp i studie 13 (fas 2/3) gavs 1 dos av Comirnaty Omicron XBB.1.5 till 311 deltagare i åldern 12 år och äldre som vid baslinjen ansågs vara positiva för SARS-CoV-2 och som inte tidigare vaccinerats mot covid-19. Deltagarna hade en median uppföljningstid på 6,4 månader.

Säkerhetsprofilen för Comirnaty Omicron XBB.1.5 var snarlik den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagarna var smärta vid injektionsstället (> 50 %), trötthet (> 30 %), huvudvärk (> 20 %), myalgi, diarré, artralgi, frossa och svullnad vid injektionsstället (> 10 %).

Deltagare i åldern 12 år och äldre – efter en enkeldos Comirnaty Omicron JN.1
I en undergrupp i studie 13 (fas 2/3) gavs 1 dos av Comirnaty Omicron JN.1 till 216 deltagare i åldern 12 år och äldre. Deltagarna hade en median uppföljningstid på 6,3 månader.

Säkerhetsprofilen för Comirnaty Omicron JN.1 var snarlik den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagarna var smärta vid injektionsstället (> 60 %), trötthet (> 30 %), huvudvärk (> 20 %), myalgi, frossa och svullnad vid injektionsstället (> 10 %).

Deltagare i åldern 18 år och äldre – efter en enkeldos Comirnaty Omicron KP.2
I en undergrupp i studie 13 (fas 2/3) gavs 1 dos av Comirnaty Omicron KP.2 till 102 deltagare i åldern 18 år och äldre. Deltagarna hade en median uppföljningstid på 6,3 månader.

Säkerhetsprofilen för Comirnaty Omicron KP.2 var snarlik den totala säkerhetsprofilen för Comirnaty. De oftast förekommande biverkningarna hos deltagarna var smärta vid injektionsstället (> 50 %), trötthet (> 40 %), huvudvärk och myalgi (> 20 %).

Biverkningar från kliniska studier av Comirnaty och erfarenhet av Comirnaty efter godkännande i tabellform hos personer 6 månader och äldre

Biverkningar som observerats under kliniska studier och under erfarenheten efter godkännandet för försäljning presenteras nedan enligt följande frekvensgrupper: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2. Biverkningar av Comirnaty i kliniska prövningar och erfarenhet av Comirnaty efter godkännande hos personer 6 månader och äldre

Organsystem	**Frekvens**	**Biverkning**
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Lymfadenopati[a]
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner (t.ex. hudutslag[b], klåda, nässelutslag[c], angioödem[c])
	Ingen känd frekvens	Anafylaxi
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Minskad aptit[d]
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Irritabilitet[e]
	Mindre vanliga	Sömnlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, dåsighet[e]
	Mindre vanliga	Yrsel[g], letargi
	Sällsynta	Akut perifer facialispares[f]
	Ingen känd frekvens	Parestesi[g], hypestesi[g]
Hjärtat	Mycket sällsynta	Myokardit[g], perikardit[g]
Mag-tarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré[g]
	Vanliga	Illamående, kräkningar[g,m]
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hyperhidros, nattliga svettningar
	Ingen känd frekvens	Erythema multiforme[g]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi, myalgi
	Mindre vanliga	Smärta i extremitet[h]
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ingen känd frekvens	Kraftig menstruationsblödning[l]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Smärta vid injektionsstället[h], ömhet vid injektionsstället[e], trötthet, frossa, feber[i], svullnad vid injektionsstället
	Vanliga	Rodnad vid injektionsstället[k]
	Mindre vanliga	Asteni, sjukdomskänsla, klåda vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	Omfattande svullnad av den vaccinerade armen[g], ansiktssvullnad[j]

a. En högre frekvens av lymfadenopati hos deltagare 5 år och äldre rapporterades efter en boosterdos (≤ 2,8 %) än efter de primära doserna (≤ 0,9 %) av vaccinet.
b. Frekvensgruppen för hudutslag var vanlig för deltagare i åldern 6 till 23 månader.
c. Frekvensgruppen för nässelutslag och angioödem var sällsynt.
d. Frekvensgruppen för minskad aptit var mycket vanlig för deltagare i åldern 6 till 23 månader.
e. Irritabilitet, ömhet vid injektionsstället och dåsighet gäller deltagare i åldern 6 till 23 månader.
f. Under den kliniska prövningens säkerhetsuppföljning och fram till den 14 november 2020 rapporterades akut perifer facialispares av fyra deltagare i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19. Debut av facialispares var dag 37 efter dos 1 (deltagare fick inte dos 2) samt dag 3, 9 och 48 efter dos 2. Inga fall av akut perifer facialispares rapporterades i placebogruppen.
g. Biverkningar fastställda efter godkännande.
h. Avser den vaccinerade armen.
i. En högre frekvens av feber observerades efter den andra dosen jämfört med den första dosen.

j. Ansiktssvullnad hos vaccinmottagare med anamnes med injektion av hudfillers har rapporterats efter godkännande för försäljning.
k. Rodnad vid injektionsstället förekom med en högre frekvens (mycket vanligt) hos barn i åldern 6 månader till 11 år och hos immunsupprimerade deltagare från 2 års ålder.
l. De flesta fall föreföll inte vara allvarliga, och övergående.
m. Frekvensgruppen för kräkningar var mycket vanliga hos gravida kvinnor från 18 års ålder och hos immunsupprimerade deltagare i åldern 2 till 18 år.

Särskilda populationer

Spädbarn födda av gravida deltagare – efter två doser Comirnaty
Studie C4591015 (studie 9), en placebokontrollerad studie i fas 2/3, utvärderade totalt 346 gravida deltagare som fick Comirnaty (n = 173) eller placebo (n = 173).Spädbarnen (Comirnaty n = 167 eller placebo n = 168) utvärderades i upp till 6 månader. Inga säkerhetsproblem som kunde tillskrivas moderns vaccination med Comirnaty identifierades.

Immunsupprimerade deltagare (vuxna och barn)
I studie C4591024 (studie 10) fick totalt 124 immunsupprimerade deltagare från 2 års ålder Comirnaty (se avsnitt 5.1).

Säkerhet vid samtidig vaccinadministrering

Samtidig administrering med vaccin mot säsongsinfluensa
I studie 8, en fas 3-studie, jämfördes deltagare i åldern 18 till 64 år som fick Comirnaty samtidigt med kvadrivalent vaccin mot säsongsinfluensa (SIIV), följt 1 månad senare av placebo, med deltagare som fick ett inaktiverat influensavaccin med placebo, följt en månad senare av Comirnaty ensamt (n=553 till 564 deltagare i vardera grupp).

Samtidig administrering med konjugerat pneumokockvaccin
I studie 11 (B7471026), en fas 3-studie, jämfördes deltagare i åldern 65 år eller äldre som fick en boosterdos av Comirnaty administrerad samtidigt med ett 20-valent konjugerat pneumokockvaccin (20vPNC) (n=187) med deltagare som fick enbart Comirnaty (n=185).

Samtidig administrering med ett icke-adjuvanterat rekombinant proteinvaccin mot RSV eller ett icke-adjuvanterat rekombinant proteinvaccin mot RSV och ett högdosvaccin mot influensa
I studie 12 (C5481001), en studie i fas 1/2, jämfördes deltagare i åldern 65 år eller äldre som fick Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 och RSV-vaccin samtidigt administrerade i ena armen plus ett kvadrivalent högdosvaccin mot influensa (QIV) (n=158) eller placebo (n=157) i andra armen med deltagare som fick de enskilda vaccinerna givna med placebo.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myokardit och perikardit
Den ökade risken för myokardit efter vaccination med Comirnaty är störst hos tonårspojkar och yngre män (se avsnitt 4.4).

I två stora europeiska farmakoepidemiologiska studier har man uppskattat den ökade risken för tonårspojkar och yngre män efter den andra dosen av Comirnaty. En studie visade på omkring 0,265 (95-procentigt KI: 0,255–0,275) extra fall av myokardit hos pojkar och män i åldern 12–29 år per 10 000 jämfört med oexponerade personer under en period av 7 dagar efter den andra dosen. I en annan studie förekom 0,56 (95-procentigt KI: 0,37–0,74) extra fall av myokardit hos pojkar och män i åldern 16–24 år per 10 000 jämfört med oexponerade personer under en period av 28 dagar efter den andra dosen.

Begränsade data visar att risken för myokardit och perikardit efter vaccination med Comirnaty hos barn i åldern 5 till 11 år förefaller vara lägre än i åldrarna 12 till 17 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Det har kommit rapporter om högre doser av Comirnaty än rekommenderat i kliniska prövningar och under erfarenheten efter godkännande för försäljning. Generellt har biverkningarna som har rapporterats vid överdosering överensstämt med den kända biverkningsprofilen för Comirnaty.

Vid överdosering rekommenderas övervakning av vitala funktioner och eventuell symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vacciner, vacciner mot virusinfektioner, ATC-kod: J07BN01

Verkningsmekanism

Det nukleosidmodifierade mRNA:t i Comirnaty är inkapslat i lipidnanopartiklar, vilket gör att det icke-replikerande RNA:t kan tas upp i värdceller som i sin tur direkt påbörjar transient uttryck av SARS-CoV-2-virus S-antigen. mRNA:t kodar för membranförankrade, fullängds S med två punktmutationer i den centrala helixstrukturen. Mutation av dessa två aminosyror till prolin låser S i en antigeniskt föredragen prefusionskonformation. Vaccinet stimulerar både neutraliserande antikroppar och ett cellulärt immunsvar mot spike (S)-antigenet, vilka kan bidra till skydd mot covid-19.

Effekt

Omicron-anpassat Comirnaty
Immunogenicitet hos deltagare i åldern 6 månader till 23 månader – efter 2 doser av Comirnaty Omicron XBB.1.5 till icke tidigare vaccinerade individer
I en analys av en undergrupp från studie 6 jämfördes 367 deltagare i åldern 6 månader till 23 månader som fått 2 doser av Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram med 234 deltagare i åldern 6 månader till 23 månader som fått tre doser av Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram. Av deltagarna i åldern 6 månader till 23 månader som fått 2 doser av Comirnaty 10 mikrogram och deltagarna i åldern 6 månader till 23 månader som fått 3 doser av Comirnaty 3 mikrogram var 64,6 % respektive 64,5 % positiva för SARS-CoV-2 vid baseline.

De primära analyserna av överbryggning av immunsvar (immunobridging) jämförde de geometriska medeltitrarna (med användning av GMR) och seroresponsfrekvenser hos deltagare som fick två doser à 10 mikrogram med deltagare som fick tre doser à 3 mikrogram. Immunobridging-kriterierna uppfylldes för både GMR och seroresponsfrekvenserna (tabell 3).

Tabell 3. Geometrisk medelkvot och skillnad i procentandel deltagare med serologiskt svar– studie 6 delstudie A, fas 2/3, deltagare i grupp 1 (1 månad efter dos 2) jämfört med deltagare i grupp 3 (1 månad efter dos 3) – utvärderbar immunogenicitetspopulation

	Studie 6 SSA grupp 1 6 till 23 månaders ålder Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogram		**Studie 6 SSA Grupp 3 6 till 23 månaders ålder Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mikrogram**		**Studie 6 SSA 6 till 23 månaders ålder Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogram / 3 mikrogram**	
SARS-CoV-2, neutraliseringsanalys Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**GMR[d] (95 % KI[d])**	
Geometriskt medelvärde 50 % neutraliserande titer (GMT)	367	8 831,8 (7 785,3, 10 018,9)	234	6 026,8 (5 192,4, 6 995,2)	1,51 (1,25, 1,82)[e]	
Seroresponsfrekvens (%) för 50 % neutraliserande titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % KI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % KI[h])**	**Skillnad %[i]**	**(95 % KI[j])**
	352	335 (95,2) (92,4, 97,2)	224	211 (94,2) (90,3, 96,9)	1,28	(-2,69, 5,26)[k]

Förkortningar: GMR = geometrisk medelkvot; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = lägre kvantifieringsgräns; NT50 = 50 % neutraliserande titer; SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

Obs! Serorespons definieras som ≥ 4-faldig ökning från baseline. Om baseline-mätningen är under LLOQ bedöms ett postvaccinationsvärde på ≥ 4 × LLOQ vara en serorespons.

a. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (Omicron undervariant XBB.1.5).
b. n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid det angivna provtagningstillfället.
c. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till 0,5 × LLOQ.
d. GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av skillnaden mellan genomsnittliga LS för analysen (grupp 1 – grupp 3) och motsvarande KI baserat på linjär regressionsmodell med log-transformerade neutraliserande titrar vid baseline, infektionsstatus efter baseline och vaccingrupp som kovariater.
e. Non-inferiority baserad på GMR uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR är större än 0,67 och effektmåttsestimatet för GMR är ≥ 0,8.
f. N = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen både före vaccination och vid det angivna provtagningstillfället. Dessa värden är denominatorerna för beräkningarna av procentandel.
g. n = antal deltagare med serorespons i den angivna analysen vid det angivna provtagningstillfället.
h. Exakt 2-sidigt 95 % KI, baserat på Clopper-Pearson-metoden.
i. Justerad skillnad i förhållanden baserat på Miettinen-Nurminen-metoden stratifierat enligt kategorier för neutraliserande titer vid baseline (< median, ≥ median) uttryckt som procent (grupp 1 – grupp 3) Medianvärdet för neutraliserande titer vid baseline beräknades utifrån poolade data för samtliga deltagare i 2 jämförelsegrupper.
j. 2-sidigt 95 % KI baserat på Miettinen-Nurminen-metoden för skillnaden i förhållanden stratifierat enligt kategorier för neutraliserande titer vid baseline (< median, ≥ median), utryckt som procent.
k. Non-inferiority baserad på skillnad i seroresponsfrekvens uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för skillnaden i procentandel för deltagare med serorespons är > -10 %.

