

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon
Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis
Comirnaty XFG 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon
COVID-19 mRNA vaktsiin

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Enne kasutamist mitte lahjendada.

Tabel 1. Comirnaty XFG kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Ravim	Konteiner	Annuseid konteineris (vt lõigud 4.2 ja 6.6)	Sisaldus annuses
Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (halli plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	Üks annus (0,3 ml) sisaldab 30 mikrogrammi mRNA-d kodeerivat XFG, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).
Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis	Süstel	Üks 0,3 ml annus	
Comirnaty XFG 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Üheannuseline viaal (sinise plastkattega)	Üks 0,3 ml annus	Üks annus (0,3 ml) sisaldab 10 mikrogrammi mRNA-d kodeerivat XFG, COVID-19 mRNA vaktsiini (modifitseeritud nukleosiidiga, lipiidsetes nanoosakestes).
	Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (sinise plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	

mRNA-d kodeeriv XFG on üheaahelaline 5'-cap struktuuriga informatsiooni-RNA (*messenger RNA*, mRNA), toodetud *in vitro* rakuvaba transkriptsiooni teel vastavat SARS-CoV-2 (Omicron XFG) viiruse ogavalku (S-alku) kodeerivalt matriits-DNA-lt.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersioon.

Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon on valge kuni valkjask dispersioon (pH 6,9...7,9).

Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon on selge kuni kergelt pärleandav dispersioon (pH 6,9...7,9).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Comirnaty XFG süstedispersioon on näidustatud 6-kuu vanuste ja vanemate isikute aktiivseks immuniseerimiseks, et ennetada SARS-CoV-2 poolt põhjustatud COVID-19 (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Vaktsiini kasutamine peab toimuma kooskõlas ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

12-aastased ja vanemad isikud

Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon manustatakse ühekordse 0,3 ml intramuskulaarse süstena 12-aastastele ja vanematele isikutele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty XFG manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased)

Comirnaty XFG 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon manustatakse ühe 0,3 ml intramuskulaarse süstena 5...11-aastastele lastele, olenemata sellest, kas vaktsineeritavat on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud või mitte (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty XFG manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat, keda ei ole COVID-19 vastu vaktsineeritud

Comirnaty XFG 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon manustatakse pärast lahjendamist 2 intramuskulaarse süstena (esmane vaktsineerimisskeem). Teine annus on soovitatav manustada 8 nädalat pärast esimest annust (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Kui laps saab esmase vaktsineerimisskeemi erinevate annuste vahel 5-aastaseks, tuleb esmane vaktsineerimisskeem lõpetada sama 10-mikrogrammise annusega.

Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat, kes on läbinud esmase vaktsineerimisskeemi COVID-19 vaktsiiniga

Comirnaty XFG 10 mikrogrammi /annuses süstedispersioon manustatakse ühe intramuskulaarse süstena.

Isikutele, keda on eelnevalt COVID-19 vastu vaktsineeritud, tuleb Comirnaty XFG manustada vähemalt 3 kuud pärast COVID-19 vaktsiini viimase annuse saamist.

Imikud ja lapsed vanuses 6 kuud kuni 4 aastat, kes on saanud 1 või 2 3-mikrogrammist annust 3-annuselise esmasest vaktsineerimisskeemist

Täiendavaid Comirnaty XFG 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni annuseid võib manustada 3-annuselise esmase vaktsineerimisskeemi lõpuleviimiseks. Teise annuse võib manustada 3 nädalat pärast esimest annust ning seejärel kolmanda annuse vähemalt 8 nädalat pärast teist annust (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Raske immuunpuudulikkusega isikud

Isikutele, kellel on raske immuunpuudulikkus, võib manustada täiendavaid annuseid riiklike juhendite kohaselt (vt lõik 4.4).

Asendatavus

Comirnaty XFG 10 mikrogrammi/annuses esmane vaktsineerimisskeem võib hõlmata mis tahes eelmist või praegust Comirnaty vaktsiini, kuid see ei tohi ületada esmaseks vaktsineerimisskeemiks vajalike annuste koguarvu. Esmane vaktsineerimisskeem tuleb manustada ainult üks kord.

Comirnaty asendatavus teiste tootjate COVID-19 vaktsiinidega ei ole tõestatud.

Lapsed

Vaktsiini ohutus ja efektiivsus imikutel vanuses < 6 kuud ei ole veel tõestatud.

Eakad

Eakatel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Comirnaty XFG süstedispersiooni tuleb manustada intramuskulaarselt (vt lõik 6.6). Enne kasutamist mitte lahjendada.

Eelistatud süstekoht on õlavarre deltalihas.

Vaktsiini ei tohi süstida intravaskulaarselt, subkutaanselt ega intradermaalselt.

Vaktsiini ei tohi segada samas süstlas mitte ühegi teise vaktsiini ega ravimpreparaadiga.

Ettevaatusabinõud enne vaktsiini manustamist vt lõik 4.4.

Vaktsiini ülessulamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

Üheannuselised viaalid

Comirnaty XFG üheannuselised viaalid sisaldavad ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.

- Tõmmake välja üks 0,3 ml annus Comirnaty XFG;
- hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

Mitmeannuselised viaalid

Comirnaty XFG mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml vaktsiiniannust. 6 annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini. Järgmised nõuded kohalduvad olenemata süstla ja nõela tüübist:

- üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml;
- kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada;
- annuse saamiseks ei tohi kokku koguda vaktsiini jääke erinevatest viaalidest.

Süstlid

- Üks Comirnaty XFG üheannuseline süstel sisaldab ühte 0,3 ml vaktsiiniannust.
- Kinnitage süstlile intramuskulaarseks süsteks sobiv nõel ja manustage kogu süstli sisu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

Ülitundlikkus ja anafülaksia

Teatatud on anafülaksia juhtudest. Vaktsiini manustamise järgselt tekkida võiva anafülaktilise reaktsiooni korral peab olema kiiresti kättesaadav asjakohane meditsiiniline abi ja järelevalve.

Vaktsineeritud tuleb pärast vaktsiini manustamist vähemalt 15 minutit hoolikalt jälgida. Neile, kellel tekkis pärast Comirnaty eelneva annuse manustamist anafülaksia, et tohi järgmist annust manustada.

Müokardiit ja perikardiit

Comirnaty'ga vaktsineerimise järel esineb müokardiidi ja perikardiidi suurenenud risk. Need seisundid võivad tekkida juba mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja on esinenud peamiselt 14 päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Neid on täheldatud sagedamini pärast teist vaktsineerimist ja sagedamini noorematel meestel (vt lõik 4.8). Olemasolevad andmed näitavad, et enamik juhte paraneb. Mõnedel juhtudel oli vajalik intensiivravi ning on esinenud surmaga lõppenud juhte.

Tervishoiutöötajad peavad olema valvsad müokardiidi ja perikardiidi nähtude ja sümptomite suhtes. Vaktsineeritavatele (sh lapsevanematele ja hooldajatele) tuleb selgitada, et nad pöörduksid otsekohe arsti poole, kui neil tekivad pärast vaktsineerimist müokardiidile või perikardiidile viitavad sümptomid, näiteks (äge ja püsiv) rindkerevalu, raskendatud hingamine või südamepekslemine.

Tervishoiutöötajad peavad selle seisundi diagnoosimisel ja ravimisel järgima ravijuhendit ja/või konsulteerima spetsialistidega.

Ärevusega seotud reaktsioonid

Seoses vaktsineerimisprotseduuriga võivad tekkida ärevusega seotud reaktsioonid, sh vasovagaalsed reaktsioonid (sünkoop), hüperventilatsioon või stressiga seotud reaktsioonid (nt pearinglus, palpitatsioonid, südame löögisageduse kiirenemine, vererõhu muutused, paresteesia, hüpoteesia ja higistamine). Stressiga seotud reaktsioonid on ajutised ja isemööduvad. Inimestel soovitatakse pöörduda

vaktsineeri ja poole ning paluda neil sümptomeid hinnata. Minestamise tagajärjel tekkida võivate vigastuste vältimiseks tuleb kindlasti tarvitusele võtta ettevaatusabinõud.

Kaasuvad haigused

Palavikuga kulgeva ägeda haigusega või ägeda infektsiooniga isikutele tuleb vaktsineerimine edasi lükata. Kerge infektsiooni ja/või madala palaviku korral ei pea vaktsineerimisega ootama.

Trombotsütopeenia ja hüübimishäired

Nagu teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb vaktsiini manustada ettevaatusega isikutele, kes saavad ravi antikoagulantidega või kellel on trombotsütopeenia või mis tahes hüübimishäire (nt hemofiilia), kuna neil isikutele võib pärast intramuskulaarset manustamist tekkida veritsus või verevalumid.

Immuunpuudulikkusega isikud

Ohutust ja immunogeensust on hinnatud piiratud arvul immuunpuudulikkusega isikutele, sh immunosuppressantidega ravi saavatel isikutele (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Immuunpuudulikkusega isikutele võib Comirnaty XFG olla vähem efektiivne.

Kaitse kestus

Vaktsiini pakutava kaitse kestus ei ole teada, kuna seda alles piiritletakse käimasolevate kliiniliste uuringutega.

Vaktsiini efektiivsuse piirangud

Nagu kõikide vaktsiinide puhul, ei pruugi ka Comirnaty XFG olla efektiivne kõigil vaktsineeritutel. Täieliku kaitse tekkimiseks pärast vaktsineerimist võib kuluda kuni 7 päeva.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni võib manustada samaaegselt hooajalise gripivaktsiiniga.

18-aastastele ja vanematele isikutele võib Comirnaty XFG manustada samaaegselt pneumokokkide vastase konjugaatvaktsiiniga.

18-aastastele ja vanematele isikutele võib Comirnaty XFG manustada samaaegselt adjuvandita, rekombinantse valgu põhise respiratoor-süntsütiaalse viirusnakkuse (RSV) vastase vaktsiiniga.

65-aastastele ja vanematele isikutele võib Comirnaty XFG manustada samaaegselt adjuvandita, rekombinantse valgu põhise respiratoor-süntsütiaalse viirusnakkuse (RSV) vastase vaktsiini ja suures annuses gripivaktsiiniga.

Erinevad süstitavad vaktsiinid tuleb manustada erinevatesse süstekohtadesse.

Comirnaty XFG 10 mikrogrammi/annuses süstedispersiooni manustamist koos teiste vaktsiinidega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Comirnaty XFG kasutamise kohta raseduse ajal andmed veel puuduvad.

Samas, Comirnaty kasutamise kohta rasedatel osalejatel on kliiniliste uuringute andmeid piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Suur hulk vaatlusandmeid rasedate kohta, keda vaksineeriti algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga raseduse teisel ja kolmandal trimestril, ei ole näidanud ebasoodsa lõpptulemusega raseduste sagenemist. Ehkki andmed raseduse lõpptulemuste kohta pärast vaksineerimist esimesel trimestril on hetkel piiratud, ei ole täheldatud raseduse katkemise riski suurenemist. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüofetaalsele arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Teiste vaktsiinivariantide kohta saadaolevate andmete põhjal võib Comirnaty XFG kasutada raseduse ajal.

Imetamine

Comirnaty XFG kasutamise kohta imetamise ajal andmed veel puuduvad.

Samas, kuna vaktsiini süsteemne toime imetaval naisel on ebaoluline, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Pärast algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiiniga vaksineerimist rinnaga toitvate naiste vaatlusandmed ei ole näidanud kõrvaltoimete riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele/imikutele. Comirnaty XFG võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Comirnaty XFG ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Samas võivad mõned lõigus 4.8 mainitud kõrvaltoimed ajutiselt mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Comirnaty XFG ohutusandmed on tuletatud eelnevate Comirnaty vaktsiinide ohutusandmetest.

Algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiin

Imikud vanuses 6...23 kuud – pärast 3-mikrogrammiste annustega esmase vaksineerimisskeemi 3 annust
Uuringu 3 (II/III faas) analüüsi andmeil olid 2176 imikut (1458 algselt heakskiidetud Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 718 platseeborühmas) 6...23 kuu vanused.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 6...23 kuu vanustel imikutel, kes said esmase vaksineerimisskeemi mis tahes annusega, olid ärrituvus (> 60%), uimasus (> 40%), söögiisu vähenemine (> 30%), süstekoha tundlikkus (> 20%), süstekoha punetus ja palavik (> 10%).

Lapsed vanuses 2...4 aastat – pärast 3-mikrogrammiste annustega esmase vaksineerimisskeemi 3 annust
Uuringu 3 (II/III faas) analüüsi andmeil olid 3541 last (2368 Comirnaty 3 mikrogrammi rühmas ja 1173 platseeborühmas) 2...4-aastased.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 2...4-aastastel lastel, kes said esmase vaksineerimisskeemi mis tahes annusega, olid valu süstekohas ja väsimus (> 40%) ning süstekoha punetus ja palavik (> 10%).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust

Uuringus 3 manustati kokku 3109 lapsele vanuses 5...11 aastat vähemalt üks annus algselt heakskiidetud Comirnaty 10 µg vaktsiini ja kokku 1538 lapsele vanuses 5...11 aastat manustati platseebot. Uuringu 3 II/III faasi analüüsimise ajaks andmete kogumise lõppkuupäevaga 20. mai 2022 oli 2206 (1481 Comirnaty 10 µg rühmas ja 725 platseeborühmas) last jälgitud platseebokontrolliga, pimendatud jälgimisperioodil ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist. Uuringu 3 ohutushindamine on käimas.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 5...11 aastastel osalejatel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedamad kõrvaltoimed 5...11-aastastel lastel, kes said kaks annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 50\%$), peavalu ($> 30\%$), punetus ja turse süstekohas ($\geq 20\%$), müalgia, külmavärinad ja diarröa ($> 10\%$).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust

Uuringu 3 alarühmas said kokku 2408 last vanuses 5...11 aastat Comirnaty 10 µg tõhustusannuse vähemalt 5 kuud (vahemik 5,3...19,4 kuud) pärast esmase vaktsineerimisskeemi lõpetamist. Uuringu 3 II/III faasi alarühma analüüs põhineb kuni 28. veebruarini 2023 kogutud andmetel (jälgimisaja mediaan 6,4 kuud).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane esmase vaktsineerimisskeemi järgselt täheldatuga. Pärast tõhustusannust olid kõige sagedamad kõrvaltoimed lastel vanuses 5...11 aastat valu süstekohas ($> 60\%$), väsimus ($> 30\%$), peavalu ($> 20\%$), müalgia, külmavärinad, punetus ja turse süstekohas ($> 10\%$).

