КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия
Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка
Comirnaty XFG 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия
иРНК ваксина срещу COVID-19
COVID-19 mRNA Vaccine

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Да не се разрежда преди употреба.

Таблица 1. Comirnaty XFG - качествен и количествен състав

Лекарствена форма на продукта	**Опаковка**	**Дози в опаковка (вж. точки 4.2 и 6.6)**	**Съдържание на доза**
Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия	Многодозов флакон (2,25 ml) (сиво капаче)	6 дози по 0,3 ml	Една доза (0,3 ml) съдържа 30 микрограма, иРНК, кодираща XFG (mRNA encoding XFG), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).
Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка	Предварително напълнена спринцовка	1 доза 0,3 ml	
Comirnaty XFG 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия	Еднодозов флакон (синьо капаче)	1 доза 0,3 ml	Една доза (0,3 ml) съдържа 10 микрограма иРНК, кодираща XFG (mRNA encoding XFG), иРНК ваксина срещу COVID-19 (нуклеозидно модифицирана, включена в липидни наночастици).
	Многодозов флакон (2,25 ml) (синьо капаче)	6 дози по 0,3 ml	

иРНК, кодираща XFG, е едноверижна, 5’-кепирана информационна РНК (иРНК), произведена с използване на безклетъчна *in vitro* транскрипция от съответните ДНК-матрици, кодиращи вирусния S (spike) протеин на SARS-CoV-2 (Omicron XFG).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия

Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия представлява бяла до почти бяла дисперсия (pH: 6,9-7,9).
Comirnaty XFG 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия представлява бистра до леко опалесцентна дисперсия (pH: 6,9-7,9).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Comirnaty XFG инжекционна дисперсия е показана за активна имунизация за превенция на заболяването COVID-19, причинено от SARS-CoV-2, на лица на възраст 6 месеца и по-големи.

Употребата на тази ваксина трябва да е в съответствие с официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лица на възраст 12 и повече години
Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия се прилага интрамускулно като единична доза 0,3 ml на лица на възраст 12 и повече години, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19 (вж. точки 4.4 и 5.1).

На лица, които преди това са ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty XFG трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години)
Comirnaty XFG 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия се прилага интрамускулно като единична доза 0,3 ml на деца на възраст 5 до 11 години, независимо от предишния ваксинационен статус за COVID-19 (вж. точки 4.4 и 5.1).

На лица, които преди това са ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty XFG трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години, които не са получавали ваксина срещу COVID-19
Comirnaty XFG 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия се прилага интрамускулно като първичен курс от 2 дози. Препоръчва се втората доза да се приложи 8 седмици след първата доза (вж. точки 4.4 и 5.1).

Ако дете навърши 5 години в интервала между приложението на дозите от първичния курс, това дете трябва да завърши първичния курс на същото дозово ниво от 10 микрограма.

Кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години с анамнеза за завършен курс на първична ваксинация срещу COVID-19
Comirnaty XFG 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия се прилага интрамускулно като единична доза.

На лица, които преди това са ваксинирани с ваксина срещу COVID-19, Comirnaty XFG трябва да се прилага най-малко 3 месеца след последната доза ваксина срещу COVID-19.

Кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години, получили 1 или 2 дози от първичния курс от 3 дози по 3 µg
Допълнителни дози Comirnaty XFG 10 микрограма/доза може да се приложат, за да се завърши първичният курс от 3 дози. Втората доза може да се приложи 3 седмици след първата доза, последвано от трета доза най-малко 8 седмици след втората доза (вж. точка 4.8 и 5.1).

Тежко имунокомпрометирани лица
На лица, които са тежко имунокомпрометирани, допълнителни дози може да се прилагат съгласно националните препоръки (вж. точка 4.4).

Взаимозаменяемост
Първичният курс при ваксинация с Comirnaty XFG 10 микрограма/доза може да се състои от всеки един от използваните в миналото или понастоящем варианти на ваксината Comirnaty, но не трябва да се надвишава общият брой дози, изисквани за първичен курс. Първичният курс трябва да се прилага само веднъж.

Взаимозаменяемостта на Comirnaty с ваксини срещу COVID-19 от други производители не е установена.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на ваксината при кърмачета на възраст под 6 месеца все още не са установени.

Популация в старческа възраст
Не се налага коригиране на дозата при лица в старческа възраст на 65 и повече години.

Начин на приложение

Comirnaty XFG инжекционна дисперсия трябва да се прилага интрамускулно (вж. точка 6.6). Да не се разрежда преди употреба.

Предпочитаното място е делтоидният мускул в горната част на ръката.

Не инжектирайте ваксината интраваскуларно, подкожно или интрадермално.

Ваксината не трябва да се смесва в една и съща спринцовка с други ваксини или лекарствени продукти.

За предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди приложение на ваксината, вижте точка 4.4.

За указания относно размразяването, работата и изхвърлянето на ваксината вижте точка 6.6.

Еднодозови флакони
Еднодозовите флакони Comirnaty XFG съдържат 1 доза ваксина от 0,3 ml.

- Изтеглете единична доза Comirnaty XFG от 0,3 ml.
- Изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Многодозови флакони
Многодозовите флакони Comirnaty XFG съдържат 6 дози ваксина по 0,3 ml. За да се изтеглят 6 дози от един флакон, трябва да се използват спринцовки и/или игли с малък (неизползваем) мъртъв обем. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв

обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон. Независимо от вида на спринцовката и иглата:

- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина.
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Не събирайте излишъците ваксина от няколко флакона.

Предварително напълнени спринцовки

- Всяка еднодозова предварително напълнена спринцовка с Comirnaty XFG съдържа 1 доза 0,3 ml ваксина.
- Поставете подходяща игла за интрамускулна инжекция и приложете целия обем.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Свръхчувствителност и анафилаксия
Има съобщения за събития на анафилаксия. Винаги трябва да има на разположение подходящо медицинско лечение и наблюдение в случай на анафилактична реакция след приложение на ваксината.

Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на най-малко 15 минути след ваксинацията. Не трябва да се прилага следваща доза от ваксината на лица, получили анафилаксия след предишна доза Comirnaty.

Миокардит и перикардит
Съществува повишен риск от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty. Тези заболявания могат да се развият до няколко дни след ваксинацията и настъпват предимно в рамките на 14 дни. Те са наблюдавани по-често след втората ваксинация и по-често при по-млади мъже (вж. точка 4.8). Наличните данни показват, че в повечето случаи настъпва възстановяване. В някои случаи се налага поддържане с интензивни грижи и има наблюдавани случаи с летален изход.

Медицинските специалисти трябва да бъдат бдителни за признаците и симптомите на миокардит и перикардит. Ваксинираните лица (включително родителите или обгрижващите лица) трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият симптоми, показателни за миокардит или перикардит, като (остра и продължителна) болка в гърдите, задух или палпитации след ваксинацията.

Медицинските специалисти трябва да направят справка с ръководствата и/или специалистите за диагностициране и лечение на това заболяване.

Реакции, свързани с тревожност
Във връзка със самия процес на ваксинация могат да възникнат реакции, свързани с тревожност, включително вазовагални реакции (синкоп), хипервентилация или реакции, свързани със стреса (напр. замаяност, палпитации, ускорена сърдечна честота, промени в кръвното налягане, парестезия, хипестезия и изпотяване). Реакциите, свързани със стреса, са преходни и отзвучават от само себе си. Хората трябва да бъдат посъветвани да информират за тези симптоми ваксиниращия ги за оценка. Важно е да се вземат предпазни мерки, за да се предотврати нараняване от припадане.

Съпътстващо заболяване
Ваксинацията трябва да се отложи при лица, страдащи от остро тежко фебрилно заболяване или остра инфекция. Наличието на лека инфекция и/или невисока температура не трябва да става причина за отлагане на ваксинацията.

Тромбоцитопения и нарушения на кръвосъсирването
Както при други интрамускулни инжекции ваксината трябва да се прилага внимателно при лица, получаващи антикоагулантна терапия или лица с тромбоцитопения или някакво нарушение на кръвосъсирването (като хемофилия), тъй като при тези лица могат да възникнат кървене или образуване на синини след интрамускулно приложение.

Имунокомпрометирани лица
Безопасността и имуногенността са оценени при ограничен брой имунокомпрометирани лица, включително тези, получаващи имуносупресивна терапия (вж. точки 4.8 и 5.1). Ефикасността на Comirnaty XFG може да е по-ниска при имунокомпрометирани лица.

Продължителност на защитата
Продължителността на защитата, предоставяна от ваксината, не е известна, тъй като тя все още се определя в текущи клинични проучвания.

Ограничения на ефективността на ваксината
Както при всяка ваксина, ваксинацията с Comirnaty XFG може да не защити всички ваксинирани. Ваксинираните може да не са напълно защитени до 7-мия ден след ваксинацията.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия може да се прилага съпътстващо със сезонна противогрипна ваксина.

При лица на възраст 18 и повече години Comirnaty XFG може да се прилага съпътстващо с пневмококова конюгатна ваксина (pneumococcal conjugate vaccine, PCV).

При лица на възраст 18 и повече години Comirnaty XFG може да се прилага съпътстващо с ваксина на базата на протеин срещу респираторно-синцитиален вирус (рекомбинантна, без адювант) (respiratory syncytial virus, RSV).

При лица на възраст 65 и повече години Comirnaty XFG може да се прилага съпътстващо с ваксина на базата на протеин срещу RSV (рекомбинантна, без адювант) и висока доза противогрипна ваксина.

Различните инжекционни ваксини трябва да се прилагат на различни места за инжектиране.

Съпътстващото приложение на Comirnaty XFG 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия с други ваксини не е проучено.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty XFG по време на бременност.

Все пак има ограничени данни от клинични проучвания (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност), от употребата на Comirnaty при бременни жени, участници в проучванията. Голям обем данни, получени от наблюдението на бременни жени, ваксинирани с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty през втория и третия триместър, не показват увеличаване на случаите на бременност с нежелан изход. Макар че данните за изход от бременността след ваксинация, проведена по време на първия триместър, понастоящем са ограничени, не се наблюдава повишен риск от спонтанен аборт. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постналталното развитие (вж. точка 5.3). Въз основа на наличните данни при други варианти на ваксината, Comirnaty XFG може да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Все още липсват данни относно употребата на Comirnaty XFG в периода на кърмене.

Все пак не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на ваксината при кърмачката е незначителна. Данните от наблюдението на жени, които са кърмели след ваксинация с първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty, не показват риск от нежелани ефекти при кърмени новородени/кърмачета. Comirnaty XFG може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват преки или непреки ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Comirnaty XFG не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от ефектите, посочени в точка 4.8, могат временно да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Изводите по отношение на безопасността на Comirnaty XFG се основават на данните за безопасност на предишните ваксини Comirnaty.

Първоначално разрешена за употреба ваксина Comirnaty
Кърмачета на възраст 6 до 23 месеца – след 3 дози от първичната серия по 3 µg
В анализ на Проучване 3 (фаза 2/3), 2 176 кърмачета (1 458, получили първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty 3 µg и 718, получили плацебо) са на възраст 6 до 23 месеца.

Най-честите нежелани реакции при кърмачета на възраст 6 до 23 месеца, получили която и да е доза от първичния курс, са раздразнителност (> 60%), сънливост (> 40%), понижен апетит

(> 30%), чувствителност на мястото на инжектиране (> 20%), зачервяване на мястото на инжектиране и повишена температура (> 10%).

Деца на възраст 2 до 4 години – след 3 дози от първичната серия по 3 µg
В анализ на Проучване 3 (фаза 2/3) 3 541 деца (2 368, получили Comirnaty 3 µg и 1 173, получили плацебо) са на възраст 2 до 4 години.

Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 2 до 4 години, получили която и да е доза от първичния курс, включват болка на мястото на инжектиране и умора (> 40%), зачервяване на мястото на инжектиране и повишена температура (> 10%).

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
В Проучване 3 общо 3 109 деца на възраст 5 до 11 години са получили най-малкото 1 доза от първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty 10 µg и общо 1 538 деца на възраст 5 до 11 години са получили плацебо. Към момента на анализа на фаза 2/3 на Проучване 3, с данни до датата на заключване на данните 20 май 2022 г., 2 206 (1 481, получили Comirnaty 10 µg, и 725, получили плацебо) деца са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза в плацебо-контролирания заслепен период на проследяване. Оценката на данните за безопасност в Проучване 3 продължава.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при участници на възраст 5 до 11 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст 5 до 11 години, които са получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 50%), главоболие (> 30%), зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (≥ 20%), миалгия, втрисане и диария (> 10%).

Деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. от 5 до под 12 години) – след бустер доза
В подгрупа от Проучване 3 общо 2 408 деца на възраст от 5 до 11 години са получили бустер доза Comirnaty 10 µg най-малко 5 месеца (диапазон 5,3 до 19,4 месеца) след завършване на първичната серия. Анализът на подгрупата във фаза 2/3 на Проучване 3 се основава на данни до датата на заключване на данните 28 февруари 2023 г. (медиана на времето на проследяване 6,4 месеца).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след първичния курс. Най-честите нежелани реакции при деца на възраст от 5 до 11 години след бустер дозата са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, втрисане, зачервяване и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

Юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При анализ на данните от дългосрочното проследяване за безопасност в Проучване 2, 2 260 юноши (1 131, ваксинирани с Comirnaty и 1 129, получили плацебо) са на възраст 12 до 15 години. От тях 1 559 юноши (786, ваксинирани с Comirnaty и 773, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза.

Общият профил на безопасност на Comirnaty при юноши на възраст 12 до 15 години е подобен на наблюдавания при участници на възраст 16 и повече години. Най-честите нежелани реакции при юноши на възраст 12 до 15 години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 90%), умора и главоболие (> 70%), миалгия и втрисане (> 40%), артралгия и пирексия (> 20%).

Участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози
В Проучване 2 общо 22 026 участници на възраст 16 или повече години са получили най-малкото 1 доза от първоначално разрешената за употреба ваксина Comirnaty и общо 22 021 участници на възраст 16 или повече години са получили плацебо (включително 138 и

145 юноши на 16- и 17-годишна възраст съответно в групата с ваксината и групата на плацебо). Общо 20 519 участници на възраст 16 или повече години са получили 2 дози Comirnaty.

Към момента на анализа на Проучване 2 с дата на заключване на данните 13 март 2021 г. за плацебо-контролирания заслепен период на проследяване до датите на разслепяване на участниците, общо 25 651 (58,2%) участници (13 031, получили Comirnaty, и 12 620, получили плацебо) на възраст 16 и повече години са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след втората доза. Това включва общо 15 111 (7 704, получили Comirnaty, и 7 407, получили плацебо) участници от 16- до 55-годишна възраст и общо 10 540 (5 327, получили Comirnaty, и 5 213, получили плацебо) участници на възраст 56 и повече години.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 16 и повече години, получили 2 дози, са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 50%), миалгия (> 40%), втрисане (> 30%), артралгия (> 20%), пирексия и подуване на мястото на инжектиране (> 10%) и обикновено са леки или умерени по интензитет и отзвучават в рамките на няколко дни след ваксинацията. Малко по-малка честота на събитията на реактогенност се свързва с по-голяма възраст.

Профилът на безопасност при 545 участници на възраст 16 и повече години, ваксинирани с Comirnaty, които са били серопозитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво, е подобен на наблюдавания при общата популация.

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза
Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 306 възрастни на възраст 18 до 55 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 6 месеца (диапазон 4,8 до 8,0 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 8,3 месеца (диапазон 1,1 до 8,5 месеца), а 301 участници са проследявани в продължение на ≥ 6 месеца след бустер дозата до датата на заключване на данните (22 ноември 2021 г.).

Общият профил на безопасност за бустер дозата е подобен на наблюдавания след 2 дози. Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 18 до 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 80%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия (> 30%), втрисане и артралгия (> 20%).

В Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са получили бустер доза Comirnaty (5 081 участници) или плацебо (5 044 участници) най-малко 6 месеца след втората доза Comirnaty. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване след бустер дозата в заслепения плацебо-контролиран период на проследяване до датата на заключване на данните (8 февруари 2022 г.) е 2,8 месеца (диапазон 0,3 до 7,5 месеца). От тях 1 281 участници (895, ваксинирани с Comirnaty и 386, получили плацебо) са проследявани в продължение на ≥ 4 месеца след бустер дозата Comirnaty. Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Една подгрупа участници във фаза 2/3 на Проучване 2 - 825 юноши на възраст 12 до 15 години, завършили първоначалния 2-дозов курс с Comirnaty, са получили бустер доза Comirnaty приблизително 11,2 месеца (диапазон 6,3 до 20,1 месеца) след Доза 2. Като цяло, при участниците, които са получили бустер доза, медианата на времето на проследяване е 9,5 месеца (диапазон 1,5 до 10,7 месеца) на базата на данни до датата на заключване на данните (3 ноември 2022 г.). Не са установени нови нежелани реакции на Comirnaty.

Участници на възраст 12 и повече години – след последваща бустер доза

Изводите по отношение на безопасността на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 12 и повече години се основават на данните за безопасност от проучвания на бустер доза Comirnaty при участници на възраст 18 и повече години.

Подгрупа от 325 възрастни на възраст 18 до ≤ 55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty 90 до 180 дни след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, са имали период на проследяване с медиана 1,4 месеца до датата на заключване на данните 11 март 2022 г. Най-честите нежелани реакции при тези участници са болка на мястото на инжектиране (> 70%), умора (> 60%), главоболие (> 40%), миалгия и втрисане (> 20%), и артралгия (> 10%).

В подгрупа от Проучване 4 (Фаза 3) 305 възрастни на възраст > 55 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty 5 до 12 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,7 месеца до датата на заключване на данните 16 май 2022 г. Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty е подобен на този, наблюдаван след бустера (третата доза) Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст > 55 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%), миалгия и втрисане (> 10%).

Бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19
В 5 независими проучвания за употребата на бустер доза Comirnaty при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), не са установени нови данни, свързани с безопасността.

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Кърмачета на възраст 6 до 23 месеца – след 2 дози
В 2 групи от Проучване 6 (Фаза 2/3, Групи 1 и 2) 604 участници на възраст 6 до 23 месеца, неваксинирани преди това с ваксина срещу COVID-19, са получили 2 дози Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Участниците са имали период на проследяване с медиана 8,5 месеца..

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 6 до под 23 месеца са понижен апетит, сънливост и раздразнителност (> 20%), и чувствителност на мястото на инжектиране (> 10%).

Кърмачета на възраст 6 до 23 месеца - след най-малко 3 дози
В 3 групи от Проучване 6 (Фаза 1) 95 участници на възраст 6 до 23 месеца са получили най-малко 1 доза Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 33), 6 µg (n = 29) или 10 µg (n = 33), приложени в седмици 0, 3 и 11. Участниците са имали период на проследяване с медиана 13 месеца след третата доза.

Най-честите нежелани реакции при участниците, получили серията от 3 дози по 10 µg, са раздразнителност (> 60%), сънливост (> 50%), чувствителност на мястото на инжектиране и понижен апетит (> 30%), зачервяване (> 20%) и подуване (> 10%).

Деца на възраст 2 до 4 години – след единична доза
В 2 групи от Проучване 6 (Фаза 2/3, Групи 4 и 5), 688 участници на възраст 2 до 4 години, неваксинирани преди това с ваксина срещу COVID-19, са получили единична доза Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg. Участниците са имали период на проследяване с медиана 6,3 месеца.

Най-честите нежелани реакции при участниците на възраст 2 до 4 години са болка на мястото на инжектиране и умора (> 20%), и главоболие (> 10%).

Деца на възраст 5 до 11 години – след единична доза
В подгрупа от Проучване 6 (Подпроучване Е, Фаза 2/3), 310 участници на възраст 5 до 11 години, неваксинирани преди това с ваксина срещу COVID-19, са получили 1 доза Comirnaty Omicron XBB.1.5. Участниците са имали период на проследяване с медиана 6,4 месеца.

Най-честите нежелани реакции при участниците са болка на мястото на инжектиране (> 40%), умора, главоболие и болка в мускулите (> 10%).

Деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 6 (Фаза 3) 113 участници на възраст 5 до 11 години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 µg) 2,6 до 8,5 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана 6,3 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 5 до 11 години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 40%), главоболие (> 20%) и миалгия (> 10%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (четвърта доза)
В подгрупа от Проучване 5 (Фаза 2/3) 107 участници на възраст 12 до 17 години, 313 участници на възраст 18 до 55 години и 306 участници на възраст 56 и повече години, завършили ваксинация с 3 дози Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) 5,4 до 16,9 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, са имали период на проследяване с медиана най-малко 1,5 месеца.

Общият профил на безопасност за бустера (четвъртата доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 е подобен на този, наблюдаван след 3 дози. Най-честите нежелани реакции при участници на възраст 12 и повече години са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 50%), главоболие (> 40%), миалгия (> 20%), втрисане (> 10%) и артралгия (> 10%).

Участници на възраст 12 и повече години – след бустер доза Comirnaty Omicron XBB.1.5 (четвърта или по-голяма по ред доза)
В подгрупа от Проучване 13 (Фаза 2/3), 412 участници на възраст 12 и повече години, завършили ваксинация с най-малко 3 дози разрешена за употреба иРНК ваксина срещу COVID-19, са получили бустер (четвърта или по-голяма по ред доза) Comirnaty Omicron XBB.1.5 2,0 до 24,1 месеца след Доза 3. Участниците, получили бустер (четвърта или по-голяма по ред доза) Comirnaty XBB.1.5, са имали период на проследяване с медиана 6,3 месеца.

Профилът на безопасност на Comirnaty Omicron XBB.1.5 е подобен на общия профил на безопасност на Comirnaty.

Участници на възраст 12 и повече години – след единична доза Comirnaty Omicron XBB.1.5
В подгрупа от Проучване 13 (Фаза 2/3), 311 участници на възраст 12 и повече години с положителен SARS-CoV-2 статус на изходно ниво и неваксинирани преди това с ваксина срещу COVID-19, са получили 1 доза Comirnaty Omicron XBB.1.5. Участниците са имали период на проследяване с медиана 6,4 месеца.

Профилът на безопасност на Comirnaty Omicron XBB.1.5 е подобен на общия профил на безопасност на Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при участниците са болка на мястото

на инжектиране (> 50%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, диария, артралгия, втрисане и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

Участници на възраст 12 и повече години – след единична доза Comirnaty Omicron JN.1
В подгрупа от Проучване 13 (Фаза 2/3), 216 участници на възраст 12 и повече години са получили 1 доза Comirnaty Omicron JN.1 и са имали период на проследяване с медиана 6.3 месеца.

Профилът на безопасност на Comirnaty Omicron JN.1 е подобен на общия профил на безопасност на Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при участниците са болка на мястото на инжектиране (> 60%), умора (> 30%), главоболие (> 20%), миалгия, втрисане и подуване на мястото на инжектиране (> 10%).

Участници на възраст 18 и повече години – след единична доза Comirnaty Omicron KP.2
В подгрупа от Проучване 13 (Фаза 2/3), 102-ма участници на възраст 18 и повече години са получили 1 доза Comirnaty Omicron KP.2 и са имали период на проследяване с медиана 6,3 месеца.

Профилът на безопасност на Comirnaty Omicron KP.2 е подобен на общия профил на безопасност на Comirnaty. Най-честите нежелани реакции при участниците са болка на мястото на инжектиране (> 50%), умора (> 40%), главоболие и миалгия (> 20%).

Списък на нежелани реакции от клинични изпитвания на Comirnaty и от постмаркетинговия опит с Comirnaty, при лица на възраст 6 месеца и по-големи, в табличен вид

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия опит, са изброени по-долу, съгласно следните категории по честота: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2. Нежелани реакции от клиничните проучвания на Comirnaty и от постмаркетинговия опит с Comirnaty при лица на възраст 6 месеца и по-големи

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Лимфаденопатия[а]
Нарушения на имунната система	Нечести	Реакции на свръхчувствителност (напр. обрив[б], пруритус, уртикария[в], ангиоедем[в])
	С неизвестна честота	Анафилаксия
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Намален апетит[г]
Психични нарушения	Много чести	Раздразнителност[д]
	Нечести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие; сънливост[д]
	Нечести	Замайване[ж]; летаргия
	Редки	Остра периферна лицева парализа[е]
	С неизвестна честота	Парестезия[ж]; хипестезия[ж]
Сърдечни нарушения	Много редки	Миокардит[ж]; перикардит[ж]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария[ж]
	Чести	Гадене; повръщане[ж,м]

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза; нощни изпотявания
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе[ж]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия; миалгия
	Нечести	Болка в крайник[е]
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Тежко менструално кървене[л]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Болка на мястото на инжектиране[е]; чувствителност на мястото на инжектиране[д];умора; втрисане; пирексия[и]; оток на мястото на инжектиране
	Чести	Зачервяване на мястото на инжектиране[к]
	Нечести	Астения; неразположение; пруритус на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Обширен оток на ваксинирания крайник[ж]; оток на лицето[й]

а. При участници на възраст 5 и повече години се съобщава за по-голяма честота на лимфаденопатия след бустер (≤ 2,8%) доза, отколкото след първоначални (≤ 0,9%) дози от ваксината.
б. Категорията по честота за обрив е „чести“ при участници на възраст 6 до 23 месеца.
в. Категорията по честота за уртикария и ангиоедем е “редки”.
г. Категорията по честота за понижен апетит е „много чести“ при участници на възраст 6 до 23 месеца.
д. „Раздразнителност“, „чувствителност на мястото на инжектиране“ и „сънливост“ се отнасят за участници на възраст 6 до 23 месеца
е. През периода на проследяването за безопасност на клиничното проучване, до 14 ноември 2020 г., остра периферна лицева парализа е съобщена от четирима участници в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19. Появата на лицева парализа е на Ден 37 след Доза 1 (Доза 2 не е приложена на участника) и Дни 3, 9 и 48 след Доза 2. Няма съобщения за случаи на остра периферна лицева парализа в групата на плацебо.
ж. Нежелана реакция, установена след разрешаване за употреба.
з. Отнася се за ръката, на която е поставена ваксината.
и. По-голяма честота на пирексия е наблюдавана след втората доза в сравнение с първата доза.
й. Съобщава се за оток на лицето при реципиенти на ваксината, на които е бил инжектиран дермален филър, през постмаркетинговия период.
к. Зачервяване на мястото на инжектиране възниква с по-голяма честота (много чести) при участници на възраст 6 месеца до 11 години и при имунокомпрометирани участници на възраст 2 и повече години.
л Повечето случаи изглежда не са сериозни и са с временен характер.
м. Категорията по честота за повръщане е „много чести“ при бременни жени на възраст 18 и повече години и при имунокомпрометирани участници на възраст 2 до 18 години.