Immunogenicitet hos deltagare i åldern 6 månader till 23 månader – efter 3 doser av Comirnaty och Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 till icke tidigare vaccinerade individer

I en analys av studie 6 (fas 1) gavs en vaccinationsserie med 3 doser av Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 mikrogram (n=20), 6 mikrogram (n=19) eller 10 mikrogram (n=18), administrerade vecka 0, 3 och 11, till 57 deltagare i åldern 6 månader till 23 månader i den utvärderbara immunogenicitetspopulationen. Immunogenicitetsdata efter den initiala vaccinationsserien med 3 doser från dessa grupper jämfördes deskriptivt för referensstammen och Omicron BA.4/BA.5 med en historisk jämförelsegrupp i vilken deltagare i åldern 6 månader till 4 år hade fått 3 doser av monovalent Comirnaty Original 3 mikrogram enligt ett liknande schema.

Hos deltagarna i den utvärderbara immunogenicitetspopulationen var de observerade GMT-värdena mot Omicron BA.4/BA.5 och referensstammen generellt likartade för 3 mikrogram, 6 mikrogram och 10 mikrogram 1 månad efter dos 2 och 1 månad efter dos 3. Deltagarna visade höga seroresponsfrekvenser (≥ 92,9 % mot Omicron BA.4/BA.5 respektive referensstammen) i grupperna som fick 3 mikrogram, 6 mikrogram respektive 10 mikrogram. Seroresponsfrekvenserna ökade med dosnivå och de högsta frekvenserna observerades i grupperna som fick 6 mikrogram respektive 10 mikrogram.

Immunogenicitet hos deltagare i åldern 2 till 4 år – efter en enkeldos av Comirnaty Omicron XBB.1.5 till icke tidigare vaccinerade individer
I en analys av en undergrupp från studie 6 jämfördes 470 deltagare i åldern 2 till 4 år som fått en enkeldos av Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 mikrogram med 234 deltagare i åldern 6 månader till 23 månader, utan tecken på SARS-CoV-2-infektion, som fått tre doser av Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 mikrogram. Av deltagarna i åldern 2 till 4 år som fått en enkeldos av Comirnaty 10 mikrogram och deltagarna i åldern 6 månader till 23 månader som fått tre doser av Comirnaty 3 mikrogram var 93,4 % respektive 64,5 % positiva för SARS-CoV-2 vid baseline.

De primära immunobridging-analyserna jämförde de geometriska medeltitrarna (med användning av GMR) och seroresponsfrekvenserna hos deltagarna i åldern 2 till 4 år som fått en enkeldos à 10 mikrogram med deltagarna i åldern 6 månader till 23 månader utan tecken på SARS-CoV-2-infektion som fått tre doser à 3 mikrogram. Immunobridging-kriteriet uppfylldes för GMR men det statistiska kriteriet för seroresponsfrekvens (SRR) missades med liten marginal. Den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för skillnaden i procentandel av deltagarna med serorespons är < -10 % (-11,92). (Tabell 4).

Tabell 4. Geometrisk medelkvot och skillnad i procentandel deltagare med serologiskt svar– studie 6 delstudie A, fas 2/3, deltagare i grupp 4 (1 månad efter dos 2) jämfört med deltagare i grupp 3 (1 månad efter dos 3) – utvärderbar immunogenicitetspopulation

	Studie 6 SSA grupp 4 2 till 4 års ålder Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogram		**Studie 6 SSA Grupp 3 6 till 23 månaders ålder Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mikrogram**		**Studie 6 SSA 2 till 4 år Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogram / 6 månader till 2 år Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 mikrogram**	
SARS-CoV-2, neutraliseringsanalys Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**GMR[d] (95 % KI[d])**	
Geometriskt medelvärde 50 % neutraliserande titer (GMT)	470	6 620,0 (5 802,8, 7 552,3)	53	5 895,4 (4 671,2, 7 440,5)	1,12 (0,86, 1,47)[e]	
Seroresponsfrekvens (%) för 50 % neutraliserande titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % KI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % KI[h])**	**Skillnad %[i]**	**(95 % KI[j])**
	458	417 (91,0) (88,1, 93,5)	53	53 (100,0) (93,3, 100,0)	-8,95	(−11,92, −2,12)[k]

Förkortningar: GMR = geometrisk medelkvot; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = lägre kvantifieringsgräns; NT50 = 50 % neutraliserande titer; SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

Obs! Frånvaro av tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion upp till 1 månad efter dos 3 definierades för deltagare i grupp 3 som att ha ett negativt resultat för nukleosid (N)-bindande antikropp [serum] vid blodprovstagning vid besöket för dos 1 och besöket 1 månad efter dos 3 samt vid ett ej inbokat besök upp till 1 månad efter dos 3, negativt resultat med NAAT (nasalt pinnprov) vid besöken för dos 1, dos 2 och dos 3 och ingen medicinsk anamnes på covid-19.

Obs! Serorespons definieras som ≥ 4-faldig ökning från baseline. Om baseline-mätningen är under LLOQ bedöms ett postvaccinationsvärde på ≥ 4 × LLOQ vara en serorespons.

a. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (Omicron undervariant XBB.1.5).
b. n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid det angivna provtagningstillfället.
c. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till 0,5 × LLOQ.
d. GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga skillnaden mellan logaritmerna av titrarna (grupp 4: 2 till 4 år – grupp 3: 6 månader till 23 månader) och motsvarande KI (baserat på t-distributionen).
e. Non-inferiority baserad på GMR uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR är större än 0,67 och effektmåttsestimatet för GMR är ≥ 0,8.
f. N = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen både före vaccination och vid det angivna provtagningstillfället. Dessa värden är denominatorerna för beräkningarna av procentandel.
g. n = antal deltagare med serorespons i den angivna analysen vid det angivna provtagningstillfället.
h. Exakt 2-sidigt 95 % KI, baserat på Clopper-Pearson-metoden.
i. Skillnad i andel, uttryckt som procent (grupp 4: 2 till 4 år – grupp 3: 6 månader till 23 månader).

j. 2-sidigt 95 % KI baserat på Miettinen-Nurminen-metoden för skillnaden i förhållanden, utryckt som en procent.
k. Non-inferiority baserad på skillnad i seroresponsfrekvens uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för skillnaden i procentandel för deltagare med serorespons är > -10 %.

Immunogenicitet hos deltagare i åldern 5 till 11 år – efter en enkeldos av Comirnaty Omicron XBB.1.5
I en analys av en undergrupp från studie 6 jämfördes 302 icke tidigare covid-19-vaccinerade deltagare i åldern 5 till 11 år som fått en enkeldos av Comirnaty XBB.1.5 10 mikrogram med tidigare covid-19-vaccinerade deltagare i åldern 12 till 82 år som fått en enkeldos av Comirnaty XBB.1.5 30 mikrogram i en undergrupp i studie 13, delstudie A. Av de icke tidigare covid-19-vaccinerade deltagarna i åldern 5 till 11 år som fått en enkeldos av Comirnaty 10 mikrogram och tidigare covid-19-vaccinerade deltagare i åldern 12 till 82 år som fått en enkeldos av Comirnaty 30 mikrogram var 98,9 % respektive 99,3 % positiva för SARS-CoV-2 vid baseline.

De primära immunobridging-analyserna jämförde de geometriska medeltitrarna (med användning av GMR) och frekvenserna av serologiskt svar (definierat som en minst 4-faldig ökning från baseline) hos icke tidigare vaccinerade deltagare i åldern 5 till och med 11 år med tidigare covid-19-vaccinerade deltagare 12 år och äldre. Immunobridging-kriterierna uppfylldes för både GMR och seroresponsfrekvenserna (tabell 5).

Tabell 5. Geometrisk medelkvot och skillnad i procentandel deltagare med serologiskt svar– deltagare i studie 6 delstudie E och studie 13 delstudie A 1 månad efter studievaccinationen – utvärderbar immunogenictetspopulation

	Studie 6 SSE 5 till 11 års ålder Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogram		**Studie 13 SSA ≥12 års ålder Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mikrogram**		**Studie 6 SSE 5 till 11 år Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 mikrogram / studie 13 SSA ≥12 års ålder Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 mikrogram**	
SARS-CoV-2, neutraliserings analys Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[a]	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**GMR[d] (95 % KI[d])**	
Geometriskt medelvärde 50 % neutraliserande titer (GMT)	285	5 930,5 (5 283,8, 6 656,4)	302	4 006,4 (3 438,3, 4 668,4)	1,81 (1,51, 2,16)[e]	
Seroresponsfrekvens (%) för 50 % neutraliserande titer	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % KI[h])**	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % KI[h])**	**Skillnad %[i]**	**(95 % KI[j])**
	285	253 (88,8) (84,5, 92,2)	300	231 (77,0) (71,8, 81,6)	8,97	(3,91, 14,02)[k]

Förkortningar: GMR = geometrisk medelkvot; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = lägre kvantifieringsgräns; NT50 = 50 % neutraliserande titer; SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.
Obs! Serorespons definieras som ≥ 4-faldig ökning från baseline. Om baseline-mätningen är under LLOQ bedöms ett postvaccinationsvärde på ≥ 4 × LLOQ vara en serorespons.
a. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (Omicron subvariant XBB.1.5).

b. n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid det angivna provtagningstillfället.
c. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till 0,5 × LLOQ.
d. GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av skillnaden mellan genomsnittliga LS för analysen (studie 6, 5 till och med 11 år – studie 13 12 år och äldre) och motsvarande KI baserat på linjär regressionsmodell med log-transformerade neutraliserande titrar vid baseline, infektionsstatus efter baseline och vaccingrupp som kovariater.
e. Immunobridging uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR är större än 0,67 och effektmåttsestimatet för GMR är ≥ 0,8.
f. N = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen både före vaccination och vid det angivna provtagningstillfället. Dessa värden är denominatorerna för beräkningarna av procentandel.
g. n = antal deltagare med serorespons i den angivna analysen vid det angivna provtagningstillfället.
h. Exakt 2-sidigt 95 % KI, baserat på Clopper-Pearson-metoden.
i. Justerad skillnad i förhållanden baserat på Miettinen-Nurminen-metoden stratifierat enligt kategorier för neutraliserande titer vid baseline (< median, ≥ median), uttryckt som procent (studie 6, 5 till och med 11 år – studie 13, 12 år och äldre). Medianvärdet för neutraliserande titer vid baseline beräknades utifrån poolade data i 2 jämförelsegrupper.
j. 2-sidigt 95 % KI baserat på Miettinen-Nurminen-metoden för skillnaden i förhållanden stratifierat enligt kategorier för neutraliserande titer vid baseline (< median, ≥ median), utryckt som procent.
k. Immunobridging uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för skillnaden i procentandel för deltagare med serorespons är > -10 %.