Noorukid vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 pikaajalise ohutuskontrolli analüüsis osales 2260 noorukit (1131 Comirnaty rühmas ja 1129 platseebo rühmas) vanuses 12...15 aastat. Neist 1559 noorukit (786 Comirnaty rühmas ja 773 platseebo rühmas) on jälgitud ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist.

Comirnaty üldine ohutusprofiil 12...15-aastastel noorukitel sarnanes ≥ 16 -aastaste osalejate omaga. Kõige sagedamad kõrvaltoimed 12...15-aastastel noorukitel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 90\%$), väsimus ja peavalu ($> 70\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 40\%$), artralgia ja pürektsia ($> 20\%$).

Osalejad vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringus 2 manustati kokku 22 026 osalejale vanuses ≥ 16 aastat vähemalt 1 annus algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiini ja kokku 22 021 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati platseebot (sh noorukid vanuses 16...17 aastat, kellest 138-le manustati vaktsiini ja 145-le platseebot). Kokku 20 519 osalejale vanuses ≥ 16 aastat manustati 2 annust Comirnaty't.

Uuringu 2 andmete analüüsimise ajaks (platseebokontrolliga pimendatud jälgimisperioodi (kuni osalejate pimemenetluse lõpetamise kuupäevadeni) andmete kogumise lõppkuupäev oli 13. märts 2021) oli ≥ 4 kuud pärast teise annuse manustamist kokku jälgitud 25 651 (58,2%) osalejat (13 031 Comirnaty rühmas ja 12 620 platseeborühmas) vanuses ≥ 16 aastat. Hinnati kokku 15 111 (7704 Comirnaty rühmas ja 7407 platseeborühmas) 16...55-aastast osalejat ja kokku 10 540 (5327 Comirnaty rühmas ja 5213 platseeborühmas) ≥ 56 -aastast osalejat.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kes said 2 annust, olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 50\%$), müalgia ($> 40\%$), külmavärinad ($> 30\%$), artralgia ($> 20\%$) ning pürektsia ja turse süstekohas ($> 10\%$); kõrvaltoimed olid üldjuhul kerge või mõõduka intensiivsusega ja taandusid mõne päeva jooksul pärast vaktsineerimist. Kõrgema vanuse korral vähenes veidi kõrvaltoimete esinemissagedus.

Viiesaja neljakümne viie ≥ 16 -aastase, Comirnaty't saava, uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvse osaleja ohutusprofiil sarnanes üldpopulatsiooni omaga.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast tõhustusannust

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (306 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 6 kuud (vahemikus 4,8...8,0 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 8,3 kuud (vahemikus 1,1...8,5 kuud) ja 301 osalejat jälgiti ≥ 6 kuud pärast tõhustusannuse saamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (22. november 2021).

Tõhustusannuse üldine ohutusprofiil oli sarnane 2 annuse manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedamad kõrvaltoimed 18...55-aastastel osalejatel olid valu süstekohas ($> 80\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ($> 30\%$), külmavärinad ja artralgia ($> 20\%$).

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringus 4 manustati uuringust 2 värvatud ≥ 16 -aastastele osalejatele vähemalt 6 kuud pärast Comirnaty teist annust Comirnaty tõhustusannus (5081 osalejat) või platseebo (5 044 osalejat). Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 2,8 kuud (vahemikus 0,3...7,5 kuud) pärast tõhustusannuse manustamist pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli perioodil kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (8. veebruar 2022). Neist 1281 osalejat (895 Comirnaty rühmas ja 386 platseeborühmas) jälgiti ≥ 4 kuud pärast Comirnaty tõhustusannuse saamist. Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Uuringu 2 II/III faasi alarühmas osalejatele (825 noorukit vanuses 12...15 aastat, kes olid saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi) manustati ligikaudu 11,2 kuud (vahemikus 6,3...20,1 kuud) pärast 2. annuse saamist Comirnaty tõhustusannus. Üldiselt oli tõhustusannuse saanud osalejate järelkontrolli mediaanne kestus 9,5 kuud (vahemikus 1,5...10,7 kuud) kuni andmete kogumise lõppkuupäevani (3. november 2022). Comirnaty uusi kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Osalejad vanuses ≥ 12 aastat – pärast järgmisi tõhustusannuseid

Comirnaty tõhustusannuse ohutus 12-aastastel ja vanematel osalejatel on tuletatud 18-aastastel ja vanematel osalejatel tehtud Comirnaty tõhustusannuse uuringute ohutusandmetest.

Eelnevalt 3 Comirnaty annust saanud 325 täiskasvanust (vanuses $18 \leq 55$ aastat) koosnevale alarühmale manustati Comirnaty tõhustusannus (neljas annus) 90...180 päeva pärast 3. annuse saamist. Tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 11. märtsil 2022 oli 1,4 kuud. Neil osalejatel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed valu süstekohas ($> 70\%$), väsimus ($> 60\%$), peavalu ($> 40\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 20\%$) ning artralgia ($> 10\%$).

Uuringu 4 (III faas) alarühmas said 305 üle 55-aastast täiskasvanut, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5...12 kuud pärast 3. annuse saamist tõhustusannuse (neljanda annuse). Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 16. mail 2022 oli vähemalt 1,7 kuud. Comirnaty tõhustusannuse (neljanda annuse) üldine ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty tõhustusannuse (kolmanda annuse) manustamise järgselt täheldatuga. Kõige sagedamad > 55 -aastastel osalejatel täheldatud kõrvaltoimed olid valu süstekohas ($> 60\%$), väsimus ($> 40\%$), peavalu ($> 20\%$), müalgia ja külmavärinad ($> 10\%$).

Tõhustusannus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga
Viies sõltumatus uuringus Comirnaty tõhustusannuse kasutamise kohta isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), uusi ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Imikud vanuses 6...23 kuud – pärast 2 annust

Uuringu 6 kahes rühmas (II/III faas, 1. ja 2. rühm) said 604 imikut vanuses 6...23 kuud, kes ei olnud varem COVID-19 vaktsiini saanud, kaks annust Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Osalejate jälgimise mediaanaeg oli 8,5 kuud.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 6...< 23 kuu vanustel imikutel olid söögiisu vähenemine, uimasus ja ärrituvus (> 20%) ja süstekoha tundlikkus (> 10%).

Imikud vanuses 6...23 kuud – pärast vähemalt 3 annust

Uuringu 6 kolmes rühmas (I faas) said 95 imikut vanuses 6...23 kuud vähemalt ühe 3-mikrogrammise (n = 33), 6-mikrogrammise (n = 29) või 10-mikrogrammise (n = 33) annuse Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5, mis manustati 0-, 3. ja 11. nädalal. Osalejate jälgimise mediaanaeg pärast kolmanda annuse manustamist oli 13 kuud.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed imikutel, kes olid saanud 10-mikrogrammise annustega esmase vaktsineerimisskeemi kolm annust, olid ärrituvus (> 60%), uimasus (> 50%), süstekoha tundlikkus ja söögiisu vähenemine (> 30%), punetus (> 20%) ja turse (> 10%).

Lapsed vanuses 2...4 aastat – pärast üksikannust

Uuringu 6 kahes rühmas (II/III faas, 4. ja 5. rühm) said 688 last vanuses 2...4 aastat, kes ei olnud varem COVID-19 vaktsiini saanud, Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg üksikannuse. Osalejate jälgimise mediaanaeg oli 6,3 kuud.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed 2...4-aastastel lastel olid valu süstekohas ja väsimus (> 20%) ning peavalu (> 10%).

Lapsed vanuses 5...11 aastat – pärast üksikannust

Uuringu 6 alarühmas (alauuring E, II/III faas) said kokku 310 last vanuses 5...11 aastat, kes ei olnud varem COVID-19 vaktsiini saanud, ühe annuse Comirnaty Omicron XBB.1.5. Osalejate jälgimise mediaanaeg oli 6,4 kuud.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid valu süstekohas (> 40%) ning väsimus, peavalu ja lihasevalu (> 10%).

Lapsed vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 6 (III faas) alarühmas said 113 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 2,6...8,5 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 mikrogrammi) tõhustusannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli 6,3 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedamad kõrvaltoimed osalejatel vanuses 5...11 aastat olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 40%), peavalu (> 20%) ja müalgia (> 10%).

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannust (neljandat annust)

Uuringu 5 (II/III faas) alarühmas said 107 osalejat vanuses 12...17 aastat, 313 osalejat vanuses 18...55 aastat ja 306 osalejat vanuses 56 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud 3 Comirnaty annust, 5,4...16,9 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 mikrogrammi) tõhustusannuse (neljanda annuse). Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli vähemalt 1,5 kuud.

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) ohutusprofiil oli sarnane sellele, mida täheldati pärast 3 annust. Kõige sagedamad kõrvaltoimed 12-aastastel ja vanematel osalejatel olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 50%), peavalu (> 40%), müalgia (> 20%), külmavärinad (> 10%) ja artralgia (> 10%).

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Omicron XBB.1.5 tõhustusannust (neljas annus või rohkem)

Uuringu 13 (II/III faas) alarühmas said 412 osalejat vanuses 12 aastat ja vanemad, kes olid eelnevalt saanud vähemalt 3 annust müügiluba omavat mRNA COVID-19 vaktsiini, 2,0...24,1 kuud pärast 3. annuse saamist Comirnaty Omicron XBB.1.5 tõhustusannuse (neljanda annuse või rohkem). Comirnaty XBB.1.5 tõhustusannuse (neljanda annuse või rohkem) saanud osalejate jälgimise mediaanaeg oli 6,3 kuud.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 tõhustusannuse ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty üldisele ohutusprofiilile.

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Omicron XBB.1.5 üksikannust

Uuringu 13 (II/III faas) alarühmas said 311 osalejat vanuses 12 aastat ja vanemad, keda peeti uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes positiivseks ja kes ei olnud varem COVID-19 vaktsiini saanud, ühe annuse Comirnaty Omicron XBB.1.5. Osalejate jälgimise mediaanaeg oli 6,4 kuud.

Comirnaty Omicron XBB.1.5 tõhustusannuse ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty üldisele ohutusprofiilile. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid valu süstekohas (> 50%), väsimus (> 30%), peavalu (> 20%), müalgia, diarröa, artralgia, külmavärinad ja turse süstekohas (> 10%).

12-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Omicron JN.1 üksikannust

Uuringu 13 (II/III faas) alarühmas said 216 osalejat vanuses 12 aastat ja vanemad ühe annuse Comirnaty Omicron JN.1 ja jälgimise mediaanaeg oli 6,3 kuud.

Comirnaty Omicron JN.1 tõhustusannuse ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty üldisele ohutusprofiilile. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid valu süstekohas (> 60%), väsimus (> 30%), peavalu (> 20%), müalgia, külmavärinad ja turse süstekohas (> 10%).

18-aastased ja vanemad osalejad – pärast Comirnaty Omicron KP.2 üksikannust

Uuringu 13 (II/III faas) alarühmas said 102 osalejat vanuses 18 aastat ja vanemad ühe annuse Comirnaty Omicron KP.2 ja jälgimise mediaanaeg oli 6,3 kuud.

Comirnaty Omicron KP.2 tõhustusannuse ohutusprofiil oli sarnane Comirnaty üldisele ohutusprofiilile. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid valu süstekohas (> 50%), väsimus (> 40%), peavalu ja müalgia (> 20%).

Comirnaty kliinilistes uuringutes ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 6 -kuustel isikutel täheldatud kõrvaltoimete tabel

Kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed on loetletud allpool, vastavalt järgmistele esinemissageduse kategooriatele: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Comirnaty kliiniliste uuringute ja Comirnaty turuletulekujärgsete kogemuste käigus ≥ 6 kuu vanustel isikutel esinenud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Lümfadenopaatia ^a
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkusreaktsioonid (nt lööve ^b , sügelus, urtikaaria ^c , angioödeem ^c)
	Teadmata	Anafülaksia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Söögiisu vähenemine ^d
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Ärrituvus ^e
	Aeg-ajalt	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, uimasus ^e
	Aeg-ajalt	Pearinglus ^g , letargia
	Harv	Äge perifeerne näonärvihälvatus ^f
	Teadmata	Paresteesia ^g , hüpesteesia ^g
Südame häired	Väga harv	Müokardiit ^g , perikardiit ^g
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus ^g
	Sage	Iiveldus, oksendamine ^{g, m}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Hüperhidroos, öine higistamine
	Teadmata	Multiformne erüteem ^g
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, müalgia
	Aeg-ajalt	Valu jäsemetes ^h
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Teadmata	Vererohke menstruatsioon ^l
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Valu süstekohas ^h , süstekoha tundlikkus ^e , väsimus, külmavärinad, püreksia ⁱ , turse süstekohas
	Sage	Punetus süstekohas ^k
	Aeg-ajalt	Asteenia, halb enesetunne, sügelus süstekohas
	Teadmata	Vaktsineeritud jäseme ulatuslik turse ^g , näo turse ⁱ

- 5-aastastel ja vanematel osalejatel teatati lümfadenopaatiast sagedamini pärast tõhustusannust ($\leq 2,8\%$) kui pärast esmase vaktsineerimisskeemi annuseid ($\leq 0,9\%$).
- Lööbe esinemissagedus 6...23 kuu vanustel osalejatel oli sage.
- Urtikaaria ja angioödeemi esinemissagedus oli harv.
- Söögiisu vähenemise esinemissagedus 6...23 kuu vanustel osalejatel oli väga sage.
- Ärrituvus, tundlikkus süstekohas ja uimasus esinevad 6...23 kuu vanustele osalejatel.
- Kliinilise uuringu ohutusalase jälgimisperioodi jooksul seisuga 14. november 2020 teatas neli osalejat COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ägedast perifeerest näonärvihälvatusest. Näonärvihälvatus tekkis 37. päeval pärast 1. annuse saamist (osaleja ei saanud 2. annust) ning 3., 9. ja 48. päeval pärast 2. annuse saamist. Platseeborühmas ägeda perifeerse näonärvihälvatuse (ehk paralüüsi) juhtudest ei teatatud.
- Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.
- Kohaldub vaktsineeritud käsivarrele.