Специални популации

Кърмачета, родени от бременни жени, участници в проучванията– след 2 дози Comirnaty
В проучване C4591015 (Проучване 9), плацебо-контролирано проучване фаза 2/3, са оценени общо 346 бременни жени, участници в проучването, получили Comirnaty (n = 173) или плацебо (n = 173). Кърмачетата (Comirnaty n = 167 или плацебо n = 168) са оценени до 6-тия месец. Не са установени опасения относно безопасността, които може да се дължат на ваксинацията на майката с Comirnaty.

Имунокомпрометирани участници (възрастни и деца)
В проучване C4591024 (Проучване 10) общо 124 имунокомпрометирани участници на възраст 2 и повече години са получили Comirnaty (вж. точка 5.1).

Безопасност при съпътстващо приложение на ваксина

Съпътстващо приложение със сезонна противогрипна ваксина
В Проучване 8, проучване фаза 3, участници на възраст 18 до 64 години, получили Comirnaty, приложена едновременно със сезонна инактивирана противогрипна ваксина (СИПГВ), четиривалентна, последвана 1 месец по-късно от плацебо, са сравнени с участници, получили инактивирана противогрипна ваксина с плацебо, последвана 1 месец по-късно от Comirnaty самостоятелно (n=553 до 564 участници във всяка група).

Съпътстващо приложение с пневмококова конюгатна ваксина
В Проучване 11 (B7471026), проучване фаза 3, участници на възраст 65 и повече години, получили бустер доза Comirnaty, приложена едновременно с 20-валентна пневмококова конюгатна ваксина (20vPNC) (n = 187), са сравнени с участници, получили Comirnaty самостоятелно (n = 185).

Съпътстващо приложение с ваксина на базата на протеин срещу RSV (рекомбинантна, без адювант) или с ваксина на базата на протеин срещу RSV (рекомбинантна, без адювант) и висока доза противогрипна ваксина
В проучване 12 (C5481001), проучване фаза 1/2, участници на възраст 65 и повече години, получили Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 и ваксина срещу RSV, приложени едновременно в едното рамо, плюс висока доза четиривалентна противогрипна ваксина (quadrivalent influenza vaccine QIV) (n = 158) или плацебо (n = 157) - в другото рамо, са сравнени с участници, получили отделните ваксини, приложени с плацебо.

Описание на избрани нежелани реакции

Миокардит и перикардит
Повишеният риск от миокардит след ваксинация с Comirnaty е най-висок при юноши и по-млади мъже (вж. точка 4.4).

Две големи фармакоепидемиологични проучвания, проведени в Европа оценяват по-високия риск от миокардит при юноши и по-млади мъже след втората доза Comirnaty. Едно проучване показва, че за период от 7 дни след втората доза има около 0,265 (95% ДИ: 0,255 - 0,275) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 12-29-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция. В друго проучване за период от 28 дни след втората доза има 0,56 (95% ДИ: 0,37 - 0,74) допълнителни случая на миокардит на 10 000 при 16 до 24-годишни юноши и мъже, в сравнение с хора без експозиция.

Ограничени данни показват, че рискът от миокардит и перикардит след ваксинация с Comirnaty при деца на възраст от 5 до 11 години изглежда по-нисък, отколкото при тези на възраст от 12 до 17 години.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има съобщения за по-високи от препоръчителните дози Comirnaty по време на клиничните изпитвания и постмаркетинговия опит. Като цяло съобщените нежелани събития при предозиране са подобни на известния профил на нежеланите реакции на Comirnaty.

В случай на предозиране се препоръчва проследяване на жизнените функции и възможно симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ваксини, вирусни ваксини, АТС код: J07BN01

Механизъм на действие

Нуклеозидно модифицираната информационна РНК в Comirnaty е под формата на липидни наночастици, което позволява доставянето на нереплицираща се РНК в клетките гостоприемници, за да насочи преходната експресия на S антигена на SARS-CoV-2. иРНК кодира мембранно закотвен, пълноверижен S (spike) протеин с две точкови мутации в централната част на спиралата. Мутацията на тези две аминокиселини до пролин стабилизира S (spike) протеина в антигенно предпочитана префузионна структура. Ваксината предизвиква както производство на неутрализиращи антитела, така и клетъчен имунен отговор към S (spike) антигена, което може да допринесе за защита срещу COVID-19.

Ефикасност

Адаптирана Comirnaty срещу Omicron
Имуногенност при участници на възраст 6 до 23 месеца – след 2 дози Comirnaty Omicron XBB.1.5 при неваксинирани преди това лица
При анализ на подгрупа от Проучване 6 367 участници на възраст 6 до 23 месеца, получили 2 дози Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 µg, са сравнени с 234 участници на възраст 6 до 23 месеца, получили три дози по 3 µg Comirnaty Omicron XBB.1.5. При участниците на възраст 6 до 23 месеца, получили 2 дози Comirnaty 10 µg, и участниците на възраст 6 до 23 месеца, получили 3 дози Comirnaty 3 µg, съответно 64,6% и 64,5% са с положителен SARS-CoV-2 статус на изходно ниво.

При първичния анализ за „имунологичен бриджинг“ са сравнени средно геометричните титри (с използване на средно геометричното съотношение [GMR]) и честотата на серологичен отговор при участниците, получаващи две дози по 10 µg спрямо участниците, получаващи три дози по 3 µg. Критериите за „имунологичен бриджинг“ са постигнати както за GMR, така и за честотата на серологичен отговор (Таблица 3).

Таблица 3. Средно геометрично съотношение и разлика в процента участници със серологичен отговор – Подпроучване А на Проучване 6, Фаза 2/3 - участници в Група 1 (1 месец след Доза 2) спрямо участници в Група 3 (1 месец след Доза 3)– популация, оценима за имуногенност

	Група 1 в Подпроучване А на Проучване 6 възраст - 6 до 23 месеца Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Група 3 в Подпроучване А на Проучване 6 възраст - 6 до 23 месеца Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Подпроучване А на Проучване 6 възраст - 6 до 23 месеца Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/3 µg**	
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (титър)[а]	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[г] (95% ДИ[г])**	
Средно геометричен титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT)	367	8 831,8 (7 785,3; 10 018,9)	234	6 026,8 (5 192,4; 6 995,2)	1,51 (1,25; 1,82)[д]	
Честота на серологичен отговор (%) при титър на неутрализи-ращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%	**N[е]**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**N[е]**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и]**	**(95% ДИ[й])**
	352	335 (95,2) (92,4; 97,2)	224	211 (94,2) (90,3; 96,9)	1,28	(-2,69; 5,26)[к]

Съкращения: GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво. Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (подвариант XBB.1.5 на Omicron).

б. n = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности за анализа, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS) (Група 1 – Група 3) и съответните ДИ на базата на модел на линейна регресия с логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела на изходно ниво, инфекциозен статус след изходно ниво и група според вида на ваксината като ковариати.

д. Не по-малка ефикасност на базата на GMR е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ е > 0,67и точковата оценка на GMR е ≥ 0,8.

е. N = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тези стойности са знаменателите за процентните изчисления.

ж. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
и. Коригирана разлика в съотношенията, базирана на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), изразена като процент (Група 1 - Група 3). Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение от всички участници.
й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), изразен в процент.
к. Не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > 10%.

Имуногенност при участници на възраст 6 до 23 месеца – след 3 дози Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 при неваксинирани преди това лица
При анализ на Проучване 6 (Фаза 1), 57 участници на възраст 6 до 23 месеца в популацията, оценима за имуногенност, са получили серия от 3 дози Comirnaty Original/Omicron BA.4/BA.5 3 µg (n = 20), 6 µg (n = 19) или 10 µg (n = 18), приложени в седмици 0, 3и 11. Данните за имуногенност от тези групи след първичната серия от 3 дози са сравнени дескриптивно за референтния щам и Omicron BA.4/BA.5 спрямо историческа група за сравнение, при която участници на възраст 6 месеца до 4 години са получили 3 дози моновалентна Comirnaty Original 3 µg по подобна схема.

Сред участниците в популацията, оценима за имуногенност, наблюдаваните GMT срещу Omicron BA.4/BA.5 и референтния щам обикновено за сходни при групите на 3 µg, 6 µg и 10 µg 1 месец след Доза 2 и 1 месец след Доза 3. Участниците показват висока честота на серологичен отговор (≥ 92,9% съответно към Omicron BA.4/BA.5 и референтния щам) в групите на 3 µg, 6 µg или 10 µg. Честотата на серологичен отговор се увеличава с дозовото ниво, като най-голяма честота се наблюдава при групите на 6 µg and 10 µg.

Имуногеност при участници на възраст 2до 4 години – след единична доза Comirnaty Omicron XBB.1.5 при неваксинирани преди това лица
При анализ на продгрупа от Проучване 6 470 участници на възраст 2 до 4 огдини, получили единична доза 10 µg Comirnaty Omicron XBB.1.5, са сравнени с 234 участници на възраст 6 до 23 месеца, без данни за инфекция с SARS-CoV-2, получили три дози по 3 µg Comirnaty Omicron XBB.1.5. При участниците на възраст 2 до 4 години, получили единична доза 10 µg Comirnaty и участниците на възраст 6 до 23 месеца, получили три дози по 3 µg Comirnaty, съответно 93,4% и 64,5% са с положителен SARS-CoV-2 статус на изходно ниво.

При първичния анализ за „имунологичен бриджинг“ са сравнени средно геометричните титри (с използване на GMR) и честотата на серологичен отговор при участниците на възраст 2 до 4 години, получаващи единична доза 10 µg, спрямо участниците на възраст 6 до 23 месеца без данни за SARS-CoV-2 инфекция, получаващи три дози по 3 µg. Критерият за „имунологичен бриджинг“ е постигнат за GMR, но статистическият критерий за честотата на серологичен отговор (seroresponse rate, SRR) не е постигнат с малка разлика. Долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е < -10% (-11,92). (Таблица 4).

Таблица 4. Средно геометрично съотношение и разлика в процента участници със серологичен отговор – Подпроучване А на Проучване 6, фаза 2/3 - участници в Група 4 (1 месец след Доза 1) спрямо участници в Група 3 (1 месец след Доза 3) – популация, оценима за имуногенност

	Група 4 в Подпроучване А на Проучване 6 възраст - 2 до 4 години Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Група 3 в Подпроучване А на Проучване 6 възраст - 6 до 23 месеца Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**		**Подпроучване А на Проучване 6 2 до 4 години Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/6 месеца до 2 години Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 3 µg**	
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (титър)[а]	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[г] (95% ДИ[г])**	
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT)	470	6 620,0 (5 802,8; 7 552,3)	53	5 895,4 (4 671,2; 7 440,5)	1,12 (0,86; 1,47)[д]	
Честота на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%	**N[е]**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**N[е]**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и]**	**(95% ДИ[й])**
	458	417 (91,0) (88,1; 93,5)	53	53 (100,0) (93,3; 100,0)	-8,95	(−11,92, −2,12)[к]

Съкращения: GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: „Без на данни за минала инфекция със SARS-CoV-2“ до 1 месец след Доза 3 при участниците от Група 3 се определя като отрицателен резултат за антитела с N-свързване [серум] при визитата за получаване на Доза 1 и при визитата 1 месец след Доза 3; отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при визитата за получаване на Доза 1, Доза 2 и Доза 3 и при всяка непланирана визита до вземането на кръвна проба 1 месец след Доза 3; и без анамнеза за COVID-19.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво. Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (подвариант XBB.1.5 на Omicron).