Immunogenicitet hos barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter boosterdosen (fjärde dos) av Comirnaty och Comirnaty Original/Omicron BA.4-5
I en analys av en undergrupp i studie 6 gavs en boosterdos (fjärde dos) av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 till 103 deltagare mellan 5 och 11 år som tidigare hade fått en primär vaccinationsserie med 2 doser samt en boosterdos med Comirnaty. Resultaten inkluderar immunogenicitetsdata från en jämförelsegrupp med deltagare mellan 5 och 11 år från studie 3 som hade fått 3 doser Comirnaty. Bland deltagarna mellan 5 och 11 år som fick en fjärde dos av Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 och deltagarna mellan 5 och 11 år som fått en tredje dos av Comirnaty var 57,3 % respektive 58,4 % positiva för SARS CoV-2 vid baseline.

Immunsvaret 1 månad efter en boosterdos (fjärde dos) Comirnaty Original/Omicron BA.4 5 orsakade i allmänhet liknande omikron BA.4/BA.5-specifika neutraliserande titrar jämfört med titrarna i jämförelsegruppen, som fick 3 doser Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 orsakade också liknande referensstamspecifika titrar jämfört med titrarna i jämförelsegruppen.

Resulterande vaccinimmunogenicitet efter en boosterdos till deltagare mellan 5 och 11 år presenteras i tabell 6.

Tabell 6. Studie 6 – geometrisk medelkvot och geometriska medeltitrar – deltagare med eller utan tecken på infektion – 5 till 11 år – utvärderbar immunogenicitetspopulation

SARS-CoV-2 neutraliserings-analys	Provtagnings-tillfälle[a]	Vaccingrupp (tilldelad/randomiserad)				
		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 mikrogram dos 4 och 1 månad efter dos 4		Studie 3 Comirnaty 10 mikrogram dos 3 och 1 månad efter dos 3		Studie 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 mikrogram
		n[b]	GMT[c] (95 % KI[c])	n[b]	GMT[c] (95 % KI[c])	GMR[d] (95 % KI[d])
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer)[e]	Före vaccination	102	488,3 (361,9, 658,8)	112	248,3 (187,2, 329,5)	-
	1 månad	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)
Referensstam - NT50 (titer)[e]	Före vaccination	102	2 904,0 (2 372,6, 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7, 1 658,2)	-
	1 månad	102	8 245,9 (7 108,9, 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5, 8 267,8)	-

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk medelkvot; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = lägre kvantifieringsgräns; LS = minsta kvadrat; N-bindande = SARS-CoV-2 nukleoprotein-bindande; NT50 = 50 % neutraliserande titer; SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

a. Protokollspecifik tid för blodprovstagning.
b. n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid det angivna provtagningstillfället.
c. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till 0,5 × LLOQ.
d. GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av skillnaderna mellan genomsnittliga LS för analysen och motsvarande KI baserat på analys av log-transformerade analysresultat med användning av en linjär regressionsmodell med log-transformerade neutraliserande titrar vid baseline, infektionsstatus efter baseline och vaccingrupper som kovariater.
e. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (ursprunglig stam [USA WA1/2020, isolerad i januari 2020] och omikron B.1.1.529 undervariant BA.4/BA.5).

Immunogenicitet hos icke tidigare vaccinerade deltagare i åldern 12 år och äldre – efter en enkeldos Comirnaty Omicron XBB.1.5

I en analys av en undergrupp i studie 13 jämfördes 302 icke tidigare vaccinerade deltagare i åldern 12 år och äldre som vid baslinjen ansågs vara positiva för SARS-CoV-2 och som fick 1 dos av Comirnaty Omicron XBB.1.5 med deltagare som fick Comirnaty Omicron XBB.1.5 efter minst 3 doser av ett mRNA-vaccin mot covid-19. Den utvärderbara icke tidigare vaccinerade immunogenicitetspopulationen hade en medianålder på 36,0 år och bestod av 62,6 % vita och 50,7 % latinamerikanska deltagare. Den utvärderbara tidigare vaccinerade immunogenicitetspopulationen (n=296) hade en medianålder på 55 år och bestod av 79,4 % vita och 18,6 % latinamerikaner.

Neutraliserande titrar mot Omicron XBB.1.5 ökade från baseline till 1 månad efter studievaccinationen och var högre hos deltagare som fick Comirnaty Omicron XBB.1.5 som en enkeldos jämfört med deltagare som fick Comirnaty Omicron XBB.1.5 efter minst 3 doser av ett mRNA-vaccin mot covid-19. Noninferiority uppfylldes vad avser geometrisk medelkvot (GMR) för Omicron XBB.1.5-neutraliserande titrar och skillnaden i serorespons på XBB.1.5-stammen hos icke tidigare vaccinerade deltagare jämfört med deltagare som fick Comirnaty Omicron XBB.1.5 efter minst 3 doser av ett mRNA-vaccin mot covid-19 (tabell 7).

Tabell 7. Geometriska medelkvoter och skillnad i procentandel deltagare med serorespons – studie 13, icke tidigare vaccinerade och en undergrupp tidigare vaccinerade – utvärderbar immunogenicitetspopulation

		Vaccingrupp (tilldelad)				Gruppjämförelse	
		Icke tidigare vaccinerade Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram		Tidigare vaccinerade Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram		Icke tidigare vaccinerade Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram / tidigare vaccinerade Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram	
SARS-CoV-2 neutraliserings-analys Omicron XBB.1.5 - NT50 (titer)[e]	**Provtagnings-tillfälle[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**GMR[d] (95 % KI[d])**	
Geometriskt medelvärde 50 % neutraliserande titer (GMT)	1 månad	299	4 373,4 (3 757,1, 5 090,9)	296	2 915,7 (2 462,4, 3 452,5)	1,93 (1,52, 2,44)[f]	
	Provtagnings-tillfälle[a]	**N[g]**	**n[h] (%) (95 % KI[i])**	**N[g]**	**n[h] (%) (95 % KI[i])**	**Skillnad %[j]**	**(95 % KI[k])**
Serorespons-frekvens (%) för 50 % neutraliserande titer	1 månad	298	253 (84,9) (80,3, 88,8)	295	218 (73,9) (68,5, 78,8)	7,31	(1,34, 13,28)[l]

Förkortningar: KI = konfidensintervall; GMR = geometrisk medelkvot; GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = lägre kvantifieringsgräns; NT50 = 50 % neutraliserande titer; SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

a. Protokollspecifik tid för blodprovstagning.
b. n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen både före vaccination och vid det angivna provtagningstillfället.
c. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till 0,5 × LLOQ.
d. GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av skillnaderna mellan genomsnittliga LS och motsvarande KI baserat på en linjär regressionsmodell med analysresultat vid baseline (logaritmisk skala), ålder och vaccingrupp som kovariater.
e. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (Omicron undervariant XBB.1.5).
f. Non-inferiority uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR är större än 0,67.
g. N = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen både före vaccination och vid det angivna provtagningstillfället. Dessa värden är denominatorerna för beräkningarna av procentandel.
h. n = antal deltagare med serorespons i den angivna analysen vid det angivna provtagningstillfället.
i. Exakt 2-sidigt KI, baserat på Clopper-Pearson-metoden.
j. Skillnad i andel, uttryckt som procentandel.
k. 2-sidigt KI baserat på Miettinen-Nurminen-metoden stratifierat enligt kategorier för neutraliserande titer vid baseline (< median, ≥ median) och åldersgrupp (< median, ≥ median). Medianvärdet för neutraliserande titrar vid baseline och medianålder beräknades utifrån poolade data i 2 jämförelsegrupper.
l. Non-inferiority uppges om den nedre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för skillnaden i procentandel för deltagare med serorespons är > -10 %.

Immunogenicitet hos deltagare i åldern 12 år och äldre – efter en enkeldos Comirnaty Omicron JN.1
I en analys av en undergrupp i studie 13 jämfördes 212 deltagare i åldern 12 år och äldre som fick 1 dos av Comirnaty Omicron JN.1 med 200 deltagare som fick Comirnaty Omicron XBB.1.5 efter att ha fått minst 3 doser av ett mRNA-vaccin mot covid-19. Den utvärderbara immunogenicitetspopulationen som fick Comirnaty Omicron JN.1 hade en medianålder på 54,5 år och

bestod av 69,3 % vita och 23,1 % latinamerikanska deltagare, 87,3 % var positiva för SARS-CoV-2 vid baseline och 89,2 % hade tidigare fått ett covid-19-vaccin.

Neutraliserande titrar och serorespons mot Omicron JN.1 eller Omicron XBB.1.5 hos deltagare som fick Comirnaty Omicron JN.1 eller Comirnaty Omicron XBB.1.5 presenteras i tabell 8.

Tabell 8. Geometriska medeltitrar och procentandel deltagare som uppnådde serorespons – Comirnaty JN.1 eller Comirnaty XBB.1.5 – deltagare i åldern 12 år och äldre – utvärderbar immunogenicitetspopulation

		Comirnaty Omicron JN.1 30 mikrogram		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 mikrogram	
Geometriskt medelvärde 50 % neutraliserande titer (GMT)	**Provtagnings-tillfälle[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys – Omicron JN.1 - NT50 (titer)[d]	Före vaccination	211	190,4 (153,6, 235,9)	198	155,5 (126,6, 190,8)
	1 månad	212	2 203,3 (1 855,7, 2 616,0)	199	1 133,8 (950,7, 1 352,2)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	Före vaccination	212	290,3 (233,0, 361,6)	200	219,2 (177,5, 270,7)
	1 månad	212	2 364,4 (1 917,4, 2 915,6)	200	2 848,1 (2 341,9, 3 463,8)
Seroresponsfrekvens för 50 % neutraliserande titer	**Provtagnings-tillfälle[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % KI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95 % KI[h])**
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys – Omicron JN.1 - NT50 (titer)[d]	1 månad	211	149 (70,6) (64,0, 76,7)	197	129 (65,5) (58,4, 72,1)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys – Omicron XBB.1.5 – NT50 (titer)[e]	1 månad	212	128 (60,4) (53,5, 67,0)	200	164 (82,0) (76,0, 87,1)

Förkortningar: GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = lägre kvantifieringsgräns; NT50 = 50 % neutraliserande titer; SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

a. Protokollspecifik tid för blodprovstagning.
b. n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid det angivna provtagningstillfället
c. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till 0,5 × LLOQ.
d. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (Omicron undervariant JN.1).
e. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (Omicron undervariant XBB.1.5).
f. N = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen både före vaccination och vid det angivna provtagningstillfället. Dessa värden är denominatorerna för beräkningarna av procentandel.
g. n = antal deltagare med serorespons i den angivna analysen vid det angivna provtagningstillfället.
h. Exakt 2-sidigt KI, baserat på Clopper-Pearson-metoden.

Immunogenicitet hos deltagare i ålder 12 år och äldre – efter en enkeldos Comirnaty Omicron KP.2
I en analys av en undergrupp i studie 13 jämfördes 100 deltagare i åldern 18 år och äldre som fick 1 dos av Comirnaty Omicron KP.2 med 194 deltagare som fick 1 dos av Comirnaty Omicron JN.1. Den utvärderbara immunogenicitetspopulationen som fick Comirnaty Omicron KP.2 hade en medianålder på 55,0 år och bestod av 75,0 % vita och 15,0 % latinamerikanska deltagare, 91,0 % var positiva för SARS-CoV-2 vid baseline och 90,0 % hade tidigare fått ett covid-19-vaccin.

Neutraliserande titrar och serorespons mot Omicron KP.2 och Omicron JN.1 hos deltagare som fick Comirnaty Omicron KP.2 eller Comirnaty Omicron JN.1 presenteras i tabell 9.