- i. Teise annuse manustamise järgselt oli pürekсія esinemissagedus suurem kui pärast esimese annuse manustamist.
- j. Müügiloa andmise järel on teatatud näo tursest vaktsiini saanud isikutel, kellel on anamneesis dermatoloogiliste täiteainete süsted.
- k. Osalejatel vanuses 6 kuud kuni 11 aastat ning immuunpuudulikkusega 2-aastastel ja vanematel osalejatel esines süstekoha punetust sagedamini (väga sage).
- l. Enamik juhte näis olevat kerged ja ajutised.
- m. 18-aastastel ja vanematel rasedatel ning 2...18-aastastel immuunpuudulikkusega osalejatel oli oksendamise esinemissageduse kategooria „väga sage”.

Patsientide erirühmad

Rasedatele osalejatele sündinud imikud – pärast Comirnaty 2 annust

Platseebokontrolliga II/III faasi uuringus C4591015 (uuring 9) hinnati kokku 346 rasedat osalejat, kellele manustati Comirnaty't (n = 173) või platseebot (n = 173). Imikuid (Comirnaty: n = 167 või platseebo: n = 168) hinnati kuni 6 kuu jooksul. Ema Comirnaty'ga vaksineerimisega seotud ohutusprobleeme ei tuvastatud.

Immuunpuudulikkusega osalejad (täiskasvanud ja lapsed)

Uuringus C4591024 (uuring 10) manustati Comirnaty't kokku 124-le immuunpuudulikkusega 2-aastasele ja vanemale osalejale (vt lõik 5.1).

Ohutus vaktsiini samaaegsel manustamisel

Manustamine samaaegselt hooajalise gripivaktsiiniga

III faasi uuringus 8 võrreldi 18...64-aastaseid osalejaid, kellele manustati Comirnaty't koos neljavalentse hooajalise inaktiveeritud gripivaktsiiniga (*seasonal inactivated influenza vaccine*, SIIV) ning seejärel ühe kuu möödudes platseebot, osalejatega, kellele manustati inaktiveeritud gripivaktsiini koos platseeboga ning seejärel ühe kuu möödudes ainult Comirnaty't (n = 553...564 osalejat mõlemas rühmas).

Manustamine samaaegselt pneumokokkide vastase konjugaatvaktsiiniga

III faasi uuringus 11 (B7471026) võrreldi 65-aastaseid ja vanemaid osalejaid, kes said Comirnaty tõhustusannuse koos 20-valentse pneumokokkide vastase konjugaatvaktsiiniga (20vPNC) (n = 187), osalejatega, kes said ainult Comirnaty't (n = 185).

Manustamine samaaegselt adjuvandita, rekombinantse valgu põhise RSV vastase vaktsiiniga või adjuvandita, rekombinantse valgu põhise RSV vastase vaktsiini ja suures annuses gripivaktsiiniga

I/II faasi uuringus 12 (C5481001) võrreldi 65-aastaseid ja vanemaid osalejaid, kellele manustati ühte käsivarde samaaegselt Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ja RSV vastast vaktsiini ning teise käsivarde suur annus neljavalentset gripivaktsiini (n = 158) või platseebot (n = 157), osalejatega, kellele manustati individuaalseid vaktsiine ja platseebot.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Müokardiit ja perikardiit

Müokardiidi suurenenud risk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist on suurim noorematel meestel (vt lõik 4.4).

Kahes suures Euroopa farmakoepidemioloogilises uuringus hinnati pärast Comirnaty teist annust täiendavat riski noorematel meestel. Ühes uuringus tõendati, et 7 päeva pärast teist annust esines 12...29-aastastel meestel ligikaudu 0,265 (95% usaldusvahemik: 0,255...0,275) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini. Teises uuringus esines 16...24-aastastel meestel 28 päeva pärast teist annust 0,56 (95% usaldusvahemik: 0,37...0,74) täiendavat müokardiidijuhtu 10 000 isiku kohta võrreldes isikutega, kes ei saanud vaktsiini.

Piiratud andmed näitavad, et müokardiidi ja perikardiidi tekkerisk pärast Comirnaty'ga vaksineerimist näib lastel vanuses 5...11 aastat olevat väiksem kui 12...17-aastastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud Comirnaty soovitatust suuremate annuste manustamisest. Üldiselt on üleannustamisega seoses teatatud kõrvaltoimed olnud sarnased Comirnaty teadaolevate kõrvaltoimetega.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida elulisi funktsioone ja vajaduse korral alustada sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: vaktsiinid, viraalsed vaktsiinid; ATC-kood: J07BN01

Toimemehhanism

Comirnaty sisaldab modifitseeritud nukleosiidiga mRNA-d, mis on pakitud lipiidsetesse nanoosakestesse, mille abil viiakse mittereplitseeruv RNA peremeesrakkudesse. Selle tulemusena käivitub SARS-CoV-2 S ogavalgu antigeeni transientne ekspressioon. mRNA kodeerib membraanseoselist täispikka ogavalgu S, mille kesksel heeliksil on kaks punktmutatsiooni. Nende kahe aminohappe mutatsioon proliiniks lukustab ogavalgu S antigeenselt eelistatud fusioonieelsesse struktuuri. Vaktsiin kutsub esile nii neutraliseerivate antikehade kui ka rakulise immuunvastuse tekke ogavalgu antigeeni vastu, mis võivad osaleda COVID-19 vastases kaitses.

Efektiivsus

Omikrontüve suhtes kohandatud Comirnaty

Immunogeensus imikutel vanusest 6... 23 kuud – pärast Comirnaty Omicron XBB.1.5 2 annuse manustamist varem vaktsineerimata imikutele

Uuringu 6 alarühma analüüsis võrreldi 367 imikut vanuses 6...23 kuud, kes said kaks annust Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg, 234 imikuga vanuses 6...23 kuud, kes said kolm annust Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 µg. Imikute hulgas vanuses 6...23 kuud, kes said kaks annust Comirnaty 10 µg, ning imikute hulgas vanuses 6...23 kuud, kes said kolm annust Comirnaty 3 µg, oli uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes positiivseid vastavalt 64,6% ja 64,5%.

Esmastes immunogeensusandmete ülekandmise analüüsides võrreldi geomeetrilisi keskmisi tiitreid (GMR-i alusel) ja seroloogilise vastuse määrasid osalejatel, kes said kaks 10 µg annust, osalejatega, kes said kolm 3 µg annust. Immunogeensusandmete ülekandmise kriteeriumid täideti nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade osas (tabel 3).

Tabel 3. Geomeetrilise keskmise suhe ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus protsentides – uuringu 6 alamuring A, II/III faas, 1. rühma osalejad (1 kuu pärast 2. annust) võrreldes 3. rühma osalejatega (1 kuu pärast 3. annust) – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Uuring 6, alamuring A, 1. rühm 6...23-kuused Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		Uuring 6, alamuring A, 3. rühm 6...23-kuused Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg		Uuring 6, alamuring A 6...23-kuused Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg / 3 µg	
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs Omicron XBB.1.5 – NT50 (tiiter) ^a	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	
50% neutraliseeriva tiitri geomeetriline keskmise (GMT)	367	8831,8 (7785,3; 10 018,9)	234	6026,8 (5192,4; 6995,2)	1,51 (1,25; 1,82) ^e	
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral	N ^f	n ^g (%) (95% CI ^h)	N ^f	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ	(95% CI ^j)
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(–2,69; 5,26)

Lühendid: GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

- a. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant XBB.1.5).
- b. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-id ja kahepoolsed usaldusvahemikud arvutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (1. rühm – 3. rühm), võttes aluseks uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala), infektsiooni nakatumisel / põdemise raskusastmel pärast uuringu algust ja vaktsiinirühmal põhineva lineaarse regressioonimudeli.
- e. Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ning GMR-i punkti hinnang on $\geq 0,8$.
- b. N = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaktsineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- g. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne 95% usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi Pearsoni meetodit. Miettineni ja Nurmineni meetodil põhinev osakaalude kohandatud erinevus, stratifitseeritud uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, $\geq$ mediaan), mille väljendamine kasutati protsenti (1. rühm – 3. rühm). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvutati kõigi kahes võrdlusrühmas osalejate koondandmete põhjal.
- j. Miettineni ja Nurmineni meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude kohandatud erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, $\geq$ mediaan), mille väljendamine kasutati protsenti.
- k. Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.

Immunogeensus imikutel vanuses 6... 23 kuud – pärast Comirnaty ja Comirnaty Original / Omicron BA.4-5 3 annuse manustamist varem vaktsineerimata imikutele

Uuringu 6 (I faas) analüüsis said hinnatava immunogeensususega populatsioonis 57 imikut vanuses 6...23 kuud Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3-annuselise raviskeemi annustes 3 μg ($n = 20$), 6 μg ($n = 19$) või 10 μg ($n = 18$), mida manustati 0-, 3. ja 11. nädalal. Nende rühmade immunogeensususe andmeid pärast esmast 3-annuselist raviskeemi võrreldi kirjeldavalt võrdlustüve ja Omicron BA.4/BA.5 suhtes ajaloolise võrdlusrühmaga, milles osalejad vanuses 6 kuud kuni 4 aastat said sarnase skeemi kohaselt 3 annust monovalentset Comirnaty Original 3 μg .

Hinnatava immunogeensususega populatsioonis olid täheldatud GMT-d Omicron BA.4/BA.5 ja võrdlustüve suhtes 3 μg , 6 μg ja 10 μg annuste lõikes 1 kuu pärast 2. annust ja 1 kuu pärast 3. annust üldiselt sarnased. Osalejatel täheldati seroloogilise vastuse kõrgeid määrasid (vastavalt $\geq 92,9\%$ Omicron BA.4/BA.5 ja võrdlustüve suhtes) 3 μg , 6 μg ja 10 μg annuserühmade lõikes. Seroloogilise vastuse määrad suurenesid koos annuse suurenemisega, kusjuures kõrgeimad määrasid täheldati 6 μg ja 10 μg annuse rühmades.

Immunogeensus lastel vanuses 2...4 aastat – pärast Comirnaty Omicron XBB.1.5 üksikannust varem vaktsineerimata lastel

Uuringu 6 alarühma analüüsis võrreldi 470 last vanuses 2...4 aastat, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 μg üksikannuse, 234 imikuga vanuses 6...23 kuud, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta ja kes said kolm annust Comirnaty Omicron XBB.1.5 3 μg . Lastest vanuses 2...4 aastat, kes said Comirnaty 10 μg üksikannuse, ja osalejatest vanuses 6...23 kuud, kes said kolm annust Comirnaty 3 μg , olid vastavalt 93,4% ja 64,5% uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes positiivsed.

Esmastes immunogeensususe ülekandmise analüüsides võrreldi geomeetrilisi keskmisi tiitreid (GMR-i alusel) ja seroloogilise vastuse määrasid osalejatel vanuses 2...4 aastat, kes said ühe 10 μg annuse,

osalejatega vanuses 6...23 kuud, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni kohta ja kes said kolm 3 µg annust. Immunogeensuse ülekandmise kriteerium GMR-i osas oli täidetud, kuid seroloogilise vastuse määra (SRR) statistiline kriteerium jäi napilt täitmata. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on < -10% (-11,92) (tabel 4).

Tabel 4. Geomeetrilise keskmise suhe ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus protsentides – uuringu 6 alamuuring A, II/III faas, 4. rühma osalejad (1 kuu pärast 1. annust) võrreldes 3. rühma osalejatega (1 kuu pärast 3. annust) – hinnatava immunogeensusega populatsioon

	Uuring 6, alamuuring A, 4. rühm 2...4-aastased Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		Uuring 6, alamuuring A, 3. rühm 6...23-kuused Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg		Uuring 6, alamuuring A 2...4-aastased Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg / 6 kuud kuni 2 aastat Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg	
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs Omicron XBB.1.5 – NT50 (tiiter) ^a	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	
50% neutraliseeriva tiitri geomeetriline keskmise (GMT)	470	6620,0 (5802,8; 7552,3)	53	5895,4 (4671,2; 7440,5)	1,12 (0,86; 1,47) ^e	
Seroloogilise vastuse määr (%)	N ^f	n ^g (%) (95% CI ^h)	N ^f	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ	(95% CI ⁱ)
50% neutraliseeriva tiitri korral	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(-11,92; -2,12)

Lühendid: GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. 3. rühma osalejatel määratleti SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise tõendite puudumine kuni 1 kuu pärast 3. annuse manustamist kogutud vereproovi järgmiselt: N-siduvate antikehade analüüsi [seerumis] tulemus oli negatiivne 1. annuse visiidi ja 1 kuu pärast 3. annuse manustamist; SARS-CoV-2 oli 1., 2. ja 3. annuse visiidi ninakaapaga tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidi kuni 1 kuu pärast 3. annuse manustamise järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant XBB.1.5).

- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusintervallid arvutati tiitrite keskmise logaritmi (4. rühm: 2...4-aastased – 3. rühm: 6...23-kuused) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- Mittehalvumus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ning GMR-i punktihiinang on $\geq 0,8$.
- N = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaktsineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.

- g. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne 95% usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi Pearsoni meetodit.
- i. Osakaalude kohandatud erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (4. rühm: 2...4-aastased – 3. rühm: 6...23-kuused).
- j. Miettineni ja Nurminen meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- k. Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10\%$.

Immunogeensus osalejatel vanuses 5...11 aastat – pärast Comirnaty Omicron XBB.1.5 üksikannust
 Uuringu 6 alarühma analüüsis võrreldi osalejaid vanuses 5...11 aastat ($n = 302$), kes ei olnud varem COVID-19 vaktsiini saanud ja kes said Comirnaty XBB.1.5 10 µg üksikannuse, uuringu 13 alamuuringu A alarühmas osalejatega vanuses 12...82 aastat, kes olid varem COVID-19 vaktsiini saanud ja kes said Comirnaty XBB.1.5 30 µg üksikannuse. Osalejatest vanuses 5...11 aastat, kes ei olnud varem COVID-19 vaktsiini saanud ja kes said Comirnaty 10 µg üksikannuse, ning osalejatest vanuses 12...82 aastat, kes olid varem COVID-19 vaktsiini saanud ja kes said Comirnaty 30 µg üksikannuse, olid vastavalt 98,9% ja 99,3% uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes positiivsed.

Esmastes immunogeensus ülekandmise analüüsides võrreldi geomeetrilisi keskmisi tiitreid (GMR-i alusel) ja seroloogilise vastuse määrasid (määratletud kui vähemalt 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega) osalejatel vanuses 5...11 aastat, kes ei olnud varem COVID-19 vaktsiini saanud, osalejatega vanuses ≥ 12 aastat, kes olid varem COVID-19 vaktsiini saanud. Immunogeensusandmete ülekandmise kriteeriumid täideti nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse määrade osas (tabel 5).

Tabel 5. Geomeetrilise keskmise suhe ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus protsentides – uuringu 6 alamuuringu E osalejad võrreldes uuringu 13 alamuuringu A osalejatega 1 kuu pärast uuringuvaktsineerimist – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Uuring 6, alamuuring E 5...11-aastased Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		Uuring 13, alamuuring A ≥ 12 -aastased Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg		Uuring 6, alamuuring E 5...11-aastased Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg / uuring 13, alamuuring A ≥ 12 -aastased Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg	
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs Omicron XBB.1.5 – NT50 (tiiter) ^a	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	
50% neutraliseeriva tiitri geomeetriline keskmine (GMT)	285	5930,5 (5283,8; 6656,4)	302	4006,4 (3438,3; 4668,4)	1,81 (1,51; 2,16) ^e	
Seroloogilise vastuse määr (%)	N ^f	n ^g (%) (95% CI ^h)	N ^f	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ	(95% CI ^j)
50% neutraliseeriva tiitri korral	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)

Lühendid: GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega. Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times$ LLOQ seroloogiliseks vastuseks.

SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant XBB.1.5).

- b. n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolseid 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times$ LLOQ.
- d. GMR-id ja kahepoolseid usaldusvahemikud arvutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise (uuring 6, 5...11-aastased – uuring 13, ≥ 12 -aastased), võttes aluseks uuringueelsel neutraliseeriva tiitri (logaritmiline skaala), infektsiooni nakatumisel / põdemise raskusastmel pärast uuringu algust ja vaktsiinirühmal põhineva lineaarse regressioonimudeli.
- e. Immunogeensuse ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punktihiinang on $\geq 0,8$.
- b. N = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaktsineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- g. n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne 95% usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi Pearsoni meetodit.
- i. Miettineni ja Nurminen meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude kohandatud erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, $\geq$ mediaan), mille väljendamiseks kasutati protsenti (uuring 6, 5...11-aastased – uuring 13, ≥ 12 -aastased). Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan arvutati kahe võrdlusrühma koondandmete põhjal.
- j. Miettineni ja Nurminen meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude kohandatud erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria järgi ($<$ mediaan, $\geq$ mediaan), mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- k. Immunogeensuse ülekandmine kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalu korrigeeritud erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> -10,0\%$.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12 -aastased) – pärast tõhustusannust (neljas annus) vaktsiinidega Comirnaty ja Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

Uuringu 6 alarühmas said 103 osalejat vanuses 5...11 aastat, kes olid eelnevalt saanud Comirnaty esmase 2-annuselise vaktsineerimisskeemi ja tõhustusannuse, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse). Tulemused hõlmavad immunogeensuse andmeid uuringu 3 võrdlusalarühmast, kus osalenud 5...11-aastased uuritavad said 3 annust Comirnaty. 5...11-aastastest osalejatest, kes said neljanda annuse Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, ja 5...11-aastastest osalejatest, kes said kolmanda annuse Comirnaty't, vastavalt 57,3% ja 58,4% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes seroposiitvused.

Üks kuu pärast Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 tõhustusannuse (neljanda annuse) manustamist tekkinud immuunvastus kutsus esile üldiselt sarnased Omicron BA.4/BA.5-spetsiifilised neutraliseerivad tiitrid võrreldes tiitritega võrdlusrühmas, kus osalejad said 3 annust Comirnaty't. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kutsus esile ka võrdlusrühma tiitritega sarnased võrdlustüvespetsiifilised tiitrid.

Vaktsiini immunogeensuse tulemused pärast tõhustusannuse manustamist 5...11-aastastele osalejatele on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Uuring 6 – geomeetrilise keskmise suhe ja geomeetrilised keskmised tiitrid – osalejad kelle kohta olid või puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta – vanus 5...11 aastat – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs	Proovivõtu ajapunkt ^a	Vaktsiinirühm (nagu määratud/randomiseeritud)				
		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg 4. annuse saamisel 1 kuu pärast 4. annust		Uuring 3 Comirnaty 10 µg 3. annuse saamisel 1 kuu pärast 3. annust		Uuring 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 kuu	102	2189,9 (1742,8; 2751,7)	113	1393,6 (1175,8; 1651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Võrdlustüvi – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	102	2904,0 (2372,6; 3554,5)	113	1323,1 (1055,71; 658,2)	-
	1 kuu	102	8245,9 (7108,9; 9564,9)	113	7235,1 (6331,5; 8267,8)	-

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); LS = vähimruut (*least square*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel on antud proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolsed usaldusvahemikud arvutati LS-i keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, võttes aluseks logaritmiliselt teisendatud neutraliseerivate tiitrite analüüsi, kasutades uuringueelsel neutraliseerival tiitril (logaritmiline skaala), infektsiooni nakatumisel / põdemise raskusastmel pärast uuringu algust ja vaktsiinirühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (originaaltüvi [2020. aasta jaanuaris isoleeritud USA-WA1/2020] ja Omicron B.1.1.529 alamvariant BA.4/BA.5).

Immunogeensus varem vaktsineerimata 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast Comirnaty Omicron XBB.1.5 üksikannust

Uuringu 13 alarühma analüüsis võrreldi 302 varem vaktsineerimata osalejat vanuses 12 aastat ja vanemad, keda peeti uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes positiivseks ja kes said ühe annuse Comirnaty Omicron XBB.1.5, osalejatega, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast mRNA COVID-19 vaktsiini vähemalt kolme annuse manustamist. Hinnatava immunogeensusega populatsioonis oli varem vaktsineerimata osalejate mediaanvanus 36,0 aastat ning 62,6% osalejatest olid valgenahalised ja 50,7% hispaaniakeelse taustaga või Ladina Ameerika päritolu. Hinnatava immunogeensusega populatsioonis oli varem vaktsineeritud osalejate (n = 296) mediaanvanus 55 aastat ning 79,4% osalejatest olid valgenahalised ja 18,6% hispaaniakeelse taustaga või Ladina Ameerika päritolu.

Neutraliseerivate antikehade tiitrid Omicron XBB.1.5 vastu suurenesid uuringu algusest kuni 1 kuuni pärast uuringuvaktsineerimist ning olid suuremad osalejatel, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 üksikannuse, võrreldes osalejatega, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast mRNA COVID-19

vaktsiini vähemalt kolme annuse manustamist. Mittehalvemuse kriteerium täideti Omicron XBB.1.5 vastaste neutraliseerivate antikehade tiitrite GMR osas ning XBB.1.5 tüve seroloogilise vastuse erinevuse osas varem vaktsineerimata osalejatel võrreldes osalejatega, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast mRNA COVID-19 vaktsiini vähemalt kolmeannuse manustamist (tabel 7).

Tabel 7. Geomeetrilise keskmise suhe ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus protsentides – uuring 13: varem vaktsineerimata ja varem vaktsineeritud osalejate alarühm – hinnatava immunogeensusega populatsioon

		Vaktsiinirühm (nagu määratud)				Rühma võrdlus	
		Varem vaktsineerimata Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg		Varem vaktsineeritud Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg		Varem vaktsineerimata Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg Varem vaktsineeritud Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg	
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs Omicron XBB.1.5 – NT50 (tiiter) ^e	Proovivõtu ajapunkt ^a	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT)	1 kuu	299	4373,4 (3757,1; 5090,9)	296	2915,7 (2462,4; 3452,5)	1,93 (1,52; 2,44) ^f	
	Proovivõtu ajapunkt ^a	N ^g	n ^h (%) (95% CI ⁱ)	N ^g	n ^h (%) (95% CI ⁱ)	Erinevus % ^j	(95% CI ^k)
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral	1 kuu	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28) ^l

Lühendid: Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaktsineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks 0,5 × LLOQ.
- GMR-id ja vastavad kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati vähimruutude keskmiste erinevuste ja vastavate usaldusvahemike astendamise, kasutades uuringueelset analüüsitulemustel (logaritmiline skaala), vanusel ja vaktsiinirühmal põhinevat lineaarset regressioonimudelit.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant XBB.1.5).
- Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > 0,67.
- N = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaktsineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- Miettineni ja Nurminen meetodil põhinev kahepoolne usaldusvahemik stratifitseeritud osakaalude erinevuse väljatoomiseks uuringueelse neutraliseeriva tiitri kategooria (< mediaan, ≥ mediaan) ja vanuserühma (< mediaan, ≥ mediaan) järgi. Uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite mediaan ja mediaanvanus arvutati kahe võrdlusrühma koondandmete põhjal.
- Mittehalvemus kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on > -10%.

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast Comirnaty Omicron JN.1 üksikannust
Uuringu 13 alarühma analüüsis võrreldi 212 osalejat vanuses 12 aastat ja vanemad, kes said ühe annuse Comirnaty Omicron JN.1, 200 osalejaga, kes said Comirnaty Omicron XBB.1.5 pärast mRNA COVID-19 vaktsiini vähemalt kolme annuse manustamist. Hinnatava immunogeensusiga populatsioonis, kes said Comirnaty Omicron JN.1, oli mediaanvanus 54,5 aastat ning 69,3% osalejatest olid valgenahalised ja 23,1% hispaaniakeelse taustaga või Ladina Ameerika päritolu, 87,3% osalejatest olid uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes positiivsed ning 89,2% olid varem saanud COVID-19 vaktsiini.

Osalejatel, kes said Comirnaty Omicron JN.1 või Comirnaty Omicron XBB.1.5, täheldatud neutraliseerivate antikehade tiitrid ja seroloogiline vastus Omicron JN.1 või Omicron XBB.1.5 vastu on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Geomeetrilised keskmised tiitrid ja seroloogilise vastusega osalejate osakaal – Comirnaty JN.1 või Comirnaty XBB.1.5 – 12-aastastel ja vanematel osalejatel – hinnatava immunogeensusiga populatsioon

		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg		Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg	
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT)	Proovivõtu ajapunkt ^a	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron JN.1 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 kuu	212	2203,3 (1855,7; 2616,0)	199	1133,8 (950,7; 1352,2)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron XBB.1.5 – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 kuu	212	2364,4 (1917,4; 2915,6)	200	2848,1 (2341,9; 3463,8)
Seroloogilise vastuse määr 50% neutraliseeriva tiitri korral	Proovivõtu ajapunkt ^a	N ^f	n ^g (%) (95% CI ^h)	N ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron JN.1 – NT50 (tiiter) ^d	1 kuu	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron XBB.1.5 – NT50 (tiiter) ^e	1 kuu	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

Lühendid: GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant JN.1).
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant XBB.1.5).
- N = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaktsineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.

Immunogeensus 12-aastastel ja vanematel osalejatel – pärast Comirnaty Omicron KP.2 üksikannust
Uuringu 13 alarühma analüüsis võrreldi 100 osalejat vanuses 18 aastat ja vanemad, kes said ühe annuse Comirnaty Omicron KP.2, 194 osalejaga, kes said ühe annuse Comirnaty Omicron JN.1. Hinnatava immunogeensusiga populatsioonis, kes said Comirnaty Omicron KP.2, oli mediaanvanus 55,0 aastat ning

75,0% osalejatest olid valgenahalised ja 15,0% hispaaniakeelse taustaga või Ladina Ameerika päritolu, 91,0% osalejatest olid uuringu alguses SARS-CoV-2 suhtes positiivsed ning 90,0% olid varem saanud COVID-19 vaktsiini.