б. n = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (Група 4: 2 до 4 години – Група 3: 6 до 23 месеца) и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student).

д. Не по-малка ефикасност на базата на GMR е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ е > 0,67и точковата оценка на GMR е ≥ 0,8.

е. N = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тези стойности са знаменателите за процентните изчисления.
ж. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
и. Разлика в съотношенията, изразена като процент (Група 4: 2 до 4 години - Група 3: 6 до 23 месеца).
й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразен като процент.
к. Не по-малка ефикасност на базата на разликата в честотата на серологичен отговор е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > 10%.

Имуногенност при участници на възраст 5 до 11 години – след единична доза Comirnaty Omicron XBB.1.5
При анализ на подгрупа от Проучване 6 302 участници, получили единична доза 10 µg Comirnaty XBB.1.5, от участниците, неваксинирани преди това с ваксина срещу COVID-19, на възраст 5 до 11 години, са сравнени с участници, ваксинирани преди това с ваксина срещу COVID-19, на възраст 12 до 82 години, получили единична доза30 µg Comirnaty XBB.1.5, в подгрупа от Подпроучване А на Проучване 13. При участниците, неваксинирани преди това с ваксина срещу COVID-19, на възраст 5 до 11 години, получили единична доза Comirnaty 10 µg, и участниците, ваксинирани преди това с ваксина срещу COVID−19, на възраст 12 до 82 години, получили единична доза 30 µg Comirnaty, съответно 98,9% и 99,3% са с положителен SARS-CoV-2 статус на изходно ниво.

При първичния анализ за „имунологичен бриджинг“ са сравнени средно геометричните титри (с използване GMR) и честотата на серологичен отговор (определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение от изходно ниво) при неваксинираните преди това участници на възраст 5 до 11 години спрямо участниците, ваксинирани преди това с ваксина срещу COVID-19, на възраст 12 и повече години. Критериите за „имунологичен бриджинг“ са постигнати както за GMR, така и за честотата на серологичен отговор (Таблица 5).

Таблица 5. Средно геометрично съотношение и разлика в процента участници със серологичен отговор – участници в Подпроучване Е на Проучване 6 спрямо участници в Подпроучване А на Проучване 13 1 месец след ваксинацията в проучването – популация, оценима за имуногенност

	Подпроучване Е на Проучване 6 възраст - 5 до 11 години Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg		**Подпроучване А на Проучване 13 възраст - ≥ 12 години Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**		**Подпроучване Е на Проучване 6 5 до 11 години Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 10 µg/Подпроучване А на Проучване 13 възраст - ≥12 години Comirnaty (Omicron XBB.1.5) 30 µg**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (титър)[а]	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMR[г] (95% ДИ[г])**
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната	285	5 930,5 (5 283,8; 6 656,4)	302	4 006,4 (3 438,3; 4 668,4)	1,81 (1,51; 2,16)[д]

активност с 50% (GMT)						
Честота на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%	**N[е]**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**N[е]**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и]**	**(95% ДИ[й])**
	285	253 (88,8) (84,5; 92,2)	300	231 (77,0) (71,8; 81,6)	8,97	(3,91; 14,02)[к]

Съкращения: GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво. Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (подвариант XBB.1.5 на Omicron).

б. n = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности за анализа, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS) (Проучване 6, възраст - 5 до 11 години – Проучване 13, възраст - 12 и повече години) и съответните ДИ на базата на модел на линейна регресия с логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела на изходно ниво, инфекциозен статус след изходно ниво и група според вида на ваксината като ковариати.

д. „Имунологочен бриджинг“ е деклариран, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка на GMR ≥ 0,8.

е. N = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тези стойности са знаменателите за процентните изчисления.

ж. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

и. Коригирана разлика в съотношенията, базирана на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), изразена като процент (Проучване 6, възраст - 5 до 11 години – Проучване 13, възраст - 12 и повече години). Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво е изчислена на базата на сборните данни в 2 групи за сравнение.

й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата), изразен в процент.

к. „Имунологочен бриджинг“ е деклариран, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за коригираната разлика в процента участници със серологичен отговор е по-голяма от -10,0%.

Имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на 5 до под 12 години) – след бустера (четвърта доза) с Comirnaty и Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

При анализ на подгрупа от Проучване 6, 103 участници на възраст 5 до 11 години, получили преди това първична серия от 2 дози и бустер доза с Comirnaty, са получили бустер (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Резултатите включват данни за имуногенност от подгрупа за сравнение от участници на възраст 5 до 11 години в Проучване 3, получили 3 дози Comirnaty. При участниците на възраст 5 до 11 години, получили четвърта доза Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, и участниците на възраст 5 до 11 години, получили трета доза Comirnaty, съответно 57,3% и 58,4% са били позитивни за SARS-CoV-2 на изходно ниво.

Имунният отговор 1 месец след бустер доза (четвърта доза) Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква като цяло подобни титри на специфични неутрализиращи антитела срещу Omicron BA.4/BA.5 в сравнение с титрите в групата за сравнение от участници, получили 3 дози Comirnaty. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 предизвиква също и подобни титри на специфични антитела срещу референтен щам в сравнение с титрите в групата за сравнение.

Резултатите за имуногенност на ваксината след бустер доза при участници на възраст 5 до 11 години са представени в Таблица 6.

Таблица 6. Проучване 6 – средно геометрично съотношение и средно геометрични титри – участници със и без данни за инфекция – възраст 5 до 11 години – популация, оценима за имуногенност

Тест за неут-рализация на SARS-CoV-2	Времева точка за вземане на проба[а]	Група според вида на ваксината (както е определена/рандомизирана)				
		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 µg Доза 4 и 1 месец след Доза 4		Проучване 3 Comirnaty 10 µg Доза 3 и 1 месец след Доза 3		Проучване 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 µg
		n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	n[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMR[г] (95% ДИ[г])
Omicron BA.4-5 - NT50 (титър)[д]	Преди ваксинацията	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 месец	102	2 189,9 (1 742,8; 2 751,7)	113	1 393,6 (1 175,8; 1 651,7)	1,12 (0,92; 1,37)
Референтен щам - NT50 (титър)[д]	Преди ваксинацията	102	2 904,0 (2 372,6; 3 554,5)	113	1 323,1 (1 055,7; 1 658,2)	-
	1 месец	102	8 245,9 (7 108,9; 9 564,9)	113	7 235,1 (6 331,5; 8 267,8)	-

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; LS = least square (най-малките квадрати); N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности за анализа, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на анализ на логаритмично преобразувани резултати от анализа с използване на модел на линейна регресия с логаритмично преобразувани титри на неутрализиращите антитела на изходно ниво, инфекциозен статус след изходно ниво и група според вида на ваксината като ковариати.

д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (оригинален щам [USA-WA1/2020, изолиран през януари 2020 г.] и подвариант BA.4/BA.5 на Omicron B.1.1.529).

Имуногенност при неваксинирани преди това участници на възраст 12 и повече години – след единична доза Comirnaty Omicron XBB.1.5

При анализ на подгрупа от Проучване 13, 302 неваксинирани преди това участници на възраст 12 и повече години с положителен SARS-CoV-2 статус на изходно ниво, получили 1 доза Comirnaty Omicron XBB.1.5, са сравнени с участници, получили Comirnaty Omicron XBB.1.5 след най-малко 3 дози иРНК ваксина срещу COVID-19. Популацията, оценима за

имуногенност, от неваксинирани преди това участници е с медиана на възрастта 36,0 години и се състои от 62,6% участници от европейски произход и 50,7% - от испански/латиноамерикански произход. Популацията, оценима за имуногенност, от ваксинирани преди това участници (n = 296) има медиана на възрастта 55 години и се състои от 79,4% участници от европейски произход и 18,6% - от испански/латиноамерикански произход.

Титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron XBB.1.5 се увеличават от изходно ниво до 1 месец след ваксинацията в проучването и са по-високи при участници, получили Comirnaty Omicron XBB.1.5 като единична доза в сравнение с участници, получили Comirnaty Omicron XBB.1.5 след най-малко 3 дози иРНК ваксина срещу COVID-19. Постигната е не по-малка ефикасност по отношение на средно геометричното съотношение (GMR) на титрите на неутрализиращи антитела срещу Omicron XBB.1.5 и разликата в серологичния отговор към щама XBB.1.5 при неваксинирани преди това участници в сравнение с участници, получили Comirnaty Omicron XBB.1.5 след най-малко 3 дози иРНК ваксина срещу COVID-19 (Таблица 7).

Таблица 7. Средно геометрично съотношение и разлика в процента участници със серологичен отговор – неваксинирани и подгрупа от ваксинирани преди това участници в Проучване 13 – популация, оценима за имуногенност

		Група според вида на ваксината (както е определена)				**Група за сравнение**	
		Неваксинирани преди това Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg		**Ваксинирани преди това Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg**		**Неваксинирани преди това Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg/ Ваксинирани преди това Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg**	
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 Omicron XBB.1.5 - NT50 (титър)[д]	**Времева точка за вземане на проба[а]**	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**GMT[г] (95% ДИ[г])**	
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT)	1 месец	299	4 373,4 (3 757,1; 5 090,9)	296	2 915,7 (2 462,4; 3 452,5)	1,93 (1,52; 2,44)[е]	
	Времева точка за вземане на проба[а]	**N[ж]**	**n[з] (%) (95% ДИ[и])**	**N[ж]**	**n[з] (%) (95% ДИ[и])**	**Разлика %[й]**	**(95% ДИ[к])**
Честота на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%	1 месец	298	253 (84,9) (80,3; 88,8)	295	218 (73,9) (68,5; 78,8)	7,31	(1,34; 13,28)[л]

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и съответните 2-странни 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на разликата в средните стойности, изчислени по метода на най-малките квадрати (LS), и съответните ДИ на базата на модел на линейна регресия с резултати от анализа на изходно ниво (log скала), възраст и група според вида на ваксината като ковариати.
д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване на валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (подвариант XBB.1.5 на Omicron).
е. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67.
ж. N = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчисление.
з. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
и. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
й. Разлика в съотношенията, изразена като процент.
к. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen, стратифициран по категория на титъра на неутрализиращите антитела на изходно ниво (< медианата, ≥ медианата) и възрастова група (< медианата, ≥ медианата). Медианата на титрите на неутрализиращите антитела на изходно ниво и медианата на възрастта са изчислени на базата на сборни данни в 2 групи за сравнение.
л. Не по-малка ефикасност е декларирана, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в процента участници със серологичен отговор е > -10%

Имуногенност при участници на възраст 12 и повече години – след единична доза Comirnaty Omicron JN.1

При анализ на подгрупа от Проучване 13, 212 участници на възраст 12 и повече години, получили 1 доза Comirnaty Omicron JN.1, са сравнени с 200 участници, получили Comirnaty Omicron XBB.1.5 след като са получили най-малко 3 дози иРНК ваксина срещу COVID-19. Популацията, оценима за имуногенност, от участници, получили Comirnaty Omicron JN.1, има медиана на възрастта 54,5 години и се състои от 69,3% участници от европейски произход и 23,1% - от латиноамерикански произход, като 87,3% са с положителен статус за SARS-CoV-2 на изходно ниво и 89,2% са получавали преди това ваксина срещу COVID-19.

Титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron JN.1 или Omicron XBB.1.5 при участници, получили Comirnaty Omicron JN.1 или Comirnaty Omicron XBB.1.5, са представени в Таблица 8.

Таблица 8. Средно геометрични титри и процент участници, постигнали серологичен отговор – Comirnaty JN.1 или Comirnaty XBB.1.5 – участници на възраст 12 и повече години – популация, оценима за имуногенност

		Comirnaty Omicron JN.1 30 µg		**Comirnaty Omicron XBB.1.5 30 µg**	
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT)	**Времева точка за вземане на проба[а]**	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2– Omicron JN.1 - NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	211	190,4 (153,6; 235,9)	198	155,5 (126,6; 190,8)
	1 месец	212	2 203,3 (1 855,7; 2 616,0)	199	1 133,8 (950,7; 1 352,2)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2– Omicron XBB.1.5 – NT50 (титър)[д]	Преди ваксинацията	212	290,3 (233,0; 361,6)	200	219,2 (177,5; 270,7)
	1 месец	212	2 364,4 (1 917,4; 2 915,6)	200	2 848,1 (2 341,9; 3 463,8)

Честота на серологичен отговор (%) при титър на неутрализира-щите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%	**Времева точка за вземане на проба[а]**	**N[е]**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**N[з]**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 - NT50 (титър)[г]	1 месец	211	149 (70,6) (64,0; 76,7)	197	129 (65,5) (58,4; 72,1)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2– Omicron XBB.1.5 – NT50 (титър)[д]	1 месец	212	128 (60,4) (53,5; 67,0)	200	164 (82,0) (76,0; 87,1)

Съкращения: GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване ан валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (подвариант JN.1 на Omicron).