Tabell 9. Geometriska medeltitrar och procentandel deltagare som uppnådde serorespons – Comirnaty KP.2 eller Comirnaty JN.1 – deltagare i åldern 18 år och äldre – utvärderbar immunogenicitetspopulation

		Comirnaty Omicron KP.2 30 mikrogram		Comirnaty Omicron JN.1 30 mikrogram	
Geometriskt medelvärde 50 % neutraliserande titer (GMT)	**Provtagnings-tillfälle[a]**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**	**n[b]**	**GMT[c] (95 % KI[c])**
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	Före vaccination	99	207,6 (150,0, 287,4)	194	78,3 (64,2, 95,6)
	1 månad	100	2 256,5 (1 660,2, 3 067,0)	194	873,3 (706,1, 1080,2)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	Före vaccination	100	492,5 (359,8, 674,0)	194	185,1 (148,1, 231,4)
	1 månad	100	4 319,5 (3 280,7, 5 687,2)	194	2 088,6 (1 743,9, 2 501,5)
Seroresponsfrekvens för 50 % neutraliserande titer	**Provtagnings-tillfälle[a]**	**N[f]**	**n[g] (%) (95 % KI[h])**	**N[b]**	**n[g] (%) (95 % KI[h])**
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys – Omicron KP.2 – NT50 (titer)[d]	1 månad	99	76 (76,8) (67,2, 84,7)	194	130 (67,0) (59,9, 73,6)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalys – Omicron JN.1 – NT50 (titer)[e]	1 månad	100	64 (64,0) (53,8, 73,4)	194	137 (70,6) (63,7, 76,9)

Förkortningar: GMT = geometrisk medeltiter; LLOQ = lägre kvantifieringsgräns; NT50 = 50 % neutraliserande titer; SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

a. Protokollspecifik tid för blodprovstagning.
b. n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid det angivna provtagningstillfället
c. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till 0,5 × LLOQ.
d. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (Omicron undervariant KP2)
e. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av en validerad 384-brunnars analysplattform (Omicron undervariant JN.1).
f. N = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen både före vaccination och vid det angivna provtagningstillfället. Dessa värden är denominatorerna för beräkningarna av procentandel.
g. n = antal deltagare med serorespons i den angivna analysen vid det angivna provtagningstillfället.
h. Exakt 2-sidigt KI, baserat på Clopper-Pearson-metoden.

Ursprungligen godkänt Comirnaty-vaccin

Studie 2 är en multicenter, multinationell, randomiserad, placebokontrollerad, observatörsblindad dosvals-, vaccinkandidatvals- och effektstudie i fas 1/2/3 hos deltagare 12 år och äldre. Randomisering stratifierades enligt ålder: 12 till 15 år, 16 till 55 år eller 56 år och äldre, med minst 40 % av deltagarna i åldersgruppen ≥ 56 år. Studien exkluderade deltagare som var immunsupprimerade och deltagare med tidigare klinisk eller mikrobiologisk diagnos av covid-19. Deltagare med preexisterande stabil sjukdom, definierad som sjukdom som inte krävde signifikant förändring av behandling eller inläggning på sjukhus för förvärrad sjukdom under de 6 sista veckorna före rekrytering, inkluderades liksom deltagare med konstaterad stabil infektion med humant immunbristvirus (hiv), hepatit C-virus (HCV) eller hepatit B-virus (HBV).

Effekt hos deltagare 16 år och äldre – efter 2 doser

I fas 2/3-delen av studie 2 blev, baserat på data tillkomna fram till den 14 november 2020, cirka 44 000 deltagare jämnt randomiserade till att få 2 doser av antingen det ursprungligen godkända mRNA-vaccinet mot covid-19 eller placebo. I effektanalyserna inkluderades deltagare som fått sin andra vaccinationsdos inom 19 till 42 dagar efter den första vaccinationsdosen. Majoriteten (93,1 %) av vaccinmottagarna fick sin andra dos 19 dagar till 23 dagar efter dos 1. Man planerar att göra en uppföljning av deltagare i upp till 24 månader efter dos 2 för utvärdering av säkerhet och effekt mot

covid-19. I den kliniska studien fick deltagarna göra ett uppehåll på minst 14 dagar före och efter administrering av ett influensavaccin för att kunna få antingen placebo eller mRNA-vaccin mot covid-19. I den kliniska studien fick deltagarna göra ett uppehåll på minst 60 dagar före eller efter mottagande av blod-/plasmaprodukter för att kunna få antingen placebo eller mRNA-vaccin mot covid-19.

Analyspopulationen för det primära effektmåttet inkluderade 36 621 deltagare 12 år och äldre (18 242 i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 och 18 379 i placebogruppen) utan tidigare SARS-CoV-2-infektion uppmätt sju dagar efter den andra dosen. Dessutom var 134 patienter i åldern 16 till 17 år (66 i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 och 68 i placebogruppen) och 1 616 deltagare var 75 år och äldre (804 i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 och 812 i placebogruppen).

När den primära effektanalysen gjordes hade deltagarna följts för symtomatisk covid-19 under totalt 2 214 personår (vaccingruppen) respektive 2 222 personår (placebogruppen).

Det förekom inga betydelsefulla kliniska skillnader i vaccinets övergripande skyddseffekt hos deltagare med risk för svår covid-19, inklusive deltagare med 1 eller fler komorbiditeter som ökar risken för svår covid-19 (t.ex. astma, kroppsmasseindex (BMI) ≥ 30 kg/m^2, kronisk lungsjukdom, diabetes mellitus och hypertoni).

Information om vaccineffekt presenteras i tabell 10.

Tabell 10. Vaccineffekt – Första covid-19-fall minst 7 dagar efter dos 2, enligt åldersgrupp – deltagare utan infektion inom 7 dagar efter dos 2 – population med utvärderbar effekt (7 dagar)

Första covid-19-fall minst 7 dagar efter dos 2 hos deltagare utan tidigare SARS-CoV2-infektion*			
Subgrupp	**mRNA-vaccin mot covid-19 N[a] = 18 198 Fall n1[b] Övervakningstid[c] (n2[d])**	**Placebo N[a] = 18 325 Fall n1[b] Övervakningstid[c] (n2[d])**	**Vaccineffekt % (95 % KI)[e]**
Alla deltagare	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 till 64 år	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 år och äldre	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 till 74 år	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 år och äldre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Obs! Bekräftade fall fastställdes med omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) och minst 1 symtom överensstämmande med covid-19 [*Falldefinition: (minst 1 av följande) feber, ny eller förvärrad hosta, ny eller förvärrad andfåddhet, frossa, ny eller förvärrad muskelvärk, nedsatt lukt- och smaksinne som inte förekommit tidigare, halsont, diarré eller kräkning.]

* Deltagare utan serologiska eller virologiska tecken (inom 7 dagar efter att ha fått den sista dosen) på tidigare SARS-CoV-2-infektion (dvs. negativt resultat för nukleosid (N)-bindande antikropp [serum] vid besök 1 och SARS-CoV-2 ej påvisat med nukleinsyradiagnostik (NAAT) [nasalt pinnprov] vid besök 1 och 2) och som hade negativt resultat med NAAT (nasala pinnprover) vid ett ej inbokat besök inom 7 dagar efter dos 2 inkluderades i analysen.

a. N = antal deltagare i den specificerade gruppen.

b. n1 = antal deltagare som uppfyller effektmåttsdefinitionen.

c. Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltigperiod för tillväxt för covid-19-fall är minst 7 dagar efter dos 2 till slutet av övervakningsperioden.

d. n2 = antal deltagare som löper risk för effektmåttet.
e. Tvåsidigt konfidensintervall (KI) för vaccineffekt är härledd baserat på Clopper-Pearson-metoden justerad för övervakningstid. KI ej justerat för multiplicitet.

mRNA-vaccinets skyddseffekt mot covid-19 minst 7 dagar efter dos 2 var 94,6 % (95 % konfidensintervall på 89,6-97,6 %) jämfört med placebo hos deltagare 16 år och äldre med eller utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion.

Subgruppsanalyser av det primära effektmåttet visade dessutom liknande effektmåttsestimat för kön, etniskt ursprung och deltagare med medicinska komorbiditeter förknippade med hög risk för svår covid-19.

Uppdaterade effektanalyser utfördes med ytterligare bekräftade covid-19-fall som tillkommit under den blindade placebokontrollerade uppföljningen, vilket motsvarar upp till 6 månader efter dos 2 i effektpopulationen.

Information om den uppdaterade vaccineffekten presenteras i tabell 11.

Tabell 11. Vaccineffekt – Första covid-19-fall minst 7 dagar efter dos 2, enligt åldersgrupp – deltagare utan infektion* inom 7 dagar efter dos 2 – population med utvärderbar effekt (7 dagar) under den placebokontrollerade uppföljningsperioden

Subgrupp	mRNA-vaccin mot covid-19 N[a] = 20 998 Fall n1[b] Övervakningstid[c] (n2[d])	Placebo N[a] = 21 096 Fall n1[b] Övervakningstid[c] (n2[d])	Vaccineffekt % (95 % KI[e])
Alla deltagare[f]	77 6 247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 till 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år och äldre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 till 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år och äldre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Obs! Bekräftade fall fastställdes med omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) och minst 1 symtom överensstämmande med covid-19 (symtom omfattade: feber, ny eller förvärrad hosta, ny eller förvärrad andfåddhet, frossa, ny eller förvärrad muskelvärk, nedsatt lukt- och smaksinne som inte förekommit tidigare, halsont, diarré, kräkning).

* Deltagare utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion (dvs. negativt resultat för nukleosid (N)-bindande antikropp [serum] vid besök 1 och SARS-CoV-2 ej påvisat med NAAT [nasalt pinnprov] vid besök 1 och 2) och som hade negativt resultat med NAAT (nasala pinnprover) vid ett ej inbokat besök inom 7 dagar efter dos 2 inkluderades i analysen.
a. N = antal deltagare i den specificerade gruppen.
b. n1 = antal deltagare som uppfyller effektmåttsdefinitionen.
c. Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltigperiod för tillväxt för covid-19-fall är minst 7 dagar efter dos 2 till slutet av övervakningsperioden.
d. n2 = antal deltagare som löper risk för effektmåttet.
e. Tvåsidigt 95 % konfidensintervall (KI) för vaccineffekt är härledd baserat på Clopper-Pearson-metoden justerad för övervakningstid.
f. Inkluderade bekräftade fall hos deltagare i åldern 12 till 15 år: 0 i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 respektive 16 i placebogruppen.

I den uppdaterade effektanalysen var mRNA-vaccinets skyddseffekt mot covid-19 minst 7 dagar efter dos 2 jämfört med placebo 91,1 % (95 % KI på 88,8 % till 93,0 %) under den tid då Wuhan/vildtyp- och alfavarianterna var de huvudsakliga dominerande stammarna hos deltagare i populationen med

utvärderbar effekt med eller utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion.

De uppdaterade effektanalyserna enligt subgrupp visade dessutom liknande effektmåttsestimat för kön, etnisk tillhörighet, geografi och deltagare med medicinska komorbiditeter och fetma förknippade med hög risk för svår covid-19.

Effekt mot svår covid-19
Uppdaterade effektanalyser av sekundära effektmått stödde nyttan av mRNA-vaccinet mot covid-19 för att förebygga svår covid-19.

Från och med den 13 mars 2021 presenteras vaccineffekt mot svår covid-19 endast för deltagare med eller utan tidigare SARS-CoV-2-infektion (tabell 12) eftersom antalet covid-19-fall hos deltagare utan tidigare SARS-CoV-2-infektion var samma som hos deltagare med eller utan tidigare SARS-CoV-2-infektion, både i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 och i placebogruppen.

Tabell 12. Vaccineffekt – Första fall av svår covid-19 hos deltagare med eller utan infektion enligt FDAs definition* efter dos 1 eller inom 7 dagar efter dos 2 under den placebokontrollerade uppföljningen

	mRNA-vaccin mot covid-19 Fall n1[a] Övervakningstid (n2[b])	**Placebo Fall n1[a] Övervakningstid[c] (n2[b])**	**Vaccineffekt % (95 % KI[c])**
Efter dos 1[d]	1 8,439[e] (22 505)	30 8,288[e] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagar efter dos 2[f]	1 6,522[g] (21 649)	21 6,404[g] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Obs! Bekräftade fall fastställdes med omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) och minst 1 symtom överensstämmande med covid-19 (symtom omfattade: feber, ny eller förvärrad hosta, ny eller förvärrad andfåddhet, frossa, ny eller förvärrad muskelvärk, nedsatt lukt- och smaksinne som inte förekommit tidigare, halsont, diarré, kräkning).