Osalejatel, kes said Comirnaty Omicron KP.2 või Comirnaty Omicron JN.1, täheldatud neutraliseerivate antikehade tiitrid ja seroloogiline vastus Omicron KP.2 ja Omicron JN.1 vastu on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Geomeetrilised keskmised tiitrid ja seroloogilise vastusega osalejate osakaal – Comirnaty KP.2 või Comirnaty JN.1 – 18-aastastel ja vanematel osalejatel – hinnatava immunogeensusega populatsioon

		Comirnaty Omicron KP.2 30 µg		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg	
50% neutraliseeriva tiitri geomeetiline keskmine (GMT)	Proovivõtu ajapunkt ^a	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron KP.2 – NT50 (tiiter) ^d	Enne vaktsineerimist	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 kuu	100	2256,5 (1660,2; 3067,0)	194	873,3 (706,1; 1080,2)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron JN.1 – NT50 (tiiter) ^e	Enne vaktsineerimist	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)
	1 kuu	100	4319,5 (3280,7; 5687,2)	194	2088,6 (1743,9; 2501,5)
Seroloogilise vastuse määr 50% neutraliseeriva tiitri korral	Proovivõtu ajapunkt ^a	N ^f	n ^g (%) (95% CI ^h)	N ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron KP.2 – NT50 (tiiter) ^d	1 kuu	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – Omicron JN.1 – NT50 (tiiter) ^e	1 kuu	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

Lühendid: GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- n = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks 0,5 × LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant KP.2).
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati valideeritud 384 süvendiga analüüsiplatvormi (Omicroni alamvariant JN.1).
- N = osalejate arv, kellel olid konkreetse analüüsi puhul nii enne vaktsineerimist kui ka vastavas proovivõtu ajapunktis kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Seda väärtust kasutatakse nimetajana osakaalu arvutamisel.
- n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.

Algselt heakskiidetud Comirnaty vaktsiin

Uuring 2 on mitmekeskuseline rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud, annust tuvastav, vaktsiinikanditaati valiv I/II/III faasi efektiivsusuuring osalejatel vanuses ≥ 12 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti vanuse järgi: 12...15-aastased, 16...55-aastased või ≥ 56-aastased, kusjuures vähemalt 40% osalejatest olid ≥ 56-aastased. Uuringust jäeti välja immuunpuudulikkusega isikud ja COVID-19 eelneva kliinilise või mikrobioloogilise diagnoosiga isikud. Uuringusse kaasati isikud, kellel oli olemasolev stabiilne haigus (määratletud kui haigus, mis ei nõua uuringusse registreerimisele eelnenud 6 nädala jooksul ravi olulist muutmist ega haiglaravi haiguse süvenemise tõttu) ning ka teadaoleva stabiilse, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), C-hepatiidi viiruse (HCV) või

B-hepatiidi viiruse (HVB) infektsiooniga isikud.

Efektiivsus osalejatel vanuses ≥ 16 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 II/III faasis randomiseeriti 14. novembriks 2020 kogutud andmeil ligikaudu 44 000 osalejat võrdse suurusega rühmadesse saama 2 annust algselt heakskiidetud COVID-19 mRNA vaktsiini või platseebot. Efektiivsusanalüüsid hõlmasid osalejaid, kes said teise annuse vaktsiini 19...42 päeva jooksul pärast esimest vaktsineerimist. Enamik (93,1%) vaktsineeritud said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust. Patsiente plaanitakse jälgida 24 kuud pärast 2. annuse manustamist ohutuse ja COVID-19 vastase efektiivsuse hindamiseks. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et gripivaktsiini manustamisele eelnev ja järgnev periood oleks vähemalt 14 päeva. Kliinilises uuringus osalejad pidid platseebo või COVID-19 mRNA vaktsiini saamiseks tagama, et enne uuringuandmete kogumise lõpetamist oleks vere-/plasmatoodete või immunoglobuliinide manustamisele eelnev ja järgnev periood vähemalt 60 päeva.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja analüüsi populatsioon hõlmas 36 621 osalejat vanuses ≥ 12 aastat (18 242 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 18 379 platseeborühmas), kellel ei tuvastatud tõendeid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta 7 päeva jooksul pärast teise annuse manustamist. Lisaks hõlmas populatsioon 134 osalejat vanuses 16...17 aastat (66 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 68 platseeborühmas) ning 1616 osalejat vanuses ≥ 75 aastat (804 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 812 platseeborühmas).

Esmase efektiivsusanalüüsi ajaks oli osalejaid jälgitud sümptomaatilise COVID-19 suhtes COVID-19 mRNA rühmas kokku 2214 inimaastat ja platseeborühmas kokku 2222 inimaastat.

Raske COVID-19 tekkeriskiga osalejatel, sealhulgas neil, kellel oli üks või mitu kaasuvat haigust, mis suurendavad raske COVID-19 tekkeriski (nt astma, kehamassiindeks (KMI) ≥ 30 kg/m², krooniline kopsuhaigus, suhkurtõbi, hüpertensioon), ei olnud vaktsiini üldises efektiivsuses olulisi kliinilisi erinevusi.

Vaktsiini efektiivsusandmed on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejatel puudusid infektsioonitunnused enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 18 198 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 18 325 Juhud n ^{1b} Jälgimisperioodi kestus ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI) ^e
Kõik osalejad	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16...64-aastased	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
≥ 65 -aastased	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9)
65...74-aastased	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1; 99,8)

≥ 75-aastased	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)
---------------	------------------	------------------	-------------------------

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (*Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga [*Haigusjuhu määratlus: (vähemalt üks järgmistest) palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine.]

* Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (7 päeva enne viimast annust) SARS-CoV-2 infektsiooni eelneva põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil nukleiinhappe amplifikatsiooni meetodil (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [ninakaabe] tuvastamatu) ning kelle NAAT-i (ninakaape) uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil 7 päeva enne 2. annuse manustamist.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhised. CI-d kordsuse osas ei kohandatud.

COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ärahoidmisel 2. annuse manustamisest 7 päeva möödumisel 16-aastastel ja vanematel osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, oli platseeboga võrreldes 94,6% (95% usaldusvahemik 89,6...97,6%).

Lisaks näitasid esmase efektiivsuse tulemusnäitaja alarühmapõhised analüüsid, et efektiivsuse punkthinnangud olid sugude, etniliste rühmade ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haigustega osalejate lõikes sarnased.

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga järelkontrolli käigus (efektiivsuspopulatsioonis, kuni 6 kuud pärast teise annuse manustamist).

Vaktsiini uuendatud efektiivsusandmed on esitatud tabelis 11.

Tabel 11. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin N ^a = 20 998 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 21 096 Juhud n1 ^b Jälgimisperioodi kestus ^c (n2 ^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI ^e)
Kõik osalejad ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16...64-aastased	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65-aastased ja vanemad	7 1,233 (4192)	124 1,202 (4226)	94,5 (88,3; 97,8)
65...74-aastased	6	98	94,1

Tabel 11. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist, vanuserühmade kaupa – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni* varasema põdemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioon platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul

	0,994 (3350)	0,966 (3379)	(86,6; 97,9)
	1	26	96,2
75-aastased ja vanemad	0,239 (842)	0,237 (847)	(76,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiseiselt.
- Hõlmas kinnitatud juhte 12...15-aastastel osalejatel: 0 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas; 16 platseeborühmas.

Uuendatud efektiivsusanalüüsis oli COVID-19 mRNA vaktsiini efektiivsus COVID-19 esmakordse avaldumise ennetamisel (hinnatuna alates 7 päeva möödumisest 2. annuse manustamisest perioodil, mil Wuhan/metsiktüüpi ja alfa variandid olid domineerivad tüved) efektiivsuspopulatsioonis osalejatel, kelle kohta puudusid või esinesid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, platseeboga võrreldes 91,1% (95% CI: 88,8...93,0%).

Lisaks näitasid alarühma uuendatud efektiivsusanalüüsid, et efektiivsuspunktide hinnangud olid sugude, etniliste rühmade ja geograafilise asukoha ning raske COVID-19 suure tekkeriskiga seotud kaasuvate haiguste ja rasvumusega osalejate lõikes sarnased.

Efektiivsus raske COVID-19 vastu

Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate uuendatud efektiivsusanalüüsid kinnitasid, et COVID-19 mRNA vaktsiin aitab ennetada rasket COVID-19.

13. märtsi 2021 seisuga kohaldub vaktsiini efektiivsus raske COVID-19 vastu ainult osalejatele, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (tabel 12), kuna COVID-19 juhtude arv osalejatel, kellel ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni, oli sama mis osalejatel, kellel oli või ei olnud varasemat SARS-CoV-2 infektsiooni (nii COVID-19 mRNA vaktsiini kui ka platseeborühmas).

Tabel 12. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	COVID-19 mRNA vaktsiin Juhud	Platseebo Juhud	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
--	---------------------------------	--------------------	---

Tabel 12. Vaktsiini efektiivsus – raske COVID-19 esmakordne tekkimine platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud (USA Toidu- ja Raviameti (FDA)* andmeil), pärast 1. annuse saamist või alates 7. päevast pärast 2. annuse saamist

	n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	n1 ^a Jälgimisperioodi kestus (n2 ^b)	
Pärast 1. annust ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 päeva pärast 2. annust ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* COVID-19 põhjustatud raske haigus on FDA määratluse kohaselt kinnitatud COVID-19 ja vähemalt üks järgmistest:

- puhkeseisundis esinevad kliinilised nähud, mis viitavad raskele süsteemsele haigusele (hingamissagedus ≥ 30 hingetõmmet minutis, südame löögisagedus ≥ 125 lööki minutis, hapnikuga küllastatus ruumiõhu tingimustes ja merepinna kõrgusel $\leq 93\%$ või arteriaalse vere hapniku osarõhu ja sissehingatud hapniku fraktsiooni suhe < 300 mmHg);
- hingamispuudulikkus [määratletud kui suures koguses hapniku, mitteinvasiivse ventilatsiooni, mehaanilise ventilatsiooni või kehavälise membraanoksügenatsiooni vajadus];
- tõendid šoki tekkimise kohta (süstoolne vererõhk < 90 mmHg, diastoolne vererõhk < 60 mmHg või vasopressorite kasutamise vajadus);
- oluline äge neeru-, maksa- või neuroloogiline funktsioonihäire;
- intensiivraviosakonda viimine;
- surm.

- a. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- b. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- c. Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisel.
- d. Efektiivsust hinnati 1. annuse põhjal kogu (muudetud ravikavatsusega) efektiivsuspopulatsioonis, kuhu kuulusid kõik randomiseeritud osalejad, kes said vähemalt ühe annuse uuringuvaktsiini.
- e. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: pärast 1. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- f. Efektiivsuse hindamisel tugineti hinnatava efektiivsusega (7 päeva) populatsioonil, kuhu kuulusid kõik sobivad randomiseeritud osalejad, kellele tehakse kõik randomiseeritud vaktsineerimised eelnevalt kindlaksmääratud perioodil ja kellel ei ole arsti hinnangul muid olulisi kõrvalekaldeid uuringuplaanist.
- g. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.

Efektiivsus ja immunogeensus noorukitel vanuses 12...15 aastat – pärast 2 annust

Uuringu 2 esmasel analüüsis 12...15-aastastel (mis vastab järelkontrolli kestuse mediaanile > 2 kuud pärast 2. annust) noorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1005 vaktsiini saanud osalejal ning esines 16 juhtu 978 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 75,3; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 18 juhtu 1110 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 78,1; 100,0).

Uuendatud efektiivsusanalüüsid viidi läbi täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis lisandusid pimendatud, platseebokontrolliga jälgimise ajal, mis vastab efektiivsuspopulatsioonis järelkontrolli kestusele kuni 6 kuud pärast 2. annust.

Uuringu 2 uuendatud efektiivsusanalüüsis 12...15-aastastelnoorukitel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1057 vaktsiini saanud osalejal ning esines 28 juhtu 1030 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil alfa-variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 100% (95% usaldusvahemik 86,8; 100,0). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, ei esinenud haigusjuhte 1119 vaktsiini saanud osalejal ning esines 30 juhtu 1109 platseebot saanud osalejal. Ka see näitab, et efektiivsuse punkthinnang on 100% (95% usaldusvahemik 87,5; 100,0).

Uuringus 2 analüüsiti SARS-CoV-2 neutraliseerivate antikehade tiitreid 1 kuu pärast 2. annust juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kellel ei olnud seroloogilisi ega virooloogilisi tõendeid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning võrreldi 12...15-aastaste noorukite (n = 190) ravivastust 16...25-aastaste osalejate omaga (n = 170).

12...15-aastaste vanuserühma võrdluses 16...25-aastaste vanuserühmaga oli geomeetriliste keskmiste tiitrite (*geometric mean titres*, GMT) suhe 1,76 ja kahepoolne 95% CI 1,47...2,10. Seega, kuna geomeetrilise keskmise suhte [*geometric mean ratio*, GMR] kahepoolse 95% CI alumine piir oli > 0,67, täideti 1,5-kordne mittehalevuse kriteerium.

Efektiivsus ja immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (st 5 kuni < 12-aastased) – pärast 2 annust
Uuring 3 on I/II/III faasi uuring, mis hõlmab avatud, vaktsiini annust tuvastavat osa (I faas) ning mitmekeskuselist rahvusvahelist randomiseeritud, platseebokontrolliga (füsioloogiline lahus), vaatlejale pimendatud, efektiivsust hindavat osa (II/III faas), kuhu on kaasatud osalejad vanuses 5...11 aastat. Enamik (94,4%) randomiseeritud, vaktsiini saanud lastest said teise annuse 19...23 päeva pärast 1. annust.