д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване ан валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (подвариант XBB.1.5 на Omicron).

е. N = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчисление.

ж. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.

з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

Имуногенност при участници на възраст 12 и повече години – след единична доза Comirnaty Omicron KP.2

При анализ на подгрупа от Проучване 13, 100 участници на възраст 18 и повече години, получили 1 доза Comirnaty Omicron KP.2, са сравнени със 194 участници, получили 1 доза Comirnaty Omicron JN.1. Популацията, оценима за имоногенност, от участници, получили Comirnaty Omicron KP.2, е с медианата на възрастта 55,0 години и се състои от 75,0% участници от европейски произход и 15,0% - от испански/латиноамерикански произход, като 91,0% са с положителен статус за SARS-CoV-2 на изходно ниво и 90,0% са получавали преди това ваксина срещу COVID-19.

Титрите на неутрализиращите антитела срещу Omicron KP.2 или Omicron JN.1 при участници, получили Comirnaty Omicron KP.2 или Comirnaty Omicron JN.1, са представени в Таблица 9.

Таблица 9. Средно геометрични титри и процент участници, постигнали серологичен отговор – Comirnaty KP.2 или Comirnaty JN.1 – участници на възраст 18 и повече години – популация, оценима за имуногенност

		Comirnaty Omicron KP.2 30 µg		**Comirnaty Omicron JN.1 30 µg**	
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50% (GMT)	**Времева точка за вземане на проба[а]**	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**	**n[б]**	**GMT[в] (95% ДИ[в])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2– Omicron KP.2 – NT50 (титър)[г]	Преди ваксинацията	99	207,6 (150,0; 287,4)	194	78,3 (64,2; 95,6)
	1 месец	100	2 256,5 (1 660,2; 3 067,0)	194	873,3 (706,1; 1 080,2)
	Преди ваксинацията	100	492,5 (359,8; 674,0)	194	185,1 (148,1; 231,4)

Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (титър)[д]	1 месец	100	4 319,5 (3 280,7; 5 687,2)	194	2 088,6 (1 743,9; 2 501,5)
Честота на серологичен отговор при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%	**Времева точка за вземане на проба[а]**	**N[е]**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**N[б]**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron KP.2 – NT50 (титър)[г]	1 месец	99	76 (76,8) (67,2; 84,7)	194	130 (67,0) (59,9; 73,6)
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 – Omicron JN.1 – NT50 (титър)[д]	1 месец	100	64 (64,0) (53,8; 73,4)	194	137 (70,6) (63,7; 76,9)

Съкращения: GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
б. n = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване ан валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (подвариант KP.2 на Omicron).
д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с използване ан валидирана платформа за анализ с 384-ямкова плака (подвариант JN.1 на Omicron).
е. N = брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ както във времевата точка преди ваксинацията, така и в дадената времева за точка за вземане на проба. Тази стойност е знаменателя за процентното изчислени.
ж. n = брой участници със серологичен отговор за дадения анализ в дадената времева точка за вземане на проба.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.

Първоначално разрешена за употреба ваксина Comirnaty

Проучване 2 е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 1/2/3 за установяване на дозата, селекция на кандидати за ваксина и ефикасност при участници на възраст 12 и повече години. Рандомизацията е стратифицирана по възраст: 12- до 15-годишна възраст, 16- до 55-годишна възраст, или на възраст 56 и повече години, с минимум 40% от участниците в групата ≥ 56 години. От проучването са изключени участници, които са имунокомпрометирани, и участници с предишна клинична или микробиологична диагноза за COVID-19. Включени са участници с вече съществуващо стабилно заболяване, определено като заболяване, което не налага значима промяна в терапията или хоспитализация поради влошаване на заболяването през 6-те седмици преди включването, като участници с известна стабилна инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вируса на хепатит C (HCV) или вируса на хепатит B (HBV).

Ефикасност при участници на възраст 16 и повече години – след 2 дози

В частта фаза 2/3 на Проучване 2, на базата на натрупани данни до 14 ноември 2020 г., приблизително 44 000 участници са рандомизирани поравно и трябва да получат 2 дози от първоначално разрешената за употреба иРНК ваксина срещу COVID-19 или плацебо. Анализът за ефикасност включва участници, на които втората ваксинация е направена в рамките на 19 до 42 дни след първата ваксинация. Повечето (93,1%) ваксинирани са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1. Планирано е участниците да бъдат проследявани до 24 месеца след Доза 2 за оценка на безопасността и ефикасността срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 14 дни преди и след приложението на противогрипна ваксина, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19. В клиничното проучване от участниците се е изисквало да съблюдават интервал от минимум 60 дни преди или след като са им били приложени кръвни продукти/продукти от

кръвна плазма или имуноглобулини в рамките на времето до завършване на проучването, за да получат или плацебо, или иРНК ваксина срещу COVID-19.

Популацията за анализ на първичната точка за ефикасност включва 36 621 участници на възраст 12 и повече години (18 242 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 18 379 в групата на плацебо), без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 7 дни след втората доза. Допълнително има 134 участници на възраст между 16 и 17 години (66 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 68 в групата на плацебо) и 1 616 участници - на възраст 75 и повече години (804 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и 812 в групата на плацебо).

Към момента на първичния анализ за ефикасност участниците са проследявани за симптоми на COVID-19 в продължение на общо 2 214 човекогодини в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19 и общо 2 222 човекогодини в групата на плацебо.

Няма клинично значими разлики в общата ефикасност на ваксината при участници с риск от тежка форма на COVID-19, включително тези с 1 или повече съпътстващи заболявания, които увеличават риска от тежка форма на COVID-19 (напр. астма, индекс на телесната маса (ИТМ) ≥ 30 kg/m^2, хронично белодробно заболяване, захарен диабет, хипертония).

Информацията относно ефикасността на ваксината е представена в Таблица 10.

Таблица 10. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а] = 18 198 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Плацебо N[а] = 18 325 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ)[д]**
Всички участници	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 до 64 години	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
на възраст 65 и повече години	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 до 74 години	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
на възраст 75 и повече години	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 [*Определение за случай: (поне 1 от) повишена температура, новопоявила се или засилена кашлица, новопоявил се или засилен задух, втрисане, новопоявила се или увеличена болка в мускулите, новопоявила се загуба на вкус или мирис, възпалено гърло, диария или повръщане.]

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след последната доза) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с тест за амплификация на нуклеинова киселина (nucleic acid amplification tests, NAAT) [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.
г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение. ДИ не е коригиран за множествени анализи.

Ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, в сравнение с плацебо, е 94,6% (95% доверителен интервал от 89,6% до 97,6%) при участници на 16 и повече години със или без доказателства за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително един подгрупов анализ на първичната крайна точка показва сходни оценки на точката за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност и участници със съпътстващи заболявания, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Извършени са актуализирани анализи за ефикасност при наличието на допълнителни, потвърдени случаи на COVID-19, натрупали се по време на заслепеното плацебо-контролирано проследяване, обхващащо периода до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

Актуализираната информация за ефикасността на ваксината е представена в Таблица 11.

Таблица 11. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2, по възрастови подгрупи – участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2* преди 7-мия ден след Доза 2 – популация, оценима за ефикасност (7 дни), по време на плацебо-контролирания период на проследяване

Подгрупа	иРНК ваксина срещу COVID-19 N[а]=20 998 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Плацебо N[а]=21 096 Случаи n1[б] Период на наблюдение[в] (n2[г])	Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[д])
Всички участници[е]	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 до 64 години	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
на възраст 65 и повече години	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 до 74 години	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
на възраст 75 и повече години	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2) и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.
б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.
г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
е. Включва потвърдени случаи при участници на възраст 12 до 15 години: 0 в групата с иРНК ваксината срещу COVID-19; 16 в групата на плацебо.

В актуализираните анализи за ефикасност, ефикасността на иРНК ваксината срещу COVID-19 при превенцията на поява на COVID-19 от 7-мия след Доза 2 в сравнение с плацебо е 91,1% (95% ДИ от 88,8% до 93,0%) през периода, когато вариантите Wuhan/див тип и Алфа са доминиращите циркулиращи щамове при участниците в популацията, оценима за ефикасност, със или без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Допълнително актуализираните анализи за ефикасност по подгрупи показват сходни точкови оценки за ефикасност в групите по пол, етническа принадлежност, географско положение и при участниците със съпътстващи заболявания и затлъстяване, свързани с висок риск от тежка форма на COVID-19.

Ефикасност срещу тежка форма на COVID-19
Актуализиран анализ на вторичните крайни точки за ефикасност подкрепя ползата от иРНК ваксината срещу COVID-19. Ваксината предотвратява тежка форма на COVID-19.

От 13 март 2021 г. ефикасността на ваксината срещу тежка форма на COVID-19 е представена само за участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 (Таблица 12), тъй като броят на случаите на COVID-19 при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е същият като този при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 и в двете групи – на иРНК ваксината срещу COVID-19 и на плацебо.

Таблица 12. Ефикасност на ваксината – първа поява на тежка форма на COVID-19 при участници със или без предишна инфекция със SARS-CoV-2 на базата на определението на Агенцията за контрол на храните и лекарствата (Food and Drug Administration, FDA)* след Доза 1 или от 7-мия ден след Доза 2 в периода на проследяване на плацебо-контролираното проучване

	иРНК ваксина срещу COVID-19 Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])	**Плацебо Случаи n1[а] Период на наблюдение (n2[б])**	**Ефикасност на ваксината, % (95% ДИ[в])**
След Доза 1[г]	1 8,439[д] (22 505)	30 8,288[д] (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 дни след Доза 2[е]	1 6,522[ж] (21 649)	21 6,404[ж] (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).
* Тежка форма на COVID-19, както е определено от FDA, е потвърден COVID-19 и наличие на най-малко 1 от следните:

- Клинични признаци в покой, показателни за тежко системно заболяване (дихателна честота ≥ 30 вдишвания в минута, сърдечна честота ≥ 125 удара в минута, кислородна сатурация ≤93% на стаен въздух на морското равнище или съотношение на артериалното парциално налягане на кислорода към фракцията вдишан кислород < 300 mm Hg);

- Дихателна недостатъчност [определена като нужда от подаване на кислород с висок поток, неинвазивна вентилация, механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)];
- Данни за шоково състояние (систолично кръвно налягане < 90 mm Hg, диастолично кръвно налягане < 60 mm Hg или нужда от вазопресори);
- Значима остра бъбречна, чернодробна или неврологична дисфункция;
- Приемане в отделение за интензивни грижи;
- Смърт.

а. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.
б. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.
в. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за ефикасността на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран спрямо времето на наблюдение.
г. Ефикасност, оценена на базата на цялата налична (модифицирана intent-to-treat) популация от участници, получили Доза 1, за оценка на ефикасността, която включва всички рандомизирани участници, получили най-малкото 1 доза от изпитваната интервенция.
д. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от Доза 1 до края на периода на наблюдение.
е Ефикасност, оценена на базата на популацията, оценима за ефикасност (на 7-мия ден), която включва всички подходящи рандомизирани участници, получили всички дози от изпитваната интервенция, както са рандомизирани в предварително определения прозорец, без други съществени отклонения от протокола, както е определено от клинициста.
ж. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

Ефикасност и имуногенност при юноши на възраст 12 до 15 години – след 2 дози
При първоначален анализ на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години (с медиана на продължителността на проследяване > 2 месеца след Доза 2) без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 005 участници, получили ваксината, и има 16 случая при 978 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 75,3; 100,0). При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 18 случая при 1 110 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 78,1; 100,0).

Актуализирани анализи за ефикасност са направени при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след доза 2 в популацията за ефикасност.

В актуализирания анализ за ефикасност на Проучване 2 при юноши на възраст 12 до 15 години, без данни за предишна инфекция, няма случаи при 1 057 участници, получили ваксината, и има 28 случая при 1 030 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 86,8; 100,0) през периода, когато вариантът Алфа е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 0 случая при 1 119 участници, получили ваксината, и 30 случая при 1 109 участници, получили плацебо. Това също показва, че точковата оценка за ефикасност е 100% (95% доверителен интервал 87,5; 100,0).

В Проучване 2 е проведен анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, сравняващ отговора при юноши на възраст 12 до 15 години (n = 190) с този при участници на възраст 16 до 25 години (n = 170).

