

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon met een blauwe dop voor eenmalige of meervoudige dosering. Niet verdunnen vóór gebruik.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,3 ml) bevat 10 microgram raxtozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (ingebed in lipidenanodeeltjes).

Raxtozinameran is een enkelstrengs, 5'-capped boodschapper-RNA (mRNA), geproduceerd met behulp van een celvrije in-vitrotranscriptie van de overeenkomende DNA-sjablonen, die voor het virale spike-eiwit (S-eiwit) van SARS-CoV-2 (Omicron XBB.1.5) coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie.

Het vaccin is een heldere tot enigszins melkachtige, bevroren dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2.

Het gebruik van dit vaccin dient te gebeuren in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar)

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie wordt intramusculair toegediend als een enkele dosis van 0,3 ml voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar, ongeacht de voorafgaande COVID-19-vaccinatiestatus (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Voor personen die eerder zijn gevaccineerd met een COVID-19-vaccin moet Comirnaty Omicron XBB.1.5 ten minste 3 maanden na de meest recente dosis van een COVID-19-vaccin worden toegediend.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 5 jaar en ouder

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kunnen aanvullende doses worden toegediend in overeenstemming met de nationale aanbevelingen (zie rubriek 4.4).

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis mag uitsluitend worden gebruikt voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar oud.

Pediatrische patiënten

Er zijn pediatrische formuleringen beschikbaar voor zuigelingen en kinderen van 6 maanden tot en met 4 jaar. Raadpleeg voor details de Samenvatting van de productkenmerken voor andere formuleringen.

De veiligheid en werkzaamheid van het vaccin bij zuigelingen jonger dan 6 maanden zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie moet intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6). Niet verdunnen vóór gebruik.

De plaats is bij voorkeur de deltapier van de bovenarm.

Het vaccin mag niet intravasculair, subcutaan of intradermaal worden toegediend.

Het vaccin mag niet in dezelfde spuit gemengd worden met andere vaccins of geneesmiddelen.

Voor te nemen voorzorgen voorafgaand aan toediening van het vaccin, zie rubriek 4.4.

Voor instructies over ontdooien, hanteren en verwijderen van het vaccin, zie rubriek 6.6.

Injectieflacons voor eenmalige dosering

De injectieflacons van Comirnaty Omicron XBB.1.5 voor eenmalige dosering bevatten 1 vaccindosis van 0,3 ml.

- Een enkele dosis van 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet worden opgetrokken.
- De injectieflacon en het overblijvende volume moeten worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

Injectieflacons voor meervoudige dosering

De injectieflacons van Comirnaty Omicron XBB.1.5 voor meervoudige dosering bevatten 6 vaccindoses van 0,3 ml. Om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken, moeten spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte worden gebruikt. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn. Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken. Ongeacht het type spuit en naald:

- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren, moeten de injectieflacon en het overblijvende volume worden weggegooid.
- Overblijvend vaccin van meerdere injectieflacons mag niet worden samengevoegd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemene aanbevelingen

Overgevoeligheid en anafylaxie

Voorvallen van anafylaxie zijn gemeld. Medisch toezicht en een gepaste medische behandeling moeten altijd onmiddellijk beschikbaar zijn voor het geval dat zich een anafylactische reactie voordoet na de toediening van het vaccin.

Na vaccinatie is een nauwlettende observatie gedurende ten minste 15 minuten aanbevolen. Een volgende dosis van het vaccin mag niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na een eerdere dosis Comirnaty.

Myocarditis en pericarditis

Er is een verhoogd risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty. Deze aandoeningen kunnen binnen enkele dagen na vaccinatie optreden en deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen. Ze werden vaker waargenomen na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.8). De beschikbare gegevens wijzen erop dat de meeste gevallen herstellen. In sommige gevallen was ondersteuning op de intensive care nodig en er zijn fatale gevallen waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen (waaronder ouders of zorgverleners) moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te roepen indien zij symptomen ontwikkelen die wijzen op myocarditis of pericarditis zoals (acute en aanhoudende) pijn op de borst, kortademigheid of hartkloppingen na vaccinatie.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten de richtlijnen en/of specialisten raadplegen om deze aandoening te diagnosticeren en te behandelen.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, paresthesie, hypo-esthesie en zweten), kunnen zich in verband met het vaccinatieproces zelf voordoen. Stressgerelateerde reacties zijn tijdelijk van aard en verdwijnen vanzelf. Personen moeten worden geadviseerd dat ze de vaccinatieverlener van de symptomen op de hoogte moeten stellen voor evaluatie. Het is belangrijk dat voorzorgen worden genomen om letsel als gevolg van flauwvallen te voorkomen.