Esialgsed vaktsiini efektiivsust kirjeldavad tulemused 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta, on esitatud tabelis 13. COVID-19 juhtumeid ei täheldatud ei vaktsiinirühmas ega platseeborühmas osalejatel, kelle kohta olid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta.

Tabel 13. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist: puudusid tõendid infektsiooni esinemise kohta enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest – II/III faas – lapsed vanuses 5...11 aastat – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 2. annuse saamist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta			
	COVID-19 mRNA vaktsiin 10 µg/annus N ^a = 1305 Juhud n ^{1b} Jälgimisaeg ^c (n ^{2d})	Platseebo N ^a = 663 Juhud n ^{1b} Jälgimisaeg ^c (n ^{2d})	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI)
Lapsed vanuses 5...11 aastat	3 0,322 (1273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

- * Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. visiidil ninakaapega tuvastamatu) ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil enne 7 päeva möödumist 2. annuse manustamisest.
- a. N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- b. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- c. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 2. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- d. n2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.

Eelnevalt täpsustatud hüpoteesil põhinev efektiivsusanalüüs viidi läbi pimendatud, platseebokontrolliga jälgimisperioodi jooksul lisandunud täiendavate kinnitatud COVID-19 juhtudega, mis esindab efektiivsuspopulatsioonis kuni 6-kuulist perioodi pärast 2. annuse manustamist.

Uuringu 3 efektiivsusanalüüsis 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, esines 10 juhtu 2703 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1348 platseebot saanud osalejal. Perioodil, mil delta variant oli domineeriv tüvi, oli efektiivsuse punkthinnang 88,2% (95% usaldusvahemik 76,2; 94,7). Osalejatest, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, esines 12 juhtu 3018 vaktsiini saanud osalejal ning 42 juhtu 1511 platseebot saanud osalejal. Efektiivsuse punkthinnang on 85,7% (95% usaldusvahemik 72,4; 93,2).

Uuringus 3 näitas SARS-CoV-2 50% neutraliseerivate antikehade tiitrite (NT50) analüüs 1 kuu pärast 2. annuse manustamist juhuslikult valitud osalejate alarühmas, kus võrreldi 5...11-aastaseid lapsi (st 5 kuni < 12-aastased) uuringu 3 II/III faasis ja uuringu 2 II/III faasis osalenud 16...25-aastaseid uuritavaid, kelle kohta puudusid seroloogilised või viroloogilised tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, ning kes vastasid nii GMR-i kui ka seroloogiliste vastuste erinevuse osas etteantud immunogeensandmete ülekandmise kriteeriumidele. Seroloogilise vastuse saavutanuteks loeti need, kes saavutasid SARS-CoV-2 NT50 vähemalt 4-kordse suurenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annuse saamist).

SARS-CoV-2 NT50 GMR 1 kuu pärast 2. annust oli 5...11-aastastel lastel (st 5 kuni 12-aastastel) võrreldes noorte täiskasvanutega vanuses 16...25 aastat 1,04 (kahepoolne 95% usaldusvahemik: 0,93; 1,18). Osalejate hulgas, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, tekkis 99,2%-l 5...11-aastastest lastest ja 99,2%-l 16...25-aastastest osalejatest seroloogiline vastus 1 kuu pärast 2. annust. Seroloogilise vastusega osalejate osakaalu erinevus kahe vanuserühma vahel (lapsed – noored täiskasvanud) oli 0,0% (kahepoolne 95% usaldusvahemik: – 2,0%; 2,2%). Need andmed on esitatud tabelis 14.

Tabel 14. 50% neutraliseerivate antikehade tiitri geomeetrilise keskmise suhte kokkuvõte ja seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus – 5...11-aastaste laste võrdlus (uuring 3) 16...25-aastaste osalejatega (uuring 2) – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni varasema põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust – immunogeensuse andmete ülekandmise alarühm – II/III faas – hinnatava immunogeensusega populatsioon

	COVID-19 mRNA vaktsiin	5...11 aastat/ 16...25 aastat			
	10 µg/annus 5...11 aastat N ^a = 264	10 µg/annus 16...25 aastat N ^a = 253			
	Ajapunkt ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	GMT ^c (95% CI ^c)	GMR ^d (95% CI ^d)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^e (jah/ei)
50% neutraliseeriva tiitri geomeetriline keskmise ^f (GMT ^c)	1 kuu pärast 2. annust	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Jah
	Ajapunkt ^b	n ^g (%) (95% CI ^h)	n ^g (%) (95% CI ^h)	Erinevus % ⁱ (95% CI ^j)	Immunogeensus- andmete ülekandmise eesmärk saavutatud ^k (jah/ei)
Seroloogilise vastuse määr (%) 50% neutraliseeriva tiitri korral ^f	1 kuu pärast 2. annust	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Jah

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhte (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil ja 1 kuu pärast 2. annust negatiivne ning SARS-CoV-2 1. ja 2. annuse visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse järgselt kogutud vereproovi) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ seroloogiliseks vastuseks.

- N = osalejate arv, kellel on enne vaktsineerimist ja 1 kuu pärast 2. annust kehtivad ja kindlad analüüsitulemused. Need väärtused on ka nimetajad, mida kasutatakse seroloogilise vastuse määrade osakaalude arvutamisel.
- Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmi keskmiste erinevuste (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- GMT-põhine immunogeensusandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui GMR-i kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.

- f. SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.
- g. n = osalejate arv, kellel tuvastati 1 kuu pärast 2. annust NT50 põhjal seroloogiline vastus.
- h. Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- i. Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (vanus 5...11 aastat miinus vanus 16...25 aastat).
- j. Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurminen meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- k. Seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensussandmete ülekandmine kinnitatakse juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui -10,0%.

Vaktsiini suhteline efektiivsus ≥ 16 -aastastel osalejatel – pärast tõhustusannust

Platseebokontrolliga tõhustusannuse uuringu 4 efektiivsuse vaheanalüüsis, mis viidi läbi ligikaudu 10 000 uuringust 2 värvatud osalejaga vanuses ≥ 16 aastat, hinnati kinnitatud COVID-19 juhte, mis tekkisid vähemalt 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni andmete kogumise lõppkuupäevani 5. oktoobril (tõhustusannuse järelkontrolli mediaan 2,5 kuud). Tõhustusannus manustati 5...13 kuud (mediaan 11 kuud) pärast teist annust. Hinnati esmase vaktsineerimisskeemi järgselt manustatud Comirnaty tõhustusannuse efektiivsust võrreldes platseeborühmas osalenutega, kellele tehti ainult esmane vaktsineerimisskeem.

Tabelis 15 on esitatud vaktsiini suhtelise efektiivsuse andmed ≥ 16 -aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta. Vaktsiini suhteline efektiivsus patsientidel, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta, oli 94,6% (95% usaldusvahemik 88,5...97,9%), mis sarnanes neil osalejatel täheldatule, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta. Seitse päeva pärast tõhustusannuse saamist täheldatud esmase COVID-19 juhtudest 7 tekkisid Comirnaty rühmas ja 124 platseeborühmas.

Tabel 15. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist – ≥ 16 -aastased osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta – hinnatava efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
	Comirnaty N ^a = 4695 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Platseebo N ^a = 4671 Juhud n1 ^b Jälgimisaeg ^c (n2 ^d)	Vaktsiini suhteline efektiivsus ^e % (95% CI ^f)
COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast tõhustusannuse saamist	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)

Märkus. Haigusjuhud kinnitati pöördtranskriptsiooni-polümeraasi ahelreaktsiooniga (RT-PCR) ja vähemalt ühe COVID-19-ga kooskõlas oleva sümptomiga (sümptomid olid muu hulgas palavik, uus või süvenev köha, uus või süvenev düspnoe, külmavärinad, uus või süvenev lihasevalu, uus maitse- või lõhnataju kaotus, valulik kõri, diarröa või oksendamine).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid (enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse saamisest) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. visiidiil negatiivne ning SARS-CoV-2 1. visiidiil ninakaapega tuvastamatu ning ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist tõhustusannuse manustamisest).

- a. N = konkreetses rühmas osalejate arv.
- b. n1 = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.

- c. Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast tõhustusannuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- d. n_2 = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- e. Vaktsiini suhteline efektiivsus Comirnaty tõhustusannuse rühmas võrreldes platseeborühmaga (tõhustusannuseta).
- f. Vaktsiini suhtelise efektiivsuse kahepoolne usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhiselt.

Immunogeensus lastel vanuses 5...11 aastat (s.t 5 kuni < 12-aastased) – pärast tõhustusannust
 Uuringus 3 manustati Comirnaty tõhustusannus 401-le juhuslikult valitud osalejale. Tõhustussannuse efektiivsus lastel vanuses 5...11 aastat tuletatakse immunogeensususe põhjal. Immunogeensususe hindamiseks määrati SARS-CoV-2 võrdlustüve (USA_WA1/2020) NT50. Üks kuu pärast tõhustusannuse saamist näitasid NT50 analüüsid GMT-de olulist suurenemist 5...11-aastastel lastel, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni kohta kuni 1 kuu pärast 2. annuse ja tõhustusannuse saamist. See analüüs on kokku võetud tabelis 16.

Tabel 16. Geomeetriliste keskmiste tiitrite kokkuvõte – NT50 – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta – II/III faas – immunogeensususe alarühm – 5...11-aastased – hinnatava immunogeensususega populatsioon

	Proovivõtu ajapunkt ^a		1 kuu pärast tõhustusannust/ 1 kuu pärast 2. annust
	1 kuu pärast tõhustusannust ($n^b = 67$)	1 kuu pärast 2. annust ($n^b = 96$)	
Analüüs	GMT ^c (95% CI ^e)	GMT ^c (95% CI ^e)	GMR ^d (95% CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	1253,9 (1116,0; 1408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

- a. Uuringuplaaniga kindlaks määratud vereproovi võtmise ajad.
- b. n = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused.
- c. GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmid keskmiste erinevuste (1 kuu pärast tõhustusannust miinus 1 kuu pärast 2. annust) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).

Kolmeannuselise 3 µg esmase vaktsineerimisskeemi efektiivsus ja immunogeensus imikutel ja lastel vanuses 6 kuud kuni 4 aastat

Uuringu 3 efektiivsuse analüüs viidi läbi 6 kuu kuni 4 aasta vanuses osalejate kombineeritud populatsioonis ning see tugines juhtumitel, mis kinnitati COVID 19 mRNA vaktsiini rühmas 873 osalejal ja platseeborühmas 381 osalejal (randomiseerimissuhe 2:1), kes said kõik 3 annust uuringuvaktsiini pimendatud jälgimisperioodi jooksul, mil omikroni variant SARS-CoV-2 (BA.2) oli domineeriv (andmete kogumise lõppkuupäev 17. juuni 2022).

Vaktsiini efektiivsuse tulemused 6 kuu kuni 4 aasta vanustel osalejatel pärast 3. annust on esitatud tabelis 17.

Tabel 17. Vaktsiini efektiivsus – COVID-19 esmakordne tekkimine alates 7. päevast pärast 3. annuse saamist – pimendatud jälgimisperiood – osalejad, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta enne 7. päeva möödumist 3. annuse saamisest – II/III faas – vanus 6 kuud kuni 4 aastat – hinnatava (3 annuse) efektiivsusega populatsioon

COVID-19 esmakordne tekkimine 7 päeva jooksul pärast 3. annuse saamist osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta*			
Alarühm	COVID-19 mRNA vaktsiin 3 mikrogrammi/annuses N^a=873 Juhud n¹^b Jälgimisaeg^c (n²^d)	Platseebo N^a=381 Juhud n¹^b Jälgimisaeg^c (n²^d)	Vaktsiini efektiivsuse % (95% CI^e)
6-kuused kuni 4-aastased	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2...4-aastased	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6...23-kuused	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Lühendid: NAAT = nukleiinhappe amplifikatsiooni meetod (*nucleic acid amplification test*);

N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

* Analüüsiti osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja virooloogilised tõendid (enne 7 päeva möödumist 3. annuse saamisest) SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta (st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidiil ja 1 kuu pärast 2. annust (kui on saadaval) ja 3. annuse visiidiil (kui on saadaval) negatiivne ning SARS-CoV-2 1., 2. ja 3. annuse visiidiil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidiil enne 7 päeva möödumist 3. annuse saamisest) ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

- N = konkreetsetes rühmas osalejate arv.
- n¹ = tulemusnäitajate määratlusele vastavate osalejate arv.
- Antud tulemusnäitaja kogu jälgimisaeg 1000 inimaasta kohta kõigil uuritava tulemusnäitaja riskirühma kuuluvatel osalejatel. COVID-19 haigusjuhtude loendamise periood: 7 päeva pärast 3. annuse manustamist kuni jälgimisperioodi lõpuni.
- n² = tulemusnäitaja riskirühma kuuluvate osalejate arv.
- Vaktsiini efektiivsuse kahepoolne 95% usaldusvahemik (CI) tuletatakse Clopperi ja Pearsoni meetodil, mida kohandatakse jälgimisaja põhisealt.

Vaktsiini efektiivsus osalejatel, kes olid või ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud, oli sarnane osalejadega, kes ei olnud varem SARS-CoV-2 infektsiooni põdenud.

Raske COVID-19 kriteeriumid (nagu on kirjeldatud uuringuplaanis, tuginedes FDA määratlusel ja kohandatuna lastele) olid täidetud 12 osalejal (8 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 4 platseeborühmas) vanuses 6 kuud kuni 4 aastat. Osalejatel vanuses 6...23 kuud olid raske COVID-19 kriteeriumid täidetud kolmel juhul (2 COVID-19 mRNA vaktsiini rühmas ja 1 platseeborühmas).