Съотношението на средно геометричните титри (geometric mean titres, GMT) при възрастовата група 12 до 15 години спрямо възрастовата група 16 до 25 години е 1,76, с 2-странен 95% ДИ 1,47 до 2,10. Следователно е достигнат критерият за не по-малка ефикасност, който е съотношение 1,5 , тъй като долната граница на 2-странния 95% ДИ за средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR) е > 0,67.

Ефикасност и имуногенност при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) – след 2 дози
Проучване 3 е проучване фаза 1/2/3, включващо част, която е открито проучване (фаза 1) за определяне на дозата на ваксината и част (фаза 2/3), която е многоцентрово, многонационално, рандомизирано, контролирано с физиологичен разтвор като плацебо, заслепено за изследователя проучване, в което са включени участници на възраст 5 до 11 години. Повечето (94,4%) от рандомизираните ваксинирани участници са получили втора доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Първоначалните дескриптивни резултати за ефикасността на ваксината при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 са представени в Таблица 13. Не са наблюдавани случаи на COVID-19 нито в групата с ваксината, нито в групата на плацебо при участници с данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Таблица 13. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2: участници без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 2 – фаза 2/3 –популация, оценима за ефикасност, състояща се от деца на възраст 5 до 11 години

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	иРНК ваксина срещу COVID-19 10 µg/доза Nа=1 305 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)	**Плацебо Nа=663 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИ)**
Деца на възраст 5 до 11 години	3 0,322 (1 273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визити 1 и 2), и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 2.

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 2 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

Направен е анализ за ефикасност на база предварително определени хипотези при допълнителни потвърдени случаи на COVID-19, възникнали по време на заслепено плацебо-контролирано проследяване, което представлява до 6 месеца след Доза 2 в популацията за ефикасност.

В анализа за ефикасност на Проучване 3 при деца на възраст 5 до 11 години, без данни за предишна инфекция, са наблюдавани 10 случая при 2 703 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 348 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 88,2% (95% доверителен интервал 76,2; 94,7) през периода, когато вариантът Делта е доминиращият циркулиращ щам. При участници със или без данни за предишна инфекция има 12 случая при 3 018 участници, получили ваксината, и 42 случая при 1 511 участници, получили плацебо. Точковата оценка за ефикасност е 85,7% (95% доверителен интервал 72,4; 93,2).

В Проучване 3 при анализ на титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), 1 месец след Доза 2 при избрана на случаен принцип подгрупа участници е демонстрирана ефективност с помощта на „имунологичен бриджинг“ на имунни отговори за сравнение на деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) в частта фаза 2/3 на Проучване 3 с участници на възраст 16 до 25 години в частта фаза 2/3 на Проучване 2, които са без серологични или вирусологични данни за минала инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2 и които отговарят на предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ както по отношение на средно геометричното съотношение (geometric mean ratio, GMR), така и по отношение на разликата в серологичния отговор, определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво (преди Доза 1).

GMR на SARS-CoV-2 NT50 1 месец след Доза 2 при деца на възраст 5 до 11 години (т.е. на възраст 5 до под 12 години) спрямо това при млади възрастни на възраст 16 до 25 години е 1,04 (2-странен 95% ДИ: 0,93; 1,18). Сред участниците без предишни данни за инфекция със SARS-CoV-2 до 1 месец след Доза 2, 99,2% от децата на възраст 5 до 11 години и 99,2% от участниците на възраст 16 до 25 години имат серологичен отговор на 1-вия месец след Доза 2. Разликата в съотношението на участниците със серологичен отговор между 2-те възрастови групи (деца – млади възрастни) е 0,0% (2-странен 95% ДИ: -2,0%; 2,2%). Тази информация е представена в Таблица 14.

Таблица 14. Обобщение на средно геометричното съотношение на титрите на неутрализиращите антитела, намаляващи вирусната активност с 50%, и разликата в процентите на участници със серологичен отговор – сравнение между деца на възраст 5 до 11 години (Проучване 3) и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) – участници без данни за инфекция до 1 месец след Доза 2 – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ – фаза 2/3 –популация, оценима за имуногенност

		иРНК ваксина срещу COVID-19			
		10 µg/доза 5 до 11 години N[а]=264	30 µg/доза 16 до 25 години N[а]=253	5 до 11 години/ 16 до 25 години	
	Времева точка[б]	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMT[в] (95% ДИ[в])	GMR[г] (95% ДИ[г])	Постигната цел при „имуно-бриджинг”[д] (Д/Н)
Средно геометричен титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е] (GMT[в])	1 месец след Доза 2	1 197,6 (1 106,1; 1 296,6)	1 146,5 (1 045,5; 1 257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Д
	Времева точка[б]	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**n[ж] (%) (95% ДИ[з])**	**Разлика %[и] (95% ДИ[й])**	**Постигната цел при „имуно-бриджинг[к] (Д/Н)**
Честота на серологичен отговор (%) при титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%[е]	1 месец след Доза 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Д

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (при вземане на кръв до 1 месец след Доза 2) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита за Доза 1 и 1 месец след Доза 2, неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визитите за Доза 1 и Доза 2 и с отрицателен резултат от NAAT (назална натривка) при вземане на кръв на всяка непланирана визита до един месец след Доза 2), както и без анамнеза за COVID-19.

Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

a. N = Брой участници с валидни и определени резултати от анализа преди ваксинацията и 1 месец след Доза 2. Тези стойности също така са знаменатели, използвани при процентните изчисления за честотата на серологичен отговор.

б. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.
в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
д. „Имунологочен бриджинг“ на базата на GMT е деклариран, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за GMR е по-голяма от 0,67 и точковата оценка на GMR ≥ 0,8.
е. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
ж. n = Брой участници със серологичен отговор на базата на NT50 1 месец след Доза 2.
з. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson.
и. Разлика в съотношенията, изразени като процент (възраст 5 до 11 години минус възраст 16 до 25 години).
й. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
к. „Имунологичен бриджинг“, базиран на честотата на серологичен отговор, е деклариран, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в серологичния отговор е по-голяма от -10,0%.

Относителна ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години – след бустер доза
В един междинен анализ за ефикасност от Проучване 4, плацебо-контролирано проучване с приложение на бустер доза, проведено при приблизително 10 000 участници на възраст 16 и повече години, набрани от Проучване 2, са оценени данни за потвърдени случаи на COVID-19, натрупани най-рано от 7-мия ден след бустер ваксинацията до датата на заключване на данните 5 октомври 2021 г., това се явява период на проследяване след бустер доза с медиана 2,5 месеца. Бустер дозата е приложена 5 до 13 месеца (медиана 11 месеца) след втората доза. Оценена е ефикасността на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty след първичната серия в сравнение с групата на плацебо вместо бустер доза, получила само първичната серия.

Информацията за относителната ефикасност на ваксината при участници на възраст 16 и повече години без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е представена в Таблица 15. Относителната ефикасност на ваксината при участници със и без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 е 94,6% (95% доверителен интервал 88,5% до 97,9%), подобно на тази, наблюдавана при участници без данни за предишна инфекция. Броят на първичните случаи на COVID-19, наблюдавани от 7-мия ден след бустер ваксинацията, е 7 в групата с Comirnaty и 124 в групата на плацебо.

Таблица 15. Ефикасност на ваксината – първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация – участници на възраст 16 и повече години без данни за инфекция – популация, оценима за ефикасност

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер доза при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
	Comirnaty N[а]=4 695 Случаи n1[б] Време на наблюдение[в] (n2[г])	**Плацебо N[а]=4 671 Случаи n1[б] Време на наблюдение[в] (n2[г])**	**Относителна ефикасност на ваксината[д] % (95% ДИ[е])**
Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след бустер ваксинация	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Забележка: Потвърдените случаи са определени чрез полимеразна верижна реакция с обратна транскриптаза (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR) и поне 1 симптом, съответстващ на COVID-19 (симптомите включват: повишена температура; новопоявила се или засилила се кашлица; новопоявил се или засилил се задух; втрисане; новопоявила се или увеличила се болка в мускулите; новопоявила се загуба на вкус или мирис; възпалено гърло; диария; повръщане).

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след бустер ваксинацията) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визита 1 и неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на Визита 1 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при всяка непланирана визита преди 7-мия ден след бустер ваксинацията).

а. N = Брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след бустер ваксинацията до края на периода на наблюдение.

г. n2 = брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Относителна ефикасност на ваксината в групата с бустер доза Comirnaty в сравнение с плацебо групата (без бустер доза).

е. Двустранният доверителен интервал (ДИ) за относителна ефикасност на ваксината е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

Имуногренност при деца на възраст от 5 до 11 години (т.е. 5 до под 12-годишна възраст) – след бустер доза

Бустер доза Comirnaty е дадена на 401 произволно избрани участници в Проучване 3. Ефективността на бустер доза при възраст от 5 до 11 години се определя от имуногенността. Тази имуногенност бе оценена чрез NT50 спрямо референтния щам на SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Анализи на NT50 1 месец след бустер доза в сравнение с преди бустер доза демонстрират съществено увеличение на GMTs при лица от 5 до 11-годишна възраст без серологични или вирусологични данни за минала SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след доза 2 и бустер доза. Този анализ е обобщен в таблица 16.

Таблица 16. Обобщение на средно геометричните титри – NT50 – участници без доказателства за инфекция – фаза 2/3 – набор имуногенност – от 5 до 11-годишна възраст –популация оценима за имуногенност

	Времева точка за вземане на проба[а]		
Анализ	**1 месец след бустер доза (n[б]=67)** **GMT[в] (95% ДИ[в])**	**1 месец след доза 2 (n[б]=96)** **GMT[в] (95% ДИ[в])**	**1 месец след бустер доза/ 1 месец след доза 2** **GMR[г] (95% ДИ[г])**
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)	2 720,9 (2 280,1; 3 247,0)	1 253,9 (1 116,0; 1 408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

а. Определено по протокол време за вземане на кръвни проби.

б. n = Брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба.

в. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.

г. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (1-месечна пост-бустера доза минус 1-месечна след доза 2) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).

Ефикасност и имуногенност на първичен курс от 3 дози по 3 µg при кърмачета и деца на възраст 6 месеца до 4 години

Анализът за ефикасност при Проучване 3 е извършен в комбинираната популация от участници на възраст 6 месеца до 4 години на базата на потвърдени случаи сред 873 участници в групата с иРНК ваксина срещу COVID-19 и 381 участници в групата на плацебо (съотношение при рандомизацията 2:1), получили всичките 3 дози от интервенцията по проучването по времето на периода на заслепено проследяване, когато вариантът Omicron на SARS-CoV-2 (BA.2) е доминиращ циркулиращ вариант (дата на заключване на данните 17 юни 2022 г.).

Резултатите за ефикасност на ваксината след Доза 3 при участници на възраст 6 месеца до 4 години са представени в Таблица 17.

Таблица 17. Ефикасност на ваксината –първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 3 – период на заслепено проследяване – участници със и без данни за инфекция преди 7-мия ден след Доза 3 – фаза 2/3 – на възраст 6 месеца до 4 години – популация, оценима за ефикасност (след 3 дози)

Първа поява на COVID-19 от 7-мия ден след Доза 3 при участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2*			
Подгрупа	**иРНК ваксина срещу COVID-19 3 µg/доза Nа=873 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Плацебо Nа=381 Случаи n1б Период на наблюдениев (n2г)**	**Ефикасност на ваксината % (95% ДИд)**
6 месеца до 4 години[д]	13 0,124 (794)	21 0,054 (351)	73,2 (43,8; 87,6)
2 до 4 години	9 0,081 (498)	13 0,033 (204)	71,8 (28,6; 89,4)
6 месеца до 23 месеца	4 0,042 (296)	8 0,020 (147)	75,8 (9,7; 94,7)

Съкращения: NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2; VE = ефикасност на ваксината.

* В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни (преди 7-мия ден след Доза 3) за минала инфекция със SARS-CoV-2 (т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на Визитите за Доза 1, 1 месец след Доза 2 (ако са налични) и за Доза 3 (ако са налични), неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 2 и Доза 3 и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] на всяка непланирана визита преди 7-мия ден след Доза 3), както и без анамнеза за COVID-19.

а. N = брой участници в посочената група.

б. n1 = Брой участници, отговарящи на определението за крайната точка.

в. Общ период на наблюдение в хиляди (1 000) човекогодини за дадената крайна точка при всички участници във всяка група в риск по отношение на крайната точка. Времевият период за натрупване на случаи на COVID-19 е от 7-мия ден след Доза 3 до края на периода на наблюдение.

г. n2 = Брой на участниците в риск по отношение на крайната точка.

д. Двустранният 95%-ен доверителен интервал (ДИ) за VE е получен на базата на метода на Clopper и Pearson, коригиран за времето на наблюдение.

Ефикасността на ваксината при участници със и без предишна инфекция със SARS-CoV-2 е подобна на тази при участници без предишна инфекция със SARS-CoV-2.