Gelijktijdige ziekte

Bij personen die een acute ernstige ziekte hebben, die gepaard gaat met koorts, of een acute infectie, moet de vaccinatie worden uitgesteld. Bij aanwezigheid van een lichte infectie en/of laaggradige koorts hoeft de vaccinatie niet worden uitgesteld.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals met andere intramusculaire injecties is voorzichtigheid geboden bij toediening van het vaccin bij personen die met anticoagulantia worden behandeld of personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis (zoals hemofilie), omdat zich bij deze personen een bloeding of blauwe plek kan voordoen na een intramusculaire toediening.

Immuungecompromitteerde personen

De werkzaamheid en veiligheid van het vaccin zijn niet beoordeeld bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die met immunosuppressiva worden behandeld. De werkzaamheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

Duur van de bescherming

De duur van de bescherming die het vaccin biedt is niet bekend, omdat dit met lopende klinische onderzoeken nog wordt bepaald.

Beperkingen van de effectiviteit van het vaccin

Zoals met alle vaccins is het mogelijk dat een vaccinatie met Comirnaty Omicron XBB.1.5 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun vaccinatie volledig beschermd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Er is geen onderzoek naar gelijktijdige toediening van Comirnaty Omicron XBB.1.5 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap.

Uit een grote hoeveelheid observationele gegevens over zwangere vrouwen die tijdens het tweede en derde trimester gevaccineerd zijn met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin blijkt echter geen toegenomen aantal negatieve zwangerschapsuitkomsten. Hoewel op dit moment gegevens over

zwangerschapsuitkomsten na vaccinatie in het eerste trimester beperkt zijn, is er geen verhoogd risico op een miskraam waargenomen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Op basis van gegevens die beschikbaar zijn over andere vaccinvarianten kan Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er zijn nog geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Comirnaty Omicron XBB.1.5 tijdens borstvoeding.

Er worden echter geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan het vaccin verwaarloosbaar is. Observationele gegevens over vrouwen die borstvoeding gaven na vaccinatie met het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin wezen niet op een risico op negatieve effecten bij met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen. Comirnaty Omicron XBB.1.5 kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Comirnaty Omicron XBB.1.5 heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde bijwerkingen die in rubriek 4.8 worden vermeld, kunnen echter tijdelijk een invloed hebben op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Comirnaty Omicron XBB.1.5 is afgeleid van veiligheidsgegevens van het vorige Comirnaty-vaccin.

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses

In onderzoek 3 kregen in totaal 3.109 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 1 dosis van het aanvankelijk goedgekeurde Comirnaty-vaccin 10 microgram en kregen in totaal 1.538 kinderen van 5 tot en met 11 jaar een placebo. Op het moment van de analyse van fase 2/3-onderzoek 3, met gegevens tot en met de afsluitende datum van 20 mei 2022, werden 2.206 (1.481 Comirnaty 10 microgram en 725 placebo) kinderen gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis in de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode gevolgd. De veiligheidsevaluatie voor onderzoek 3 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij deelnemers van 5 tot 11 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn ($> 80\%$), vermoeidheid ($> 50\%$), hoofdpijn ($> 30\%$), injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats ($\geq 20\%$), myalgie, koude rillingen en diarree ($> 10\%$).

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een boosterdosis

In een subgroep van onderzoek 3 kregen in totaal 401 kinderen van 5 tot en met 11 jaar ten minste 5 maanden (bereik van 5 tot 9 maanden) na voltooiing van de primaire reeks een boosterdosis van Comirnaty 10 mcg. De analyse van de subgroep van fase 2/3-onderzoek 3 is gebaseerd op de gegevens tot en met de afsluitende datum van 22 maart 2022 (mediane follow-upperiode van 1,3 maanden).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na de primaire kuur. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn (> 70%), vermoeidheid (> 40%), hoofdpijn (> 30%), myalgie, koude rillingen, injectieplaatsroodheid en zwelling van injectieplaats (> 10%).