* Allvarlig sjukdom från covid-19 enligt definition av amerikanska hälsomyndigheten FDA (Food and Drug Administration) är bekräftad covid-19 samt minst 1 av följande:
- Kliniska tecken vid vila som tyder på svår systemisk sjukdom (andningsfrekvens ≥ 30 andetag per minut, hjärtfrekvens ≥ 125 slag per minut, syremättnad ≤ 93 % med rumsluft vid havsnivå, eller förhållandet mellan partiellt syrgastryck i artärer och andel syrgas i inandningsluften < 300 mmHg)
- Andningssvikt [definierad som behov av högflödessyrgas, icke-invasiv respiratorbehandling, respiratorbehandling eller extrakorporeal membransyresättning (ECMO)]
- Tecken på chock (systoliskt blodtryck < 90 mmHg, diastoliskt blodtryck < 60 mmHg, eller som kräver vasopressorbehandling)
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion
- Intagning på intensivvårdsavdelning
- Död.

a. n1 = antal deltagare som uppfyller effektmåttsdefinitionen.
b. n2 = antal deltagare som löper risk för effektmåttet.
c. Tvåsidigt konfidensintervall (KI) för vaccineffekt är härledd baserat på Clopper-Pearson-metoden justerad för övervakningstid.
d. Effekt bedömd baserat på hela den tillgängliga effektpopulationen (modifierad intention-to-treat-population) för dos 1som inkluderade samtliga randomiserade patienter som fick minst en dos studieintervention.
e- Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltigperiod för tillväxt för covid-19-fall är från dos 1 till slutet av övervakningsperioden.
f. Effekt bedömd på den populationen med utvärderbar effekt (7 dagar) som inkluderade alla lämpliga randomiserade deltagare som fått alla doser studieintervention enligt randomisering inom det fördefinierade fönstret, har inga andra betydelsefulla protokollavvikelser enligt läkarens bedömning.
g. Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltigperiod för tillväxt för covid-19-fall är minst 7 dagar efter dos 2 till slutet av övervakningsperioden.

Effekt och immunogenicitet hos ungdomar i åldern 12 till 15 år – efter 2 doser
I en initial analys av studie 2 av ungdomar i åldern 12 till 15 år (motsvarande en median uppföljningstid på > 2 månader efter dos 2) utan tecken på tidigare infektion sågs inga fall bland de 1 005 deltagare som fick vaccinet och 16 fall bland de 978 deltagare som fick placebo. Effektmåttsestimatet är 100 % (95 % konfidensintervall 75,3, 100). Hos deltagare med eller utan tecken på tidigare infektion sågs 0 fall bland de 1 119 som fick vaccin och 18 fall bland de 1 110 deltagare som fick placebo. Detta tyder också på ett effektmåttsestimat på 100 % (95 % konfidensintervall 78,1, 100).

Uppdaterade effektanalyser genomfördes med ytterligare bekräftade fall av covid-19 som tillkommit under blindad placebokontrollerad uppföljning motsvarande upp till 6 månader efter dos 2 i effektpopulationen.

I den uppdaterade effektanalysen av studie 2 hos ungdomar i åldern 12 till 15 år utan tecken på tidigare infektion sågs inga fall bland de 1 057 deltagare som fick vaccinet och 28 fall hos de 1 030 deltagare som fick placebo. Punktestimatet för effekt är 100 % (95 % konfidensintervall 86,8, 100,0) under den tid då alfavarianten var den huvudsakliga dominerande stammen. Hos deltagare med eller utan tecken på tidigare infektion sågs 0 fall bland de 1 119 deltagare som fick vaccinet och 30 fall bland de 1 109 deltagare som fick placebo. Detta tyder också på ett effektmåttsestimat på 100 % (95 % konfidensintervall 87,5, 100,0).

Under studie 2 genomfördes en analys av SARS-CoV-2-neutraliserande titrar 1 månad efter dos 2 i en slumpmässigt utvald undergrupp av deltagare som inte visat några serologiska eller virologiska tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion upp till 1 månad efter dos 2, för att jämföra svaret hos ungdomar i åldern 12 till 15 år (n = 190) med det hos deltagare i åldern 16 till 25 år (n = 170).

Kvoten för de geometriska medeltitrarna (GMT) i åldersgruppen 12 till 15 år i förhållande till åldersgruppen 16 till 25 år var 1,76, med ett 2-sidigt 95 % KI på 1,47 till 2.10. Det 1,5-faldigt högre non-inferiority-kriteriet uppfylldes därmed eftersom den lägre gränsen för det 2-sidiga 95 % konfidensintervallet för den geometriska medelkvoten [GMR] var > 0,67.

Effekt och immunogenicitet hos barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter 2 doser
Studie 3 är en fas 1/2/3-studie bestående av en öppen dosbestämmande del (fas 1) och en multicenter, multinationell, randomiserad, placebokontrollerad (koksaltlösning) observatörsblindad studiedel för bestämning av effekt (fas 2/3) i vilken deltagare i åldern 5 till 11 år har skrivits in. Majoriteten (94,4 %) av randomiserade vaccinmottagare fick den andra dosen 19 dagar till 23 dagar efter dos 1.

Initiala deskriptiva vaccineffektresultat hos barn i åldern 5 till 11 år utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion presenteras i tabell 13. Inga fall av covid-19 observerades i vare sig vaccingruppen eller i placebogruppen hos deltagare med tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion.

Tabell 13. Vaccineffekt – Första covid-19-fall inom 7 dagar efter dos 2: utan tecken på infektion inom 7 dagar efter dos 2 – Fas 2/3 – Barn i åldern 5 till 11 år utvärderbar effektpopulation

Första covid-19-fall inom 7 dagar efter dos 2 hos barn i åldern 5 till 11 år utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion*			
	mRNA-vaccin mot covid-19 10 mikrogram/dos N[a] = 1 305 Fall n1[b] Övervakningstid[c] (n2[d])	**Placebo N[a] = 663 Fall n1[b] Övervakningstid[c] (n2[d])**	**Vaccineffekt % (95 % KI)**
Barn i åldern 5 till 11 år	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Obs! Bekräftade fall fastställdes med omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) och minst 1 symtom överensstämmande med covid-19 (symtom omfattade: feber, ny eller förvärrad hosta, ny eller förvärrad andfåddhet, frossa, ny eller förvärrad muskelvärk, nedsatt lukt- och smaksinne som inte förekommit tidigare, halsont, diarré eller kräkning).

* Deltagare utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion (dvs. negativt resultat för nukleosid (N)-bindande antikropp [serum] vid besök 1 och SARS-CoV-2 ej påvisat med nukleinsyradiagnostik (NAAT) [nasalt pinnprov] vid besök 1 och 2) och som hade negativt resultat med NAAT (nasalt pinnprov) vid ett ej inbokat besök inom 7 dagar efter dos 2 inkluderades i analysen.

a. N = antal deltagare i den specificerade gruppen.
b. n1 = antal deltagare som uppfyller effektmåttsdefinitionen.
c. Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltig period för tillväxt för covid-19-fall är minst 7 dagar efter dos 2 till slutet av övervakningsperioden.
d. n2 = antal deltagare som löper risk för effektmåttet.

Förspecificerade hypotesdrivna effektanalyser genomfördes med ytterligare bekräftade fall av covid-19 som tillkommit under blindad placebokontrollerad uppföljning motsvarande upp till 6 månader efter dos 2 i effektpopulationen.

I effektanalysen av studie 3 hos barn i åldern 5 till 11 år utan tecken på tidigare infektion sågs 10 fall bland de 2 703 deltagare som fick vaccinet och 42 fall hos de 1 348 deltagare som fick placebo. Punktestimatet för effekt är 88,2 % (95 % konfidensintervall 76,2, 94,7) under den tid då deltavarianten var den huvudsakliga dominerande stammen. Hos deltagare med eller utan tecken på tidigare infektion sågs 12 fall bland de 3 018 deltagare som fick vaccinet och 42 fall bland de 1 511 deltagare som fick placebo. Effektmåttsestimatet är 85,7 % (95 % konfidensintervall 72,4, 93,2).

I studie 3 demonstrerades effekt vid en analys av 50 % neutraliserande antikroppstitrar (NT50) mot SARS-CoV-2 1 månad efter dos 2 i en slumpmässigt utvald undergrupp av patienter genom överbryggning av immunsvar (immunobridging), i vilken barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) i fas 2/3-delen av studie 3 jämfördes med deltagare i åldern 16 till 25 år i fas 2/3-delen av studie 2 utan serologiska eller virologiska tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion upp till 1 månad efter dos 2, och som därmed uppfyllde de förspecificerade immunobridging-kriterierna för både den geometriska medelkvoten (GMR) och skillnaden i serologiskt svar, med serologiskt svar definierat som en minst 4-faldig ökning i NT50 mot SARS-CoV-2 från baseline (innan dos 1).

GMR för NT50 mot SARS-CoV-2 1 månad efter dos 2 hos barn i åldern 5 till 11 år (dvs. i åldern 5 år till yngre än 12 år) och det för unga vuxna i åldern 16 till 25 år var 1,04 (2-sidigt 95 % KI: 0,93, 1,18). Bland deltagare utan tidigare tecken på SARS-CoV-2-infektion upp till 1 månad efter dos 2 uppvisade 99,2 % av barn i åldern 5 till 11 år och 99,2 % av deltagare i åldern 16 till 25 år ett serologiskt svar 1 månad efter dos 2. Skillnaden i andelen deltagare med serologiskt svar mellan de 2 åldersgrupperna (barn och unga vuxna) var 0,0 % (2-sidigt 95 % KI: -2,0 %, 2,2 %). Denna information presenteras i tabell 14.

Tabell 14. Sammanfattning av geometrisk medelkvot för 50 % neutraliserande antikroppstiter och skillnad i andel deltagare med serologiskt svar – jämförelse av barn i åldern 5 till 11 år (studie 3) med deltagare i åldern 16 till 25 år (studie 2) – deltagare utan tecken på infektion upp till 1 månad efter dos 2 – immunobridging-undergrupp – Fas 2/3 – utvärderbar immunogenicitetspopulation

		mRNA-vaccin mot covid-19			
		10 mikrogram/dos 5 till 11 år N[a] = 264	30 mikrogram/dos 16 till 25 år N[a] = 253	5 till 11 år/ 16 till 25 år	
	Tidpunkt[b]	GMT[c] (95 % KI[c])	GMT[c] (95 % KI[c])	GMR[d] (95 % KI[d])	Uppfyllde immunobridging-målet[e] (J/N)
Geometriskt medelvärde 50 % neutralise-rande titer[f] (GMT[c])	1 månad efter dos 2	1 197,6 (1 106,1, 1 296,6)	1146,5 (1 045,5, 1 257,2)	1,04 (0,93, 1,18)	J
	Tidpunkt[b]	n[g] (%) (95 % KI[h])	n[g] (%) (95% KI[h])	Skillnad %[i] (95 % KI[j])	Uppfyllde immunobridging-målet[k] (J/N)
Serologiskt svar (%) för 50 % neutralise-rande titer[f]	1 månad efter dos 2	262 (99,2) (97,3, 99,9)	251 (99,2) (97,2, 99,9)	0,0 (-2,0, 2,2)	J

Förkortningar: KI = konfidensintervall, GMR = geometrisk medelkvot, GMT = geometrisk medeltiter, LLOQ = lägre kvantifieringsgräns, NAAT = nukleinsyradiagnostik, NT50 = 50 % neutraliserande titer, SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2, J/N = ja/nej.

Obs! Deltagare utan serologiskt eller virologiskt tecken (upp till 1 månad efter dos 2-blodprovstagning) på tidigare SARS-CoV-2-infektion (dvs. negativt resultat för nukleosid [N]-bindande antikropp [serum] vid dos 1-besöket och 1 månad efter dos 2, och hos vilka SARS-CoV-2 inte påvisats med nukleinsyradiagnostik (NAAT) [nasalt pinnprov] vid ett ej inbokat besök upp till 1 månad efter dos 2-blodprovsstagning) och som inte hade haft covid-19 inkluderades i analysen.