Критериите за тежка форма на COVID-19 (както са описани в протокола на базата на определението на FDA и модифицирани за деца) са изпълнени при 12 случая (8 при получилите иРНК ваксина срещу COVID-19 и 4 при получилите плацебо) сред участниците на възраст 6 месеца до 4 години. Сред участниците на възраст 6 месеца до 23 месеца критериите за тежка форма на COVID-19 са изпълнени при 3 случая (2 при получилите иРНК ваксина срещу COVID-19 и 1 при получилите плацебо).

Анализи за имуногенност са проведени в подгрупата за „имунологичен бриджинг“ при 82 участници в Проучване 3 на възраст 6 до 23 месеца и при 143 участници в Проучване 3 на възраст 2 до 4 години без данни за инфекция до 1-вия месец след Доза 3 към датата на заключване на данните 29 април 2022 г.

Сравняват се титрите на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващи вирусната активност с 50% (NT50), между подгрупа за оценка на имуногенността при участници във Фаза 2/3 на възраст 6 до 23 месеца и на възраст 2 до 4 години от Проучване 3 на 1-вия месец след първичния курс от 3 дози, и избрана на случаен принцип подгрупа от

участници в Проучване 2 фаза 2/3 на възраст 16 до 25 години 1 месец след първичен курс от 2 дози. Използван е тест за микронеутрализация спрямо референтен щам (USA_WA1/2020).

При първичния анализ за „имунологичен бриджинг“ са сравнени средно геометричните титри (с използване на средно геометричното съотношение [GMR]) и честотата на серологичен отговор (определен като постигане на най-малко 4 пъти повишение на SARS-CoV-2 NT50 от изходно ниво преди Доза 1) в популацията, оценима за имуногенност, включваща участници без данни за предишна инфекция със SARS-CoV-2 до 1-вия месец след Доза 3 при участници на възраст 6 до 23 месеца и на възраст 2 до 4 години, както и до 1 месец след Доза 2 при участници на възраст 16 до 25 години. Предварително определените критерии за „имунологичен бриджинг“ са постигнати както за GMR, така и за серологичния отговор и при двете възрастови групи (Таблица 18).

Таблица 18. SARS-CoV-2 GMTs (NT50) и разлика в процентите на участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс – подгрупа за „имунологичен бриджинг“ - участници на възраст 6 месеца до 4 години (Проучване 3) 1 месец след Доза 3 и участници на възраст 16 до 25 години (Проучване 2) 1 месец след Доза 2 – без данни за инфекция със SARS-CoV-2 – популация, оценима за имуногенност

SARS-CoV-2 GMTs (NT50) на 1-вия месец след ваксинационния курс							
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2 - NT50 (титър)[е]							
Възраст	**N[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б]) (1 месец след Доза 3)**	**Възраст**	**N[а]**	**GMT[б] (95% ДИ[б]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**GMR[в,г] (95% ДИ)**
2 до 4 години	143	1 535,2 (1 388,2; 1 697,8)	16 до 25 години	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	2 до 4 години/ 16 до 25 години	1,30 (1,13; 1,50)
6 до 23 месеца	82	1 406,5 (1 211,3; 1 633,1)	16 до 25 години	170	1 180,0 (1 066,6; 1 305,4)	6 до 23 месеца/ 16 до 25 години	1,19 (1,00; 1,42)
Разлика в процентите на участници със серологичен отговор на 1-вия месец след ваксинационния курс							
Тест за неутрализация на SARS-CoV-2- NT50 (титър)[е]							
Възраст	**N[а]**	**n[е] (%) (95% ДИ[ж]) (1 месец след Доза 3)**	**Възраст**	**N[а]**	**n[е] (%) (95% ДИ[ж]) (1 месец след Доза 2)**	**Възраст**	**Разлика в честотата на серологичен отговор %[з] (95% ДИ[и])[й]**
2 до 4 години	141	141(100,0) (97,4; 100,0)	16 до 25 години	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	2 до 4 години/ 16 до 25 години	1,2 (1,5; 4,2)
6 до 23 месеца	80	80 (100,0) (95,5; 100,0)	16 до 25 години	170	168 (98,8) (95,8; 99,9)	6 до 23 месеца/ 16 до 25 години	1,2 (3,4; 4,2)

Съкращения: ДИ = доверителен интервал; GMR = средно геометрично съотношение; GMT = средно геометричен титър; LLOQ = долна граница на количествено определяне; NAAT = тест за амплификация на нуклеинови киселини; N-свързване = свързване с нуклеопротеина на SARS-CoV-2; NT50 = титър на неутрализиращите антитела, намаляващ вирусната активност с 50%; SARS-CoV-2 = тежък остър респираторен синдром коронавирус 2.

Забележка: В анализа са включени участници без серологични или вирусологични данни [(при вземането на кръвна проба до 1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3)] за минала инфекция със SARS-CoV-2 [(т.е. отрицателни за антитела с N-свързване [серум] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 3 (Проучване 3) и1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3), неоткрит SARS-CoV-2 с NAAT [назална натривка] на визитите по проучването за Доза 1, Доза 2 и Доза 3 (Проучване 3) и с отрицателен резултат от NAAT [назална натривка] при вземането на кръвна проба на всяка непланирана визита до 1 месец след Доза 2 (Проучване 2) или 1 месец след Доза 3 (Проучване 3)], както и без анамнеза за COVID-19.
Забележка: Серологичният отговор се дефинира като постигане на ≥ 4 пъти повишение от изходно ниво (преди Доза 1). Ако стойността при измерването на изходното ниво е под LLOQ, резултат от анализ след ваксинацията ≥ 4 × LLOQ се счита за серологичен отговор.

а. N = Брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба за GMT и брой участници с валидни и определени резултати от анализа за посочения анализ както на изходно ниво, така и при дадената доза/в дадената времева точка за вземане на проба за оценка на честотата на серологичен отговор.
б. GMT и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната логаритмична стойност на титрите и съответните ДИ (на базата на t-разпределението на Student). Резултатите от анализа под LLOQ са зададени като 0,5 × LLOQ.
в. GMR и 2-странните 95% ДИ са изчислени чрез степенуване на средната разлика в логаритмичните стойности на титрите (група с по-малка възраст на участниците минус възраст 16 до 25 години) и съответния ДИ (на базата на t-разпределението на Student).
г. За всяка група с по-малка възраст на участниците (2 до 4 години, 6 до 23 месеца) „имунологичен бриджинг“, базиран на GMR, е установен, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за съотношението на GMR е по-голяма от 0,67 и оценката на GMR за времевата точка е ≥ 0,8.
д. SARS-CoV-2 NT50 е определен с помощта на тест за микронеутрализация на SARS-CoV-2 mNeonGreen вирус. При анализа се използва флуоресцентен репортер вирус, получен от щама USA_WA1/2020, и вирусната неутрализация се отчита във Vero клетъчни монослоеве. NT50 на пробите се определя като реципрочното серумно разреждане, при което 50% от вируса се неутрализира.
е. n = Брой участници със серологичен отговор за посочения анализ за дадената доза/времева точка за вземане на проба.
ж. Точен 2-странен ДИ, базиран на метода на Clopper и Pearson
з. Разлика в съотношенията, изразена като процент (група с по-малка възраст на участниците минус възраст 16 до 25 години).
и. 2-странен ДИ, базиран на метода на Miettinen и Nurminen за разликата в съотношенията, изразена като процент.
й. За всяка група с по-малка възраст на участниците (2 до 4 години, 6 до 23 месеца) „имунологичен бриджинг“, базиран на честотата на серологичен отговор, е деклариран, ако долната граница на 2-странния 95% ДИ за разликата в съотношенията е по-голяма от -10,0%, при условие че са постигнати критериите за „имунологичен бриджинг“ на базата на GMR.

Имуногенност на бустер доза след първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19

Изводите по отношение на ефективността на бустер доза Comirnaty (30 µg) при лица, завършили първична ваксинация с друга разрешена за употреба ваксина срещу COVID-19 (хетероложна бустер доза), се основават на данните за имуногенност, получени от независимо открито клинично проучване фаза 1/2 на Националните здравни институти (National Institutes of Health, NIH) (NCT04889209), проведено в Съединените щати. В това проучване възрастни (диапазон 19 до 80 години), които са завършили първична ваксинация със серия от 2 дози Moderna 100 µg (N = 51, средна възраст 54±17), единична доза Janssen (N = 53, средна възраст 48±14) или серия от 2 дози Comirnaty 30 µg (N = 50, средна възраст 50±18) най-малко 12 седмици преди включването им в проучването и в анамнезата на които не се съобщава за инфекция със SARS-CoV-2, са получили бустер доза Comirnaty (30 µg). Бустер ваксинацията с Comirnaty индуцира увеличаване на GMR на титрите на неутрализиращите антитела 36, 12 и 20 пъти съответно след първичните дози Janssen, Moderna, и Comirnaty.

Хетероложна бустер ваксинация с Comirnaty е оценена също и в проучването CoV-BOOST (EudraCT 2021-002175-19), многоцентрово, рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 на

бустер ваксинация с трета доза срещу COVID-19, в което 107 възрастни участници (с медиана на възрастта 71 години, интерквартилен диапазон 54 до 77 години) са рандомизирани най-малко 70 дни след 2 дози ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca. След първичната серия с ваксина срещу COVID-19 на AstraZeneca, псевдовирус (див тип), промяната в GMR на NT50-титрите на неутрализиращите антитела се увеличава 21,6 пъти с прилагането на хетероложна бустер доза Comirnaty (n = 95).

Имуногенност при бременни жени, участници в проучванията и кърмачета, родени от бременни жени, участници в проучванията – след 2 дози Comirnaty
Проучване 9 е многонационално, плацебо-контролирано, заслепено за наблюдателя проучване фаза 2/3, включващо бременни жени, участници в проучването на възраст 18 и повече години, за да получат 2 дози Comirnaty (n = 173) или плацебо (n = 173). Бременните жени, участници в проучването, са получили Доза 1 от Comirnaty на 24-та до 34-та гестационна седмица и повечето от тях (90,2%) са получили втората доза 19 до 23 дни след Доза 1.

Дескриптивен анализ за имуногенност е извършен при бременни жени, участници в Проучване 9, получаващи в Comirnaty, в сравнение с подгрупа за сравнение от небременни жени, участници в Проучване 2, като е оценено съотношението на GMT на неутрализиращите антитела (GMR) 1 месец след Доза 2. Популацията, оценима за имуногенност, получила Comirnaty, в групата на бременните жени, участници в Проучване 9 (n = 111), и при небременните жени, участници в Проучване 2 (n = 114), е с медиана на възрастта 30 години (възрастов диапазон 18 до 44 години) и включва участници с положителен SARS-CoV-2 статус на изходно ниво съответно 37,8% спрямо 3,5%.

Сред участниците без предишни данни за SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след Доза 2 наблюдаваният GMT на неутрализиращите антитела срещу SARS-CoV-2, намаляващ вирусната активност с 50%, 1 месец след Доза 2 е по-нисък при бременните жени (Проучване 9) в сравнение с небременните жени (Проучване 2), участници в проучването (съотношението на GMT [GMR] е 0,67 (95% ДИ: 0,50; 0,90).

Сред участниците със или без предишни данни за SARS-CoV-2 инфекция до 1 месец след Доза 2 коригираният спрямо модела GMT 1 месец след Доза 2 е подобен при бременните в сравнение с небременните жени, участници в проучването (коригираното спрямо модела съотношение на GMT [GMR] е 0,95) (95% ДИ: 0,69; 1,30). Коригираните спрямо модела GMT и GMR са изчислени с използване на регресионен модел с коригиране за възраст и титри на неутрализиращите антитела на изходно ниво.

Имуногенност при имунокомпрометирани участници (възрастни и деца)
Проучване 10 е открито проучване фаза 2b (n = 124), включващо имунокомпрометирани участници на възраст 2 до < 18 години, получаващи имуномодулираща терапия, или които са претърпели трансплантация на солиден орган (през предходните 3 месеца) и са на имуносупресивна терапия, или които са претърпели трансплантация на костен мозък или стволови клетки най-малко 6 месеца преди включването, и имунокомпрометирани участници на възраст 18 и повече години, лекувани за недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД) или хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ), получаващи хемодиализа за вторична до терминална бъбречна недостатъчност или получаващи имуномодулираща терапия за автоимунно възпалително заболяване. Участниците са получили 4 подходящи за възрастта дози Comirnaty (3 µg, 10 µg или 30 µg); първите 2 дози през интервал от 21 дни, като третата доза е поставена 28 дни след втората доза, последвано от четвърта доза 3 до 6 месеца след Доза 3.