Immunogeensust analüüsiti uuringu 3 immunogeensusedmetode ülekandmise alarühmas osalenud 82 uuritaval vanuses 6...23 kuud ning uuringus 3 osalenud 143 uuritaval vanuses 2...4 aastat, kelle kohta

puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 3. annuse saamist (andmete kogumise lõppkuupäev 29. aprill 2022).

SARS-CoV-2 vastaste 50% neutraliseerivate antikehade tiitreid (NT50) võrreldi uuringu 3 II/III faasi immunogeensuse hindamise alarühmas osalenud uuritavatel vanuses 6...23 kuud ja uuritavatel vanuses 2...4 aastat 1 kuu möödumisel pärast 3-annuselist esmast vaktsineerimisskeemi ning uuringu 2 II/III faasis osalenud, juhuslikkuse alusel valitud uuritavatel vanuses 16...25 aastat 1 kuu möödumisel pärast 2-annuselist esmast vaktsineerimisskeemi; hindamiseks kasutati võrdlustüve (USA_WA1/2020) mikroneutraliseerimise analüüsi.

Esmastes immunogeensusesandmete ülekandmise analüüsides võrreldi geomeetrilisi keskmisi tiitreid (kasutades geomeetrilist keskmist suhet [GMR]) ja seroloogilise vastuse (määratletud kui NT50 $\geq$ 4-kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust)) määrasid hinnatava immunogeensusega populatsioonis 6...23 kuu vanustel ja 2...4-aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 3. annuse saamist, ning 16...25-aastastel osalejatel, kelle kohta puudusid tõendid infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu jooksul pärast 2. annuse saamist. Eelnevalt kindlaksmääratud immunogeensusesandmete ülekandmise kriteeriumid olid täidetud nii GMR-i kui ka seroloogilise vastuse erinevuse osas mõlemas vanuserühmas (tabel 18).

Tabel 18. SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) ja seroloogilise vastusega osalejate protsentuaalne erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi – immunogeensusesandmete ülekandmise alarühm – osalejad vanuses 6 kuud kuni 4 aastat (uuring 3) 1 kuu pärast 3. annust ja osalejad vanuses 16...25 aastat (uuring 2) 1 kuu pärast 2. annust – kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta – hinnatava immunogeensusega populatsioon

SARS-CoV-2 GMT-d (NT50) 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi							
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter) ^e							
Vanus	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 kuu pärast 3. annust)	Vanus	N ^a	GMT ^b (95% CI ^b) (1 kuu pärast 2. annust)	Vanus	GMR ^{c,d} (95% CI)
2...4 aastat	143	1535,2 (1388,2; 1697,8)	16...25 aastat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	2...4 aastat / 16...25 aastat	1,30 (1,13; 1,50)
6...23 kuud	82	1406,5 (1211,3; 1633,1)	16...25 aastat	170	1180,0 (1066,6; 1305,4)	6...23 kuud / 16...25 aastat	1,19 (1,00; 1,42)
Seroloogilise vastusega osalejate osakaalude erinevus 1 kuu pärast vaktsineerimisskeemi							
SARS-CoV-2 neutraliseerimise analüüs – NT50 (tiiter) ^e							
Vanus	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 kuu pärast 3. annust)	Vanus	N ^a	n ^f (%) (95% CI ^g) (1 kuu pärast 2. annust)	Vanus	Erinevus seroloogilise vastuse määra- des % ^h (95% CI ⁱ) ^j
2...4 aastat	141	141 (100,0) (97,4; 100,0)	16...25 aastat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2...4 aastat / 16...25 aastat	1,2 (1,5; 4,2)
6...23 kuud	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16...25 aastat	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6...23 kuud / 16...25 aastat	1,2 (3,4; 4,2)

Lühendid: CI = usaldusvahemik (*confidence interval*); GMR = geomeetrilise keskmise suhe (*geometric mean ratio*); GMT = geomeetrilise keskmise tiiter (*geometric mean titre*); LLOQ = kvantifitseerimise alampiir (*lower limit of quantitation*); NAAT = nukleiinhappe võimendusmeetod (*nucleic acid amplification test*); N-binding = SARS-CoV-2 nukleoproteiini siduv; NT50 = 50% neutraliseeriv tiiter; SARS-CoV-2 = raske ägeda respiratoorse sündroomiga koroonaviirus-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

Märkus. Analüüsi osalejaid, kelle kohta puudusid seroloogilised ja viroloogilised tõendid [(kuni 1 kuu pärast 2. annuse (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annuse (uuring 3) järgselt kogutud vereproovi)] SARS-CoV-2 infektsiooni varasema põdemise kohta [(st N-siduvate antikehade analüüs [seerumis] oli 1. annuse visiidil, 3. annuse visiidil (uuring 3) ja 1 kuu pärast 2. annust (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annust (uuring 3) negatiivne ning SARS-CoV-2 1., 2. ja 3. annuse (uuring 3) visiidil ninakaapega tuvastamatu ning kelle ninakaape uuringutulemused olid negatiivsed igal plaanivälisel visiidil kuni 1 kuu pärast 2. annuse (uuring 2) või 1 kuu pärast 3. annuse (uuring 3) järgselt kogutud vereproovi)] ja kelle anamneesis ei olnud COVID-19.

Märkus. Seroloogiline vastus on määratletud kui ≥ 4 -kordne suurenemine võrreldes uuringueelsete näitajatega (enne 1. annust). Kui uuringueelne näitaja on väiksem kui LLOQ, peetakse vaktsineerimisjärgset analüüsitulemust $\geq 4 \times \text{LLOQ}$ seroloogiliseks vastuseks.

- N = osalejate arv, kellel on antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused GMT-de kohta ning osalejate arv, kellel on nii ravi alguses kui ka antud annuse / proovide võtmise ajapunktides konkreetse analüüsi jaoks kehtivad ja kindlad analüüsitulemused seroloogilise vastuse määrade kohta.
- GMT-d ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite keskmise logaritmi ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel). Analüüsitulemustele, mille väärtus jäi alla LLOQ, määrati väärtuseks $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR-id ja kahepoolsed 95% usaldusvahemikud arvutati tiitrite logaritmide keskmiste erinevuste (noorem vanuserühm miinus vanus 16...25 aastat) ja vastavate usaldusvahemike astendamise (Student T jaotuse alusel).
- Mõlemas nooremas vanuserühmas (2...4 aastat, 6...23 kuud) kinnitatakse GMR-põhine immunogeensusandmete ülekandmine juhul, kui GMR-i suhte kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on $> 0,67$ ja GMR-i punkthinnang on $\geq 0,8$.
- SARS-CoV-2 NT50 määramiseks kasutati SARS-CoV-2 mNeonGreeni viiruse mikroneutraliseerimise analüüsi. Analüüsis kasutatakse USA_WA1/2020 tüvest pärinevat fluorestseeruvat reporterviirust ja viiruse neutraliseerimise kinnitamiseks kasutatakse Vero rakukultuuride monokihte. Näidis-NT50 määratletakse kui vastastikune seerumilahjendus, mille korral 50% viirusest neutraliseeritakse.
- n = osalejate arv, kellel oli antud analüüsile antud annuse / proovivõtu ajapunktis seroloogiline vastus.
- Täpne kahepoolne usaldusvahemik, mille arvutamiseks kasutati Clopperi-Pearsoni meetodit.
- Osakaalude erinevus, mille väljendamiseks kasutati protsenti (noorem vanuserühm miinus vanus 16...25 aastat).
- Kahepoolne usaldusvahemik (Miettineni ja Nurminen meetodi põhjal) osakaalude erinevuse väljatoomiseks, mille väljendamiseks kasutati protsenti.
- Mõlemas nooremas vanuserühmas (2...4 aastat, 6...23 kuud) kinnitatakse seroloogilise vastuse määrale tuginev immunogeensusandmete ülekandmine juhul, kui seroloogilise vastuse erinevuse kahepoolse 95% usaldusvahemiku alampiir on suurem kui $-10,0\%$, tingimusel, et GMR-il põhinevad immunogeensusandmete ülekandmise kriteeriumid on täidetud.

Tõhustusannuse immunogeensus pärast esmast vaktsineerimist teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga

Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi) efektiivsus isikutel, kelle esmane vaktsineerimisskeem oli lõpule viidud teise müügiluba omava COVID-19 vaktsiiniga (heteroloogne tõhustusannus), tuletatakse sõltumatu riikliku terviseinstituudi (National Institute of Health, NIH) I/II faasi avatud kliinilise uuringu (Ameerika Ühendriikides korraldatud uuring NCT04889209) immunogeensusandmetest. Selles uuringus said täiskasvanud (vanuses 19...80 aastat), kelle esmane vaktsineerimisskeem Moderna 100 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga ($N = 51$, keskmine vanus 54 ± 17 aastat), Jansseni vaktsiini ühekordse annusega ($N = 53$, keskmine vanus 48 ± 14 aastat) või Comirnaty 30 mikrogrammi kaheannuselise seeriaga ($N = 50$, keskmine vanus 50 ± 18) oli lõpule viidud vähemalt 12 nädalat enne uuringusse kaasamist ja kes ei teatanud SARS-CoV-2 infektsioonist, Comirnaty tõhustusannuse (30 mikrogrammi). Comirnaty tõhustusannus kutsus Jansseni, Moderna ja Comirnaty esmase vaktsineerimisskeemi järgselt esile neutraliseerivate antikehade tiitrite vastavalt 36-, 12- ja 20-kordse suurenemise.

Comirnaty heteroloogset tõhustusannust hinnati ka mitmekeskesuselises randomiseeritud, kontrollrühmaga II faasi uuringus CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), kus hinnati kolmanda tõhustusannuse

efektiivsust COVID-19 vastu. Uuringus osalenud 107 täiskasvanut (keskmine vanus 71 aastat, kvartiilidevaheline vahemik 54...77 aastat) randomiseeriti vähemalt 70 päeva pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini kahe annuse saamist. Pärast AstraZeneca COVID-19 vaktsiini esmast seeriat suurenes pseudoviiruse (metsiktüüpi) neutraliseerivate antikehade tiitri (NT50) GMR-kordne muutus Comirnaty heteroloogse tõhustusannuse korral ($n = 95$) 21,6 korda.

Immunogeensus rasedatel osalejatel ja rasedate osalejate imikutel – pärast Comirnaty 2 annust

Uuring 9 oli rahvusvaheline platseebokontrolliga, vaatlejale pimendatud II/III faasi uuring, kuhu kaasati 18-aastased ja vanemad rasedad osalejad, kes pidid saama 2 annust Comirnaty't ($n = 173$) või platseebot ($n = 173$). Rasedatele osalejatele manustati Comirnaty esimene annus 24...34 rasedusnädalal ja enamikule (90,2%) manustati teine annus 19...23 päeva pärast 1. annuse manustamist.

Kirjeldav immunogeensus analüüs, kus hinnati neutraliseerivate GMT-de suhet (GMR) 1 kuu pärast 2. annuse manustamist, viidi läbi rasedatel osalejatel, kellele manustati uuringus 9 Comirnaty't; andmeid võrreldi uuringu 2 mitterasedate naissoost osalejate alarühmaga. Hinnatava immunogeensusiga populatsioonis, mis hõlmas uuritavad, kellele manustati Comirnaty't uuringu 9 rasedate osalejate rühmas ($n = 111$) ja uuringu 2 mitterasedate naissoost osalejate rühmas ($n = 114$), oli vanuse mediaan 30 aastat (vahemikus 18...44 aastat); neist vastavalt 37,8% vs. 3,5% olid uuringueelselt SARS-CoV-2 suhtes positiivsed.

Osalejate seas, kelle kohta puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, oli SARS-CoV-2 50% neutraliseeriv GMT 1 kuu pärast 2. annust rasedatel osalejatel väiksem (uuring 9) kui mitterasedatel naissoost osalejatel (uuring 2) (GMT-de suhe [GMR] oli 0,67 (95%) CI: 0,50; 0,90).

Osalejate seas, kelle kohta olid või puudusid tõendid varasema SARS-CoV-2 infektsiooni põdemise kohta kuni 1 kuu pärast 2. annust, oli mudeli järgi kohandatud GMT 1 kuu pärast 2. annust rasedatel osalejatel ja mitterasedatel naissoost osalejatel sarnane (mudeli järgi kohandatud GMT-de suhe [GMR] oli 0,95 (95% CI: 0,69; 1,30). Mudeli järgi kohandatud GMT ja GMR arvutati regressioonimudeli põhjal, mis kohandati vanuse ja uuringueelsete neutraliseerivate tiitrite järgi.

Immunogeensus immuunpuudulikkusega osalejatel (täiskasvanud ja lapsed)

Uuring 10 on avatud IIb faasi uuring ($n = 124$), kuhu kaasati immuunpuudulikkusega osalejad vanuses 2...< 18 aastat, kes said ravi immunomodulaatoriga või kellele oli tehtud elundisiirdamine (viimase 3 kuu jooksul) ja kes said ravi immunosuppressantidega või kellele oli tehtud luuüdi või tüvirakkude siirdamine vähemalt 6 kuud enne uuringusse registreerumist ning immuunpuudulikkusega 18-aastastel ja vanematel osalejatel, kellel ravitakse mitteväikerakk-kopsuvähki (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) või kroonilist lümfotsüüt leukeemiat (*chronic lymphocytic leukaemia*, CLL) ja kellele tehakse sekundaarse kuni lõppstaadiumis neeruhaiguse tõttu hemodialüüsi või kelle autoimmuunset põletikulist haigust ravitakse immunomodulaatoriga. Osalejatele manustati Comirnaty 4 eakohast annust (3 mikrogrammi, 10 mikrogrammi või 30 mikrogrammi); esimesed 2 annust manustati 21-päevase vahega, 3. annus 28 päeva pärast 2. annust ning seejärel 4. annus 3...6 kuud pärast 3. annust.