Obs! Serologiskt svar definieras som en ≥ 4-faldig ökning från baseline (före dos 1). Om det uppmätta värdet vid baseline är under LLOQ betraktas ett postvaccinationsanalysresultat ≥ 4 × LLOQ som ett serologiskt svar.

a. N = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat före vaccination och 1 månader efter dos 2. Dessa värden är även procentberäkningarnas benämningar för serologiska svar.
b. Protokollspecifik tid för blodprovstagning.
c. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till 0,5 × LLOQ.
d. GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av de genomsnittliga skillnaderna av analysen och motsvarande KI (baserat på t-distributionen), logaritmerna av titrarna (5 till 11 års ålder minus 16 till 25 års ålder) och motsvarande KI (baserat på t-distribution).
e. Immunobridging baserat på GMT uppges om den lägre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för GMR är större än 0,67 pcj punktestimatet för GMR är ≥ 0,8.
f. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av analysmetoden SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. För analysen används ett fluoroscerande rapportörvirus framställt ur stammen USA_WA1/2020 och virusneutralisering avläses i monolager av Vero-celler. Provets NT50 definieras som den reciproka serumspädningen vid vilken 50 % av viruset neutraliseras.
g. n = Antal deltagare med serologiskt svar baserat på NT50 1 månader efter dos 2.
h. Exakt 2-sidigt KI baserat på Clopper-Pearson-metoden.
i. Skillnad i andel, uttryckt som procent (5 till 11 års ålder minus 16 till 25 års ålder).
j. 2-sidigt KI, baserat på Miettinen-Nurminen-metoden för skillnaden i förhållanden uttryckt som procent.
k. Immunobridging baserat på serologiskt svar uppges om den lägre gränsen för det 2-sidiga 95 % KI för skillnader i serologiskt svar är mer än -10,0 %.

Relativ vaccineffekt hos deltagare 16 år och äldre – efter boosterdos
I en interimsanalys av effekt i studie 4, en placebokontrollerad boosterstudie utförd hos cirka 10 000 deltagare 16 år och äldre som rekryterades från studie 2, utvärderades bekräftade covid-19-fall tillkomna från minst 7 dagar efter boostervaccination fram till brytdatumet den 5 oktober 2021, vilket motsvarar en median på 2,5 månaders uppföljning efter booster. Boosterdosen administrerades 5 till 13 månader (median 11 månader) efter den andra dosen. Vaccineffekt av Comirnaty boosterdos efter den primära vaccinationsserien bedömdes i förhållande till placeboboostergruppen som endast fick den primära vaccinationsserien.

Information om den relativa vaccineffekt för deltagare 16 år och äldre utan tidigare tecken på SARS-CoV-2-infektion presenteras i tabell 15. Relativ vaccineffekt hos deltagare med eller utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion var 94,6 % (95 % konfidensintervall på 88,5 % til 97,9 %), liknade den som setts hos deltagarna utan tecken på tidigare infektion. Primära covid-19-fall som observerades minst 7 dagar efter boostervaccination var 7 primära fall i gruppen som fick Comirnaty och 124 primära fall i placebogruppen.

Tabell 15. Vaccineffekt – Första covid-19-fall minst 7 dagar efter boostervaccination – deltagare 16 år och äldre utan tecken på infektion – population med utvärderbar effekt

Första covid-19-fall minst 7 dagar efter boosterdos hos deltagare utan tecken på tidigare SARS-CoV2-infektion*			
	Comirnaty N[a]=4 695 Fall n1[b] Övervakningstid[c] (n2[d])	**Placebo N[a]=4 671 Fall n1[b] Övervakningstid[c] (n2[d])**	**Relativ vaccineffekt[e] % (95 % KI[f])**
Första covid-19-fall minst 7 dagar efter boostervaccination	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Obs! Bekräftade fall fastställdes med omvänt transkriptaspolymeraskedjereaktion (RT-PCR) och minst 1 symtom överensstämmande med covid-19 (symtom omfattade: feber, ny eller förvärrad hosta, ny eller förvärrad andfåddhet, frossa, ny eller förvärrad muskelvärk, nedsatt lukt- och smaksinne som inte förekommit tidigare, halsont, diarré, kräkning).

* Deltagare utan serologiska eller virologiska tecken (inom 7 dagar efter att ha fått boostervaccination) på tidigare SARS-CoV-2-infektion (dvs. negativt resultat för nukleosid (N)-bindande antikropp [serum] vid besök 1 och SARS-CoV-2 ej påvisat med NAAT [nasalt pinnprov] vid besök 1 och som hade negativt resultat med NAAT (nasala pinnprover) vid ett ej inbokat besök inom 7 dagar efter boostervaccination) inkluderades i analysen.

a. N = antal deltagare i den specificerade gruppen.
b. n1 = antal deltagare som uppfyller effektmåttsdefinitionen.
c. Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltigperiod för tillväxt för covid-19-fall är minst 7 dagar efter boostervaccination till slutet av övervakningsperioden.
d. n2 = antal deltagare som löper risk för effektmåttet.
e. Relativ vaccineffekt av Comirnaty boostergrupp i förhållande till placebogrupp (icke-booster)
f. Tvåsidigt konfidensintervall (KI) för relativ vaccineffekt är härledd baserat på Clopper-Pearson-metoden justerad för övervakningstid.

Immunogenicitet hos barn i åldern 5 till 11 år (dvs. 5 till yngre än 12 år) – efter boosterdos
En boosterdos Comirnaty gavs till 401 slumpmässigt utvalda deltagare i studie 3. Slutsatser om effekten av en boosterdos i åldern 5-11 år bygger på immunogeniciteten. Immunogeniciteten för denna bedömdes med NT50 mot referensstammen av SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyser av NT50 1 månad efter boosterdosen jämfört med före boosterdosen visade en avsevärd ökning av GMT hos individer i åldern 5 till 11 år som inte hade serologiska eller virologiska tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion upp till 1 månad efter dos 2 och boosterdosen. Denna analys sammanfattas i tabell 16.

Tabell 16. Sammanfattning av geometriska medeltitrar – NT50 – deltagare utan tecken på infektion – fas 2/3 – immunogenicitet-undergrupp – i åldern 5 till 11 år – utvärderbar immunogenicitetspopulation

	Tidpunkt för provtagning[a]		
Analys	**1 månad efter boosterdos (n[b]=67)** **GMT[c] (95 % KI[c])**	**1 månad efter dos 2 (n[b]=96)** **GMT[c] (95 % KI[c])**	**1 månad efter boosterdos/ 1 månad efter dos 2** **GMR[d] (95 % KI[d])**
SARS-CoV-2, neutraliseringsanalys - NT50 (titer)	2 720,9 (2 280,1, 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0, 1 408,9)	2,17 (1,76, 2,68)

Förkortningar: KI = konfidensintervall, GMR = geometrisk medelkvot, GMT = geometrisk medeltiter, LLOQ = lägre kvantifieringsgräns, NT50 = 50 % neutraliserande titer, SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

a. Protokollspecifik tid för blodprovstagning.
b. n = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid den givna tidpunkten för dos/provtagning.
c. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till 0,5 × LLOQ.
d. GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga skillnaden mellan logaritmerna av titrarna (1 månad efter boosterdos minus 1 månad efter dos 2) och motsvarande KI (baserat på t-distribution).

Effekt och immunogenicitet för en primär vaccinationsserie med 3 doser à 3 mikrogram hos spädbarn och barn i åldern 6 månader till 4 år

Effektanalysen i studie 3 utfördes för den kombinerade populationen med deltagare i åldern 6 månader till 4 år baserat på bekräftade fall bland 873 deltagare i gruppen som fick mRNA-vaccin mot covid-19 och 381 deltagare i placebogruppen (randomiserade i förhållandet 2:1) som fick samtliga 3 doser av studieinterventionen under den blindade uppföljningsperioden då omikronvarianten av SARS-CoV-2 (BA.2) var den dominerande cirkulerande varianten (brytdatum den 17 juni 2022).

Vaccineffektresultaten efter dos 3 hos deltagare i åldern 6 månader till 4 år presenteras i tabell 17.

Tabell 17. Vaccineffekt – Första covid-19-fall inom 7 dagar efter dos 3 – blindad uppföljningsperiod – deltagare utan tecken på infektion inom 7 dagar efter dos 3 – fas 2/3 – i åldern 6 månader till 4 år – utvärderbar effektpopulation (3 doser)

Första covid-19-fall minst 7 dagar efter dos 3 hos deltagare utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion*			
Undergrupp	**mRNA-vaccin mot covid-19 3 mikrogram/dos N[a]=873 Fall n1[b] Övervakningstid[c] (n2[d])**	**Placebo N[a]=381 Fall n1[b] Övervakningstid[c] (n2[d])**	**Vaccineffekt % (95 % KI[e])**
6 månader till 4 år	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8, 87,6)
2 till 4 år	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6, 89,4)
6 månader till 23 månader	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7, 94,7)

Förkortningar: NAAT = nukleinsyradiagnostik, N-bindning = SARS-CoV-2 nukleoprotein-bindande, SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2, VE = vaccineffekt.

* Deltagare som inte hade några serologiska eller virologiska tecken (inom 7 dagar efter att ha fått dos 3) på tidigare SARS-CoV-2-infektion (dvs. negativt resultat för N-bindande antikropp [serum] vid besök för dos 1,

1 månad efter dos 2 (om tillgängligt), för dos 3 (om tillgängligt), SARS-CoV-2 ej påvisat med NAAT [nasalt pinnprov] vid besök för dos 1, dos 2 och dos 3, som hade ett negativt NAAT (nasalt pinnprov) vid ett ej inbokat besök inom 7 dagar efter att ha fått dos 3) och som inte hade covid-19 i anamnesen inkluderades i analysen.

a. N = antal deltagare i den specificerade gruppen.
b. n1 = antal deltagare som uppfyller effektmåttsdefinitionen.
c. Total övervakningstid på 1 000 personår för det givna effektmåttet för alla deltagare inom varje grupp som löper risk för effektmåttet. Giltig period för tillväxt för covid-19-fall är minst 7 dagar efter dos 3 till slutet av övervakningsperioden.
d. n2 = antal deltagare som löper risk för effektmåttet.
e. Tvåsidigt 95 % konfidensintervall (KI) för vaccineffekt är härlett baserat på Clopper-Pearson-metoden justerad för övervakningstid.

Vaccineffekt hos deltagare med eller utan tidigare SARS-CoV-2-infektion var likartad den hos deltagare utan tidigare SARS-CoV-2-infektion.

Kriterier på svår covid-19 (enligt beskrivning i protokollet baserad på FDA:s definition och modifierad för barn) uppfylldes för 12 fall (8 mRNA-vaccin mot covid-19 och 4 placebo) bland deltagarna i åldern 6 månader till 4 år. Bland deltagarna i åldern 6 månader till 23 månader var kriterierna på svår covid-19 uppfyllda för 3 fall (2 mRNA-vaccin och 1 placebo).

Immunogenicetsanalyser har utförts i immunobridging-undergruppen på 82 deltagare i studie 3 i åldern 6 till 23 månader och 143 deltagare i studie 3 i åldern 2 till 4 år utan tecken på infektion upp till 1 månad efter dos 3 baserat på brytdatum den 29 april 2022.

Neutraliserande antikroppstitrar mot SARS-CoV-2 på 50 % (NT50) jämfördes mellan en immunogenicitetsundergrupp med deltagare i fas 2/3 i åldern 6 till 23 månader och 2 till 4 år från studie 3 1 månad efter den primära vaccinationsserien med 3 doser och en slumpmässigt utvald undergrupp av deltagare i studie 2 fas 2/3 i åldern 16 till 25 år 1 månad efter den primära vaccinationsserien med 2 doser, med användning av en mikroneutraliseringsanalys mot referensstammen (USA_WA1/2020).

De primära immunobridging-analyserna jämförde de geometriska medeltitrarna (med användning av en geometrisk medelkvot [GMR]) och frekvenserna av serologiskt svar (definierat som en minst 4-faldig ökning av SARS-CoV-2 NT50 från före dos 1) i den utvärderbara immunogenicitetspopulationen av deltagare utan tecken på tidigare SARS-CoV-2-infektion upp till 1 månad efter dos 3 hos deltagare i åldern 6 till 23 månader och 2 till 4 år och upp till 1 månad efter dos 2 hos deltagare i åldern 16 till 25 år. De förspecificerade immunobridging-kriterierna uppfylldes för både GMR och skillnaden i serologiskt svar för båda åldersgrupperna (tabell 18).