Данните от анализите за имуногенност на 1-вия месец след Доза 3 (26 участници на възраст 2 до < 5 години, 56 участници на възраст 5 до < 12 години, 11 участници на възраст 12 до < 18 години и 4 участници на възраст ≥ 18 години) и 1 месец след Доза 4 (16 участници на възраст 2 до < 5 години, 31 участници на възраст 5 до < 12 години, 6 участници на възраст

12 до < 18 години и 4 участници на възраст ≥ 18 години) в популацията, оценима за имуногенност, без данни за предишна инфекция, показват имунен отговор, провокиран от ваксината. Установено е, че GMT са значимо по-високи на 1-вия месец след Доза 3 и са се увеличили още на 1-вия месец след Доза 4, като остават високи на 6-тия месец след Доза 4 в сравнение с нивата, наблюдавани преди ваксинацията в изпитването сред възрастовите групи и подгрупите по заболяване.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Comirnaty в една или повече подгрупи на педиатричната популация при превенция на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Неприложимо.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Обща токсичност

Плъхове, на които Comirnaty е прилагана интрамускулно (получаващи 3 пълни дози за хора веднъж седмично, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло), показват малък оток и еритем на мястото на инжектиране и увеличаване на белите кръвни клетки (включително базофили и еозинофили), съответстващи на възпалителен отговор, както и вакуолизация на порталните хепатоцити без данни за чернодробно увреждане. Всички ефекти са били обратими.

Генотоксичност/канцерогенност

Не са провеждани проучвания нито за генотоксичност, нито за канцерогенност. Не се очаква компонентите на ваксината (липиди и иРНК) да имат генотоксичен потенциал.

Репродуктивна токсичност

Репродуктивната токсичност и токсичността за развитието са изследвани при плъхове в комбинирано проучване на фертилитета и токсичността за развитието, при което Comirnaty е прилагана интрамускулно на женски плъхове преди чифтосване и по време на гестация (получаващи 4 пълни дози за хора, генериращи относително високи нива при плъхове поради различията в телесното тегло, в периода между ден 21 преди чифтосването и гестационен ден 20). Отговори с поява на неутрализиращи антитела срещу SARS-CoV-2 има при животните майки от периода преди чифтосването до края на проучването в постнатален ден 21, както и при фетусите и поколението. Няма свързани с ваксината ефекти върху фертилитета, бременността или ембриофеталното развитие или развитието на поколението. Липсват данни за Comirnaty относно преминаването на ваксината през плацентата или екскрецията в млякото.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

((4-хидроксибутил)азанедиил)бис(хексан-6,1-диил)бис(2-хексилдеканоат) (ALC-0315)
2-[(полиетиленгликол)-2000]-N,N-дитетрадецилацетамид (ALC-0159)
1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)
Холестерол
Трометамол
Трометамолов хидрохлорид
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

Има различен срок на годност и условия на съхранение на неотворени замразени флакони и флакони, съхранявани само в хладилник.

- Замразените флакони са с отпечатан срок на годност при съхранение при −90 °C до −60 °C.
- Флаконите, съхранявани само в хладилник, са с отпечатан срок на годност при съхранение при 2 °C до 8 °C.

Проверете и потвърдете приложимия срок на годност и условията на съхранение.

Замразени флакони
Еднодозови и многодозови флакони
Ваксината се получава замразена при -90 °C до -60 °C.
След получаване замразената ваксина може да се съхранява или при -90 °C до -60 °C, или при 2 °C до 8 °C.

18 месеца, когато се съхранява при -90 °C до -60 °C.
В рамките на 18-месечния срок на годност размразените (преди това замразени) флакони може да се съхраняват при 2 °C до 8 °C за до 10 седмици.

Процедура на размразяване
- Еднодозови флакони
  Когато се съхраняват замразени при -90 °C до -60 °C, опаковките с 10 еднодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2 °C до 8 °C за 2 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30 °C) за 30 минути.

- Многодозови флакони
  Когато се съхраняват замразени при -90°C до -60°C, опаковките с 10 многодозови флакона ваксина могат да се размразят при 2°C до 8°C за 6 часа, а единични флакони могат да се размразят при стайна температура (до 30°C) за 30 минути.

Размразени (преди това замразени) флакони

10 седмици съхранение и транспортиране при 2 °C до 8 °C в рамките на 18-месечния срок на годност.

- След преместване на ваксината за съхранение при 2 °C до 8 °C върху картонената опаковка трябва да се запише новият срок на годност и ваксината трябва да се използва или да се изхвърли съобразно този срок. Първоначалният срок на годност трябва да се задраска.
- Ако ваксината е получена при 2 °C до 8 °C, тя трябва да се съхранява при 2 °C до 8 °C. Срокът на годност върху картонената опаковка трябва да е бил коригиран, за да отразява срока на годност при съхранение в хладилник и първоначалният срок на годност трябва да е бил задраскан.

Преди употреба неотворените флакони могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8 °C и 30 °C.

С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

След размразяване ваксината не трябва да се замразява отново.

Работа с предварително замразени флакони при температурни отклонения при съхранение в хладилник

- Данните за стабилност показват, че неотвореният флакон е стабилен до 10 седмици, когато се съхранява при температура от -2 °C до 2 °C, в рамките на 10-седмичния период на съхранение между 2 °C и 8 °C.
- Данните за стабилност показват, че флаконът може да се съхранява до 24 часа при температура 8 °C до 30 °C, включително до 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Тази информация е предназначена да упъти медицинските специалисти само в случай на временно температурно отклонение.

Флакони, съхранявани само в хладилник
Многодозови флакони
Ваксината се получава и съхранява при 2 °C до 8 °C (само в хладилник).
12 месеца, когато се съхранява при 2 °C до 8 °C.

Отворени флакони

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 12 часа при 2 ºC до 30 ºC, което включва до 6 часа време за транспортиране. От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне изключва рискове от микробна контаминация, продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя.

Стъклени предварително напълнени спринцовки

Ваксината се получава и съхранява при 2 °C до 8 °C (само в хладилник).
12 месеца, когато се съхранява при 2 °C до 8 °C.

Преди употреба предварително напълнените спринцовки могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8 °C и 30 °C и с тях може да се работи в условия на стайна светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Замразени флакони

Съхранявайте замразените еднодозови флакони и замразените многодозови флакони във фризер при -90 °C до -60 °C.

Флакони и стъклени предварително напълнени спринцовки, съхранявани само в хладилник

Съхранявайте флаконите и стъклените предварително напълнени спринцовки, съхранявани само в хладилник, при 2 °C до 8 °C. ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВАТ.

Флакони и предварително напълнени спринцовки

Съхранявайте ваксината в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
По време на съхранение сведете до минимум излагането на стайна светлина и избягвайте излагане на пряка слънчева светлина и ултравиолетова светлина.

За условията на съхранение след размразяване и първоначално отваряне вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблица 19. Comirnaty XFG- вид и съдържание на опаковката

Лекарствена форма на продукта	**Съдържание**	**Опаковка**	**Доза(и) в опаковка (вж. точки 4.2 и 6.6)**	**Видове опаковки**
Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия	Доставя се в прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се сиво пластмасово капаче.	Многодозов флакон (2,25 ml) (сиво капаче)	6 дози по 0,3 ml	10 флакона
Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка	Доставя се в еднодозова предварително напълнена спринцовка с глава на буталото (синтетична бромобутилова гума) и капачка на върха на спринцовката (синтетична бромобутилова гума), без игла.	Спринцовка от стъкло тип 1	1 доза 0,3 ml	1 предвари-телно напълнена спринцовка или 10 предвари -телно напълнени спринцовки

Comirnaty XFG 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия	Доставя се в прозрачен флакон (стъкло тип I) 2 ml със запушалка (синтетична бромобутилова гума), с алуминиева обкатка и отчупващо се синьо пластмасово капаче.	Еднодозов флакон (синьо капаче)	1 доза 0,3 ml	10 флакона
		Многодозов флакон (2,25 ml) (синьо капаче)	6 дози по 0,3 ml	10 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа преди употреба

Comirnaty XFG трябва да се приготви от медицински специалист, като се използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на приготвената дисперсия.

Указания, приложими за еднодозови и многодозови флакони

- **Проверете** дали флаконът е със
  - **сиво пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия**. (възрастни и юноши, навършили 12 и повече години), или
  - **синьо пластмасово капаче** и дали **името** на продукта **е Comirnaty XFG 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия**. (деца на 6 месеца до 11 години).
- Ако името на продукта върху етикета на флакона е друго, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта за този състав.

Замразени флакони
- Ако флаконът се съхранява замразен, той трябва да се размрази преди употреба. Замразените флакони трябва да се пренесат в среда с температура 2 °C до 8 °C, за да се размразят. Уверете се, че флаконите са напълно размразени преди употреба.
  - Еднодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 еднодозови флакона може да отнеме 2 часа.
  - Многодозови флакони: Размразяването на една опаковка с 10 многодозови флакона може да отнеме 6 часа.
- След преместване на флаконите за съхранение при 2 °C до 8 °C, коригирайте срока на годност върху картонената опаковка.
- Неотворените флакони могат да се **съхраняват до 10 седмици при 2 °C до 8 °C**, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Възможен е друг вариант, при който единични замразени флакони може да се размразят за 30 минути при температура до 30 °C.
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30 °C. С размразените флакони може да се работи в условия на стайна светлина.

Флакони, съхранявани само в хладилник
- Неотворените флакони се съхраняват при 2 °C до 8 °C, без да се превишава отпечатаният срок на годност (Годен до:).
- Преди употреба неотвореният флакон може да се съхранява до 12 часа при температура до 30 °C и с него може да се работи в условия на стайна светлина.

Приготвяне на дози 0,3 ml

- Внимателно размесете, като обърнете флаконите 10 пъти. Не разклащайте.
- Преди размесване дисперсията може да съдържа бели до почти бели непрозрачни аморфни частици.
- След размесване ваксината трябва да представлява:
  - **Сиво капаче:** бяла до почти бяла дисперсия без видими частици.
  - **Синьо капаче:** бистра до леко опалесцентна дисперсия без видими частици.
- Не използвайте ваксината при наличие на частици или промяна на цвета.
- Проверете дали флаконът е еднодозов или многодозов и следвайте приложимите указания за работа по-долу:
  - Еднодозови флакони
    - Изтеглете единична доза ваксина от 0,3 ml.
    - Изхвърлете флакона и останалия обем.
  - Многодозови флакони
    - Всеки многодозов флакон съдържа 6 дози по 0,3 ml.
    - Като използвате асептична техника, почистете запушалката на флакона с тампон за еднократна употреба, напоен с антисептичен разтвор.
    - Изтеглете 0,3 ml Comirnaty XFG.

  Трябва да се използват **спринцовки и/или игли с малък мъртъв (неизползваем) обем**, за да се изтеглят 6 дози от един флакон. Комбинацията от спринцовка и игла с малък мъртъв обем трябва да има мъртъв обем не по-голям от 35 микролитра. Ако се използват стандартни спринцовки и игли, може да няма достатъчен обем за изтегляне на шеста доза от един флакон.
- Всяка доза трябва да съдържа 0,3 ml ваксина
- Ако количеството на останалата във флакона ваксина не е достатъчно за една цяла доза 0,3 ml, изхвърлете флакона и останалия обем.
- Запишете съответните дата/час върху многодозовия флакон. Изхвърлете неизползваната ваксина 12 часа след първото пробиване на запушалката на флакона.

Указания, приложими за стъклени предварително напълнени спринцовки

- Преди употреба предварително напълнените спринцовки могат да се съхраняват до 12 часа при температура между 8 °C до 30 °C и с тях може да се работи в условия на стайна светлина.
- Свалете капачката от върха на спринцовката с бавно завъртане обратно на часовниковата стрелка. Не разклащайте. Поставете подходяща игла за интрамускулна инжекция и приложете целия обем.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
55131 Mainz
Германия
тел.: +49 6131 9084-0
факс: +49 6131 9084-2121
service@biontech.de

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Таблица 20. Comirnaty XFG - номера на разрешението за употреба

Лекарствена форма на продукта	**Опаковка**	**Номер на разрешението за употреба**
Comirnaty XFG 30 микрограма/доза инжекционна дисперсия	Многодозови флакони (замразени)	EU/1/20/1528/052
	Многодозови флакони (съхранявани само в хладилник)	EU/1/20/1528/053
Comirnaty XFG 30микрограма/доза инжекционна дисперсия в предварително напълнена спринцовка	1 стъклена предварително напълнена спринцовка	EU/1/20/1528/054
	10 стъклени предварително напълнени спринцовки	EU/1/20/1528/055
Comirnaty XFG 10 микрограма/доза инжекционна дисперсия	Еднодозови флакони	EU/1/20/1528/056
	Многодозови флакони	EU/1/20/1528/057

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 декември 2020 г.
Дата на последно подновяване: 10 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.