Immunogeensusandmete analüüsid 1 kuu pärast 3. annust (26 osalejat vanuses 2...< 5 aastat, 56 osalejat vanuses 5...< 12 aastat, 11 osalejat vanuses 12...< 18 aastat ja 4 osalejat vanuses ≥ 18 aastat) ja 1 kuu pärast 4. annust (16 osalejat vanuses 2...< 5 aastat, 31 osalejat vanuses 5...< 12 aastat, 6 osalejat vanuses 12...< 18 aastat ja 4 osalejat vanuses ≥ 18 aastat) näitasid hinnatavas immunogeensuspopulatsioonis, mis hõlmas osalejaid, kelle kohta puudusid tõendid varasema infektsiooni põdemise kohta, vaktsiini esile kutsunud immuunvastust. Täheldatud GMT-d olid 1 kuu pärast 3. annust oluliselt suuremad ja suurenesid

1 kuu pärast 4. annust veelgi ning jäid suureks ka 6 kuud pärast 4. annust võrreldes väärtustega, mida täheldati enne uuringuvaktsiini manustamist kõigis vanuserühmades ja haiguste alarühmades.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Comirnaty'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 ennetamises (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Üldine toksilisus

Rottidel, kellele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't (inimesele mõeldud 3 täisannust üks kord nädalas, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad), tekkisid süstekoha tursed ja erüteem ning suurenes vere valgeliblede (sh basofiilide ja eosinofiilide) arv, mis on kooskõlas põletikulise ravivastusega; lisaks täheldati portaalh hepatotsüütide vakuoliseerumist (ilma maksakahjustusteta). Kõik toimed olid pöörduvad.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Genotoksilisuse ega kartsinogeensusu uuringuid ei tehtud. Eeldatakse, et vaktsiini koostisosadel (lipiidid ja mRNA) ei ole genotoksilist potentsiaali.

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisust uuriti rottidega tehtud fertiilsuse ja arengutoksilisuse kombineeritud uuringus, kus emasetele rottidele manustati intramuskulaarselt Comirnaty't enne paaritumist ja tiinuse ajal (inimesele mõeldud 4 täisannust, mille tagajärjel on kontsentratsioonid rottidel kehakaalu erinevuste tõttu suhteliselt suuremad; annused manustati ajavahemikus alates 21. päevast enne paaritumist kuni 20. tiinuspäevani). SARS-CoV-2 neutraliseerivad antikehareaktsioonid tekkisid nii emasloomadel (ajavahemikus alates enne paaritumist kuni uuringu lõpuni 21. postnataalsel päeval) kui ka loodetel ja järglastel. Vaktsiiniga seotud toimeid emasloomade viljakusele, tiinusele ega embrüofetaalsele/järglaste arengule ei olnud. Vaktsiini platsentabarjääri läbimise või piimaga eritumise kohta andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

((4-hüdroksübutüül)asaandiüül)bis(heksaan-6,1-diüül)bis(2-heksüüldekanooat) (ALC-0315)

2-[(polüetüleenglükool)-2000]-N,N-ditetradetsüülatseetamiid (ALC-0159)

1,2-distearoüül-sn-glütsero-3-fosfokoliin (DSPC)

Kolesterool

Trometamool

Trometamoolvesinikkloriid

Sahharoos

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

Avamata külmutatud viaalidel ja ainult külmkapis hoitud viaalidel on erinev kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused.

- Külmutatud viaalidele trükitud EXP kehtib temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.
- Ainult külmkapis hoitud viaalidele trükitud EXP kehtib temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

Kinnitage vastav kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused.

Külmutatud viaalid

Üheannuselised ja mitmeannuselised viaalid

Vaktsiin tarnitakse külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Külmutatud vaktsiini võib hoida pärast kättesaamist temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$ või $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$.

18 kuud säilitamisel temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$.

Ülessulanud (eelnevalt külmutatud) viaale võib 18-kuulise kõlblikkusaja jooksul säilitada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ kuni 10 nädalat.

Üles sulada laskmise protseduur

Üheannuselised viaalid

Kui üheannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 2 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Mitmeannuselised viaalid

Kui mitmeannuselisi viaale on säilitatud külmutatult temperatuuril $-90\text{ °C} \dots -60\text{ °C}$, võib vaktsiini 10 viaaliga pakendid lasta üles sulada temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ 6 tunni jooksul või üksikud viaalid lasta üles sulada toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 30 minutit.

Ülessulanud (eelnevalt külmutatud) viaalid

10 nädalat säilitamist ja transporti temperatuuril 2 °C...8 °C 18-kuulise kõlblikkusaaja jooksul.

- Pärast vaktsiini võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb märkida välispakendile uus kõlblikkusaeg ning selle möödumisel tuleb vaktsiin ära kasutada või hävitada. Algne kõlblikkusaeg tuleb läbi kriipsutada.
- Kui vaktsiini tarnitakse temperatuuril 2 °C...8 °C, tuleb seda hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. Välispakendil olev kõlblikkusaeg peab olema uuendatud, et kajastada kõlblikkusaega külmkapis säilitamisel, ning algne kõlblikkusaeg peab olema läbi kriipsutatud.

Avamata viaale võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C.

Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ülessulanud vaktsiini ei tohi uuesti külmutada.

Külmkapist väljavõetud eelnevalt külmutatud viaalide käsitsemine erinevatel temperatuuridel

- Stabiilsusandmed näitavad, et ravim säilib avamata viaalis kuni 10 nädalat, kui seda hoitakse temperatuuril -2 °C...2 °C 10-nädalase säilitusaaja jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.
- Stabiilsusandmed näitavad, et viaali võib hoida kuni 24 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C, sealhulgas kuni 12 tundi pärast korgi esmakordset läbistamist.

See teave on mõeldud tervishoiutöötajate juhendamiseks ainult ajutiste temperatuurikõikumiste korral.

Ainult külmkapis hoitud viaalid

Mitmeannuselised viaalid

Vaktsiin tarnitakse ja säilitatakse temperatuuril 2 °C...8 °C (hoitud ainult külmkapis).

12 kuud säilitamisel temperatuuril 2 °C...8 °C.

Avatud viaalid

Dispersiooni kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...30 °C, see hõlmab kuni 6 tunni pikkust transpordiaega. Kui pakendi avamise meetod ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Klaassüstlid

Vaktsiin tarnitakse ja säilitatakse temperatuuril 2 °C...8 °C (ainult külmkapis).

12 kuud säilitamisel temperatuuril 2 °C...8 °C.

Süstleid võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C ja neid võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Külmutatud viaalid

Hoida üheannuselised külmutatud viaalid ja mitmeannuselised külmutatud viaalid sügavkülmas temperatuuril -90 °C...-60 °C.

Ainult külmkapis hoitud viaalid ja klaassüstlid

Ainult külmkapis hoitud viaalid ja klaassüstlid hoida temperatuuril 2 °C...8 °C. MITTE LASTA KÜLMUDA.

Viaalid ja süstlid

Hoida vaktsiin originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamise ajal tuleb vähendada valguse ligipääsu ning kaitsta otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi ülessulamist ja esmakordset avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabel 19. Comirnaty XFG pakendi iseloomustus ja sisu

Ravim	Sisu	Konteiner	Annuseid konteineris (vt lõigud 4.2 ja 6.6)	Pakendi suurused
Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteetilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav hall plastkate.	Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (halli plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	10 viaali
Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis	Tarnitakse üheannuselises nõelata süstlis, millel on kolvikork (sünteetilisest broombutüülkummist) ja otsakork (sünteetilisest broombutüülkummist).	I tüüpi klaasist süstel	Üks 0,3 ml annus	1 süstel või 10 süstlit
Comirnaty XFG 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Tarnitakse 2 ml läbipaistvas viaalis (I tüüpi klaasist), mis on suletud punnkorgi (sünteetilisest broombutüülkummist) ja kinnitatud alumiiniumümbrisega, millel on eemaldatav sinine plastkate.	Üheannuseline viaal (sinise plastkattega)	Üks 0,3 ml annus	10 viaali
		Mitmeannuseline viaal (2,25 ml) (halli plastkattega)	Kuus 0,3 ml annust	10 viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamiseelse käsitlemise juhend

Süstedispersiooni steriilsuse tagamiseks peab Comirnaty XFG ettevalmistav tervishoiutöötaja järgima aseptika nõudeid.

Juhised üheannuseliste ja mitmeannuseliste viaalide kasutamiseks

- **Veenduge**, et viaalil oleks kas:
 - **hall plastkate** ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon** (12-aastased ja vanemad täiskasvanud või noorukid) või
 - **sinine plastkate** ja ravimi nimetus oleks **Comirnaty XFG 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon** (lapsed vanuses 6 kuud kuni 11 aastat).
- Kui viaalil on muu ravimi nimetus, vt vastava ravimvormi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Külmutatud viaalid

- Kui viaale hoitakse külmutatuna, tuleb need enne kasutamist lasta üles sulada. Külmunud viaalid tuleb ülessulamiseks viia ruumi, mille temperatuur on 2 °C...8 °C. Enne kasutamist tuleb veenduda, et viaalid oleks täielikult üles sulanud.
 - Üheannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 2 tundi.
 - Mitmeannuselised viaalid: 10 viaaliga üheannuseliste viaalide pakendi ülessulamine võib võtta 6 tundi.
- Pärast viaalide võtmist temperatuurile 2 °C...8 °C tuleb uuendada karbil olevat kõlblikkusaega.
- Avamata viaale võib **hoida kuni 10 nädalat temperatuuril 2 °C...8 °C**, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Teise võimalusena võib üksikuid külmutatud viaale lasta üles sulada 30 minuti jooksul temperatuuril kuni 30 °C.
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C. Ülessulanud viaale võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

Ainult külmkapis hoitud viaalid

- Avamata viaale hoitakse temperatuuril 2 °C...8 °C, ületamata trükitud kõlblikkusaega (EXP).
- Enne kasutamist võib avamata viaale hoida kuni 12 tundi temperatuuril kuni 30 °C ja käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.

0,3 ml annuste ettevalmistamine

- Segamiseks pöörake viaale enne kasutamist ettevaatlikult 10 korda ümber. Mitte loksutada.
- Enne segamist võib dispersioon sisaldada valgeid kuni valkjaid läbipaistmatuid amorfseid osakesi.
- Pärast segamist peab vaktsiin olema:
 - **halli plastkattega** viaalis: valge kuni valkjas, ilma nähtavate osakesteta dispersioon;
 - **sinise plastkattega** viaalis: selge kuni kergelt pärlelav, ilma nähtavate osakesteta dispersioon.
- Kui vaktsiinis on nähtavaid osakesi või kui selle värv on muutunud, ei tohi seda kasutada.
- Kontrollige, kas viaal on üheannuseline või mitmeannuseline ja järgige vastavaid alltoodud kasutusjuhiseid:
 - Üheannuselised viaalid
 - Tõmmake viaalist üks 0,3 ml annus vaktsiini.
 - Hävitage viaal ja järelejäänud vaktsiin.
 - Mitmeannuselised viaalid
 - Mitmeannuselised viaalid sisaldavad kuut 0,3 ml annust.
 - Järgides aseptika nõudeid puhastage viaali punnkork ühekordse antiseptilise tampooniga.
 - Tõmmake viaalist 0,3 ml Comirnaty XFG.

- Kuue annuse väljatõmbamiseks ühest viaalist tuleb kasutada **väikese tühimahuga süstlaid ja/või nõelu**. Süstla ja nõela kombinatsiooni tühimaht ei tohi olla suurem kui 35 mikrolitrit. Standardsete süstalde ja nõelte kasutamise korral ei pruugi ühes viaalis olla kuuenda annuse väljatõmbamiseks piisavalt vaktsiini.
- Üks vaktsiiniannus peab olema 0,3 ml.
- Kui viaali jäänud vaktsiinist ei piisa täielikuks 0,3 ml annuseks, tuleb viaal ja järelejäänud vaktsiin hävitada.
- Märkige mitmeannuselisele viaalile õige kuupäev/kellaaeg. Hävitage kasutamata vaktsiin 12 tunni möödumisel pärast esmast läbistamist.

Juhised klaassüstlite kasutamiseks

- Süstleid võib hoida enne kasutamist kuni 12 tundi temperatuuril 8 °C...30 °C ja neid võib käsitseda tavapärase valgustusega tubastes tingimustes.
- Eemaldage otsakork, pöörates seda aeglaselt vastupäeva. Mitte loksutada. Kinnitage süstlele intramuskulaarseks süsteks sobiv nõel ja manustage kogu süstli sisu.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Saksamaa
Telefon: +49 6131 9084-0
Faks: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Tabel 20. Comirnaty XFG müügiloa numbrid

Ravim	Konteiner	Müügiloa number
Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Mitmeannuselised viaalid (külmutatud)	EU/1/20/1528/052
	Mitmeannuselised viaalid (hoitud ainult külmkapis)	EU/1/20/1528/053
Comirnaty XFG 30 mikrogrammi/annuses süstedispersioon süstlis	1 klaassüstel	EU/1/20/1528/054
	10 klaassüstlit	EU/1/20/1528/055
Comirnaty XFG 10 mikrogrammi/annuses süstedispersioon	Üheannuselised viaalid	EU/1/20/1528/056
	Mitmeannuselised viaalid	EU/1/20/1528/057

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. detsember 2020
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

07.2026

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.