Tabell 18. GMT för SARS-CoV-2 (NT50) och skillnad i andel deltagare med serologiskt svar 1 månad efter vaccinationsserie – immunobridging-undergrupp – deltagare i åldern 6 månader till 4 år (studie 3) 1 månad efter dos 3 och deltagare i åldern 16 till 25 år (studie 2) 1 månad efter dos 2 – utan tecken på SARS-CoV-2-infektion – utvärderbar immunogenicitetspopulation

GMT för SARS-CoV-2 (NT50) 1 månad efter vaccinationsserie							
SARS-CoV-2, neutraliseringsanalys - NT50 (titer)[e]							
Ålder	**N[a]**	**GMT[b] (95 % KI[b]) (1 månad efter dos 3)**	**Ålder**	**N[a]**	**GMT[b] (95 % KI[b]) (1 månad efter dos 2)**	**Ålder**	**GMR[c,d] (95 % KI)**
2 till 4 år	143	1 535,2 (1 388,2, 1 697,8)	16 till 25 år	170	1 180,0 (1 066,6, 1 305,4)	2 till 4 år/16 till 25 år	1.30 (1,13, 1,50)
6 till 23 månader	82	1 406,5 (1 211,3, 1 633,1)	16 till 25 år	170	1 180.0 (1 066.6, 1 305.4)	6 till 23 månader /16 till 25 år	1.19 (1,00, 1,42)
Skillnad i andel deltagare med serologiskt svar 1 månad efter vaccinationsserie							
SARS-CoV-2, neutraliseringsanalys - NT50 (titer)[e]							
Ålder	**N[a]**	**n[f] (%) (95 % KI[g]) (1 månad efter dos 3)**	**Ålder**	**N[a]**	**n[f] (%) (95 % KI[g]) (1 månad efter dos 2)**	**Ålder**	**Skillnad i seroresponsfrekvens %[h] (95 % KI[i])[j]**
2 till 4 år	141	141(100.0) (97,4, 100,0)	16 till 25 år	170	168 (98.8) (95,8, 99,9)	2 till 4 år/16 till 25 år	1.2 (1,5, 4,2)
6 till 23 månader	80	80 (100,0) (95,5, 100,0)	16 till 25 år	170	168 (98,8) (95,8, 99,9)	6 till 23 månader /16 till 25 år	1.2 (3,4, 4,2)

Förkortningar: KI = konfidensintervall, GMR = geometrisk medelkvot, GMT = geometrisk medeltiter, LLOQ = lägre kvantifieringsgräns, NAAT = nukleinsyradiagnostik, N-bindning = SARS-CoV-2 nukleoprotein-bindande, NT50 = 50 % neutraliserande titer, SARS-CoV-2 = svår akut luftvägsinfektion coronavirus 2.

Obs! Deltagare som inte hade några serologiska eller virologiska tecken [(blodprovstagning upp till 1 månad efter dos 2 (studie 2) eller 1 månad efter dos 3 (studie 3)] på tidigare SARS-CoV-2-infektion [(dvs. negativt resultat för nukleosid (N)-bindande antikropp [serum] vid dos 1, dos 3 (studie 3) och 1 månad efter dos 2 (studie 2) eller 1 månad efter dos 3 (studie 3), SARS-CoV-2 ej påvisat med NAAT [nasalt pinnprov] vid besök för dos 1, dos 2 och dos 3 (studie 3), och ett negativt NAAT [nasalt pinnprov] vid ett ej inbokat besök inom 7 dagar efter att ha fått dos 3)] och som inte hade covid-19 i anamnesen inkluderades i analysen.

Obs! Serologiskt svar definieras som en ≥ 4-faldig ökning från baseline (före dos 1). Om det uppmätta värdet vid baseline är under LLOQ betraktas ett postvaccinationsanalysresultat ≥4 × LLOQ som ett serologiskt svar.

a. N = antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid den givna tidpunkten för dos/provtagning för GMT och antal deltagare med giltiga och fastställda analysresultat för den specificerade analysen vid både baseline och analysen vid den givna tidpunkten för serologiskt svar.
b. GMT-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga logaritmen av titrarna och motsvarande KI (baserat på t-distributionen). Analysresultat under LLOQ sattes till 0,5 × LLOQ.
c. GMR-värden och 2-sidiga 95 % KI beräknades genom exponentiering av den genomsnittliga skillnaden mellan logaritmerna av titrarna (den yngre åldersgruppen minus 16 till 25 års ålder) och motsvarande KI (baserat på t-distribution).
d. För varje yngre åldersgrupp (2 till 4 år, 6 till 23 månader) uppges immunobridging baserat på GMR om den lägre gränsen för det tvåsidiga 95 % KI för GMR är större än 0,67 och punktestimatet för GMR är ≥ 0,8.

e. NT50 mot SARS-CoV-2 fastställdes med hjälp av analysmetoden SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralization Assay. För analysen används ett fluoroscerande rapportörvirus framställt ur stammen USA_WA1/2020 och virusneutralisering avläses i monolager av Vero-celler. Provets NT50 definieras som den reciproka serumspädningen vid vilken 50 % av viruset neutraliseras.
f. n = antal deltagare med serologiskt svar för den givna analysen vid den givna tidpunkten för dos/provtagning.
g. Exakt 2-sidigt KI baserat på Clopper-Pearson-metoden.
h. Skillnad i andel, uttryckt som procent (yngre åldersgrupp minus 16 till 25 års ålder).
i. 2-sidigt KI, baserat på Miettinen-Nurminen-metoden för skillnaden i förhållanden uttryckt som procent.
j. För varje yngre åldersgrupp (2 till 4 år, 6 till 23 månader) uppges immunobridging baserat serologiskt svar om den lägre gränsen för det tvåsidiga 95 % KI för skillnad i serologiskt svar är mer -10,0 % förtusatt att immunobridging-kriteriet baserat på GMR uppfylldes.

Immunogenicitet av en boosterdos efter primär vaccination med ett annat godkänt covid-19-vaccin
Effekten av en boosterdos av Comirnaty (30 mikrogram) till personer som fullbordat den primära vaccinationen med ett annat godkänt covid-19-vaccin (heterolog boosterdos) har dragits från immunogenicitetsdata från en oberoende, öppen klinisk studie (NCT04889209) i fas 1/2 utförd av National Institutes of Health (NIH) i USA. I denna studie fick vuxna (mellan 19 och 80 års ålder) som hade fullbordat den primära vaccinationen med Moderna 100 mikrogram 2-dosserie (N = 51, medelålder 54 ± 17), Janssen engångsdos (N = 53, medelålder 48 ± 14) eller Comirnaty 30 mikrogram 2-dosserie (N = 50, medelålder 50 ± 18) minst 12 veckor före inkludering och som inte rapporterade någon SARS-CoV-2-infektion i anamnesen en boosterdos av Comirnaty (30 mikrogram). Boosterdosen med Comirnaty inducerade en 36-, 12- och 20-faldig ökning av GMR för neutraliserande titrar efter de primära doserna av Janssen, Moderna respektive Comirnaty.

Heterolog booster med Comirnaty utvärderades också i CoV-BOOST-studien (EudraCT 2021-002175-19), en randomiserad, kontrollerad multicenterstudie i fas 2 av vaccination med en tredje boosterdos mot covid-19, i vilken 107 vuxna deltagare (medianålder 71 år, interkvartilintervall 54 till 77 år) randomiserades minst 70 dagar efter 2 doser av AstraZeneca covid-19 vaccin. Efter den primära vaccinationsserien med AstraZeneca covid-19-vaccin, pseudovirus (vildtyp), ökade GMR-förändringen för den neutraliserande antikroppen NT50 21,6-faldigt med heterolog boosterdos av Comirnaty (n = 95).

Immunogenicitet hos gravida deltagare och spädbarn födda av gravida deltagare – efter två doser Comirnaty
Studie 9 var en multinationell, placebokontrollerad, observatörsblind studie i fas 2/3 som rekryterade gravida deltagare från 18 års ålder till att få 2 doser Comirnaty (n = 173) eller placebo (n = 173). Gravida deltagare fick dos 1 av Comirnaty i graviditetsvecka 24 till 34 och flertalet (90,2 %) fick den andra dosen 19 till 23 dagar efter dos 1.

En beskrivande analys av immunogeniciteten utfördes för gravida deltagare som fick Comirnaty i studie 9 jämfört med en undergrupp av icke gravida deltagare från studie 2 för utvärdering av GMT-kvoten (GMR) för neutraliserande titrar 1 månad efter dos 2. Den utvärderingsbara immunogenicitetspopulation som fick Comirnaty i den gravida deltagargruppen i studie 9 (n = 111) och icke gravida deltagare i studie 2 (n = 114) hade en medianålder på 30 år (intervall 18 till 44 år) och utgjordes till 37,8 % respektive 3,5 % av deltagare med positiv SARS-CoV-2-status.

Bland deltagare utan tidigare tecken på SARS-CoV-2-infektion fram till 1 månad efter dos 2 var observerad GMT-kvot för 50 % neutraliserande titer mot SARS-CoV-2 1 månad efter dos 2 lägre hos gravida deltagare (studie 9) jämfört med icke gravida kvinnliga deltagare (studie 2) (GMT-kvoten [GMR] var 0,67 [95 % KI: 0,50; 0,90]).

Bland deltagare med eller utan tidigare tecken på SARS-CoV-2-infektion fram till 1 månad efter dos 2 var modelljusterad GMT 1 månad efter dos 2 likartad hos gravida deltagare jämfört med icke gravida kvinnliga deltagare (modelljusterad GMT-kvot [GMR] var 0,95 [95 % KI: 0,69; 1,30]). Modelljusterad GMT och GMR beräknades på basis av en regressionsmodell med justering för ålder och neutraliserande titer vid baslinjen.

Immunogenicitet hos immunsupprimerade deltagare (vuxna och barn)
Studie 10 är en öppen studie i fas 2b (n = 124) som rekryterade immunsupprimerade deltagare i åldern 2 till < 18 år som fick immunmodulerande behandling eller som hade genomgått transplantation av solida organ (inom de föregående 3 månaderna) och som stod på immunsupprimerande behandling eller hade genomgått benmärgs- eller stamcellstransplantation minst 6 månader före rekryteringen och på immunsupprimerade deltagare från 18 års ålder som behandlades för icke-småcellig lungcancer (NSCLC) eller kronisk lymfatisk leukemi (KLL), som stod på hemodialys sekundär till kronisk njursjukdom eller fick immunmodulerande behandling för en autoimmun inflammatorisk sjukdom. Deltagarna fick 4 åldersanpassade doser av Comirnaty (3 mikrog, 10 mikrog eller 30 mikrog); de första 2 doserna med 21 dagars mellanrum och den tredje dosen 28 dagar efter den andra dosen, följd av en fjärde dos 3 till 6 månader efter dos 3.

Analys av immunogenicitetsdata 1 månad efter dos 3 (26 deltagare i åldern 2 till < 5 år, 56 deltagare i åldern 5 till < 12 år, 11 deltagare i åldern 12 till < 18 år och 4 deltagare i åldern ≥ 18 år) och 1 månad efter dos 4 (16 deltagare i åldern 2 till < 5 år, 31 deltagare i åldern 5 till < 12 år, 6 deltagare i åldern 12 till < 18 år och 4 deltagare i åldern ≥ 18 år) i den utvärderingsbara immunogenicitetspopulationen utan tecken på tidigare infektion visade ett immunsvar framkallat av vaccinet. GMT observerades vara avsevärt högre 1 månad efter dos 3 och ökade ytterligare till 1 månad efter dos 4 och var fortfarande höga 6 månader efter dos 4 jämfört med nivåerna som observerades före studievaccinationen i alla ålders- och sjukdomsgrupper.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Comirnaty för en eller flera grupper av den pediatriska populationen för förebyggande av covid-19 (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Allmän toxicitet

Råttor som administrerats Comirnaty intramuskulärt (3 hela humandoser en gång i veckan vilket genererade relativt högre nivåer hos råttor på grund av kroppsviktsskillnader) visade på viss förekomst av ödem och erytem vid injektionsstället samt ett ökat antal vita blodkroppar (inklusive basofiler och eosinofiler) överensstämmande med en inflammatorisk respons samt vakuolisering av *porta hepatis*-celler utan tecken på leverskada. Alla effekter var reversibla.

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Varken gentoxicitets- eller karcinogenicitetsstudier utfördes. Vaccinkomponenterna (lipider och mRNA) förväntas inte ha någon genotoxisk potential.

Reproduktionstoxikologiska effekter

Reproduktions- och utvecklingstoxikologiska effekter undersöktes hos råttor i en kombinerad fertilitets- och utvecklingstoxikologisk studie där honråttor gavs Comirnaty intramuskulärt före parning och under gestationsperioden (4 hela humandoser som genererade relativt högre nivåer hos råtta på grund av kroppsviktsskillnader, omfattande tiden före parning dag 21 till gestationsdag 20). SARS-CoV-2-neutraliserande antikroppssvar förekom hos moderdjur från före parning till slutet av studien postnataldag 21 samt hos foster och avkomma. Inga vaccinrelaterade effekter på fertilitet, dräktighet, embryo-fetal utveckling eller utveckling hos avkomma sågs. Inga data finns tillgängliga om huruvida Comirnaty passerar placenta eller utsöndras i bröstmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

((4-hydroxibutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldekanoat) (ALC-0315)
2-[(polyetylenglykol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)
1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfokolin (DSPC)
Kolesterol
Trometamol
Trometamolhydroklorid
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

Hållbarheten och förvaringsförhållandena skiljer sig mellan oöppnade djupfrysta och kylskåpsförvarade injektionsflaskor:

- Djupfrysta injektionsflaskor är märkta med EXP vid -90 °C till -60 °C.
- Kylskåpsförvarade injektionsflaskor är märkta med EXP vid 2 °C till 8 °C.

Kontrollera gällande hållbarhet och förvaringsförhållanden.

Djupfrysta injektionsflaskor
Endos- och flerdosinjektionsflaskor
Vaccinet tas emot i djupfryst tillstånd vid -90 °C till -60 °C.
Fryst vaccin kan förvaras vid antingen -90 °C till -60 °C eller 2 °C till 8 °C efter mottagande.

18 månader vid förvaring vid -90 °C till -60 °C.
De upptinade (tidigare djupfrysta) injektionsflaskorna kan förvaras vid 2 °C till 8 °C i upp till 10 veckor inom hållbarhetsperioden på 18 månader.

Upptiningsmetod

- *Endosinjektionsflaskor*
  Vid förvaring djupfryst vid -90 °C till -60 °C kan förpackningar med 10 endosinjektionsflaskor tinas upp vid antingen 2 °C till 8 °C i 2 timmar eller så kan enstaka injektionsflaskor tinas upp i rumstemperatur (upp till 30 °C) i 30 minuter.

- *Flerdosinjektionsflaskor*
  Vid förvaring djupfryst vid -90 °C till -60 °C kan förpackningar med 10 flerdosinjektionsflaskor tinas upp vid antingen 2 °C till 8 °C i 6 timmar eller så kan enstaka injektionsflaskor tinas upp i rumstemperatur (upp till 30 °C) i 30 minuter.

Upptinade (tidigare djupfrysta) injektionsflaskor
10 veckors förvaring och transport vid 2 °C till 8 °C inom hållbarhetsperioden på 18 månader.
- När vaccinet flyttas till förvaring i kylskåp (2 °C till 8 °C) måste det uppdaterade utgångsdatumet skrivas ner på ytterförpackningen och vaccinet ska användas eller kasseras före det uppdaterade utgångsdatumet. Det ursprungliga utgångsdatumet ska kryssas över.
- Om vaccinet tas emot vid 2 °C till 8 °C ska det förvaras vid 2 °C till 8 °C. Utgångsdatumet på ytterförpackningen ska ha uppdaterats för att återspegla utgångsdatumet för förvaring i kylskåp och det ursprungliga utgångsdatumet ska ha kryssats över.

Före användning kan den oöppnade injektionsflaskan förvaras i upp till 12 timmar vid temperaturer 8 °C till 30 °C.

Upptinade injektionsflaskor kan hanteras i rumsbelysning.

Efter upptining får vaccinet inte frysas in på nytt.

Hantering av temperaturavvikelser för tidigare djupfrysta injektionsflaskor under förvaring i kylskåp
- Stabilitetsdata tyder på att innehållet i den oöppnade injektionsflaskan är stabilt i upp till 10 veckor vid förvaring mellan –2 °C och 2 °C, inom hållbarhetsperioden på 10 veckor vid 2 °C till 8 °C
- Stabilitetsdata tyder på att innehållet i injektionsflaskan kan förvaras i upp till 24 timmar vid temperaturer 8 °C till 30 °C, inklusive upp till 12 timmar efter första punktion.

Denna information är avsedd som vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal endast i händelse av temperaturavvikelser.

Endast kylskåpsförvarade injektionsflaskor
Flerdosinjektionsflaskor
Vaccinet tas emot och förvaras vid 2 °C till 8 °C (endast kylskåpskallt).
12 månader vid förvaring vid 2 °C till 8 °C.

Öppnade injektionsflaskor

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning, har visats för 12 timmar vid 2 °C till 30 °C, vilket inkluderar upp till 6 timmars transporttid. Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart, såvida inte öppningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om användning inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förhållanden efter öppnande.

Förfyllda glassprutor

Vaccinet tas emot och förvaras vid 2 °C till 8 °C (endast kylskåpskallt).
12 månader vid förvaring vid 2 °C till 8 °C.

Före användning kan förfyllda sprutor förvaras i upp till 12 timmar vid temperaturer 8 °C till 30 °C och de kan hanteras i rumsbelysning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Djupfrysta injektionsflaskor

Förvara djupfrysta endosinjektionsflaskor och djupfrysta flerdosinjektionsflaskor i djupfryst tillstånd vid -90 °C till -60 °C.

Endast kylskåpsförvarade injektionsflaskor och förfyllda glassprutor

Förvara endast kylskåpsförvarade injektionsflaskor och förfyllda glassprutor vid 2 °C till 8 °C. FÅR EJ FRYSAS.

Injektionsflaskor och förfyllda sprutor

Förvara vaccinet i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Under förvaring, minimera exponering för rumsbelysning och undvik exponering för direkt solljus och ultraviolett ljus.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining och första öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabell 19. Comirnaty LP.8.1, förpackningstyp och innehåll

Produktens utformning	**Innehåll**	**Behållare**	**Dos(er) per behållare (se avsnitt 4.2 och 6.6)**	**Förpackningsstorlekar**
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion	Levereras i en 2 ml genomskinlig injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (syntetiskt bromobutylgummi) och ett grått snäpplock med en aluminiumförsegling.	Flerdosinjektionsflaska (2,25 ml) injektionsflaska (grått lock)	6 doser à 0,3 ml	10 injektionsflaskor
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion i förfylld spruta	Levereras i en förfylld endosspruta med kolvpropp (syntetiskt bromobutylgummi) och sprutskydd (syntetiskt bromobutylgummi) utan nål.	Spruta av typ I-glas	1 dos à 0,3 ml	1 förfylld spruta eller 10 förfyllda sprutor
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion	Levereras i en 2 ml genomskinlig injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (syntetiskt bromobutylgummi) och ett blått snäpplock med en aluminiumförsegling.	Endosinjektionsflaska (blått lock)	1 dos à 0,3 ml	10 injektionsflaskor
		Flerdosinjektionsflaska (2,25 ml) (blått lock)	6 doser à 0,3 ml	10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanteringsanvisningar innan användning

Comirnaty LP.8.1 ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik för att säkerställa att färdigberedd dispersion är steril.

Anvisningar för endos- och flerdosinjektionsflaskor

- **Verifiera** att injektionsflaskan har antingen:
  - ett **grått plastlock** och att **produktnamnet är Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion** (vuxna och ungdomar från 12 års ålder) eller
  - ett **blått plastlock** och att **produktnamnet är Comirnaty LP.8.1 10 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion** (barn från 6 månader till 11 år).
- Om injektionsflaskan har ett annat produktnamn på etiketten hänvisas till produktresumén till det vaccinet.

Djupfrysta injektionsflaskor
- Om injektionsflaskan har förvarats fryst måste den tinas upp före användning. Frysta injektionsflaskor ska flyttas till kylskåp (2 °C till 8 °C) för upptining. Säkerställ att injektionsflaskorna har tinat helt före användning.
  - Endosinjektionsflaskor: Det kan ta 2 timmar för en förpackning med 10 endosinjektionsflaskor att tina.
  - Flerdosinjektionsflaskor: Det kan ta 6 timmar för en förpackning med 10 flerdosinjektionsflaskor att tina.
- När injektionsflaskor flyttas till förvaring i kylskåp vid 2 °C till 8 °C ska utgångsdatumet på kartongen uppdateras.
- Oöppnade injektionsflaskor kan **förvaras i upp till 10 veckor vid 2 °C till 8 °C**; utan att passera det tryckta utgångsdatumet (EXP).
- Som alternativ kan enstaka frysta injektionsflaskor tinas upp i 30 minuter vid temperaturer upp till 30 °C.
- Före användning kan oöppnad injektionsflaska förvaras i upp till 12 timmar vid temperaturer upp till 30 °C. Upptinade injektionsflaskor kan hanteras i rumsbelysning.

Endast kylskåpsförvarade injektionsflaskor
- Oöppnade injektionsflaskor förvaras vid 2 °C till 8 °C; utan att passera det tryckta utgångsdatumet (EXP).
- Före användning kan oöppnad injektionsflaska förvaras i upp till 12 timmar vid temperaturer upp till 30 °C och hanteras i rumsbelysning.

Beredning av 0,3 ml-doser
- Blanda genom att vända varsamt på injektionsflaskan 10 gånger. Får ej skakas.
- Före blandning kan dispersionen innehålla vita till benvita ogenomskinliga amorfa partiklar.
- Efter blandning ska vaccinet vara en:
  - **Grått lock:** vit till benvit dispersion utan synliga partiklar
  - **Blått lock:** klar till lätt opaliserande dispersion utan synliga partiklar.
- Använd inte vaccinet om det innehåller partiklar eller är missfärgat.
- Kontrollera om injektionsflaskan är en endos- eller flerdosinjektionsflaska och följ gällande hanteringsanvisningar nedan:
  - Endosinjektionsflaskor
    - Dra upp en 0,3 ml engångsdos vaccin.
    - Kassera injektionsflaskan och kvarvarande volym.
  - Flerdosinjektionsflaskor
    - Flerdosinjektionsflaskor innehåller 6 doser à 0,3 ml vardera.
    - Använd aseptisk teknik för att rengöra injektionsflaskans propp med en antiseptisk servett för engångsbruk.

- Dra upp 0,3 ml Comirnaty LP.8.1.
- **Sprutor och/eller nålar med låg dödvolym** ska användas för att kunna extrahera 6 doser från en och samma injektionsflaska. Spruta–nålkombinationen ska ha en dödvolym på högst 35 mikroliter. Om standardnålar och -sprutor används räcker volymen eventuellt inte för att extrahera en sjätte dos ur en och samma injektionsflaska.
- Varje dos måste innehålla 0,3 ml vaccin.
- Om kvarvarande mängd vaccin i injektionsflaskan inte räcker till en full dos på 0,3 ml, kassera injektionsflaskan och kvarvarande volym.
- Anteckna tillämpligt datum och tillämplig tidpunkt på flerdosinjektionsflaskan. Kassera allt oanvänt vaccin inom 12 timmar efter första punktion.

Anvisningar för förfyllda glassprutor

- Före användning kan förfyllda sprutor förvaras i upp till 12 timmar mellan 8 °C och 30 °C och de kan hanteras i rumsbelysning.
- Ta av sprutskyddet genom att långsamt vrida skyddet moturs. Skaka inte. Fäst en injektionsnål som är lämplig för intramuskulär injektion och administrera hela volymen.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tabell 20. Comirnaty LP.8.1, nummer på godkännande för försäljning

Produktens utförande	**Behållare**	**Nummer på godkännande för försäljning**
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion	Flerdosinjektionsflaskor (djupfrysta)	EU/1/20/1528/045
	Flerdosinjektionsflaskor (endast kylskåpsförvarade)	EU/1/20/1528/046
Comirnaty LP.8.1 30 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion i förfylld spruta	1 förfylld glasspruta	EU/1/20/1528/051
	10 förfyllda glassprutor	EU/1/20/1528/047
Comirnaty LP.8.1 10 mikrogram/dos injektionsvätska, dispersion	Endosinjektionsflaskor	EU/1/20/1528/048
	Flerdosinjektionsflaskor	EU/1/20/1528/049

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 december 2020
Datum för den senaste förnyelsen: 10 oktober 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09/2026

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.