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een analyse van langetermijn-veiligheidsfollow-up in onderzoek 2 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.559 adolescenten (786 Comirnaty en 773 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis. De evaluatie van de veiligheid van onderzoek 2 loopt nog.

Het algemene veiligheidsprofiel van Comirnaty bij adolescenten van 12 tot 15 jaar was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij deelnemers van 16 jaar en ouder. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij adolescenten van 12 tot 15 jaar die 2 doses hadden gekregen, waren injectieplaatspijn (> 90%), vermoeidheid en hoofdpijn (> 70%), myalgie en koude rillingen (> 40%), artralgie en pyrexie (> 20%).

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses

In onderzoek 2 kregen in totaal 22.026 deelnemers van 16 jaar of ouder ten minste 1 dosis Comirnaty 30 mcg en kregen in totaal 22.021 deelnemers van 16 jaar of ouder een placebo (waaronder respectievelijk 138 en 145 adolescenten van 16 en 17 jaar oud in de vaccingroep en de placebogroep). In totaal kregen 20.519 deelnemers van 16 jaar of ouder 2 doses Comirnaty.

Op het moment van de analyse van onderzoek 2, met de afsluitende datum van 13 maart 2021 voor de gegevens van de placebogecontroleerde, geblindeerde follow-upperiode tot en met de datum van opheffen van de blinding voor de deelnemers, werden in totaal 25.651 (58,2%) deelnemers (13.031 Comirnaty en 12.620 placebo) van 16 jaar en ouder gedurende ≥ 4 maanden na de tweede dosis gevolgd. Deze analyse omvatte in totaal 15.111 (7.704 Comirnaty en 7.407 placebo) deelnemers van 16 tot en met 55 jaar oud en in totaal 10.540 (5.327 Comirnaty en 5.213 placebo) deelnemers van 56 jaar en ouder.

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 16 jaar en ouder die 2 doses hadden gekregen, waren: injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 50%), myalgie (> 40%), koude rillingen (> 30%), artralgie (> 20%), pyrexie en zwelling van injectieplaats (> 10%); ze waren doorgaans licht of matig intens en verdwenen binnen een paar dagen na vaccinatie. Een iets lagere frequentie van reactogeniciteitsvoorvallen ging gepaard met een hogere leeftijd.

Het veiligheidsprofiel bij 545 deelnemers van 16 jaar en ouder die Comirnaty kregen en seropositief waren voor SARS-CoV-2 in de uitgangssituatie was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de algemene populatie.

Deelnemers van 16 jaar en ouder – na een boosterdosis

Een subgroep van deelnemers van fase 2/3-onderzoek 2 met daarin 306 volwassenen van 18 tot 55 jaar oud, die de oorspronkelijke kuur van 2 doses Comirnaty hadden voltooid, kregen ongeveer 6 maanden (bereik van 4,8 tot 8,0 maanden) na toediening van dosis 2 een boosterdosis van Comirnaty. Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 8,3 maanden (bereik: 1,1 tot 8,5 maanden) en voor 301 deelnemers bedroeg de follow-upperiode ≥ 6 maanden na de boosterdosis tot de afsluitende datum (22 november 2021).

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 2 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 18 tot 55 jaar oud waren injectieplaatspijn (> 80%), vermoeidheid (> 60%), hoofdpijn (> 40%), myalgie (> 30%), koude rillingen en artralgie (> 20%).

In onderzoek 4, een placebogecontroleerd boosteronderzoek, kregen deelnemers van 16 jaar en ouder die uit onderzoek 2 werden gerekruteerd ten minste 6 maanden na de tweede dosis Comirnaty een

boosterdosis van Comirnaty (5.081 deelnemers) of placebo (5.044 deelnemers). Voor deelnemers die een boosterdosis kregen, bedroeg de mediane follow-upperiode in het algemeen 2,8 maanden (bereik: 0,3 tot 7,5 maanden) na de boosterdosis in de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode tot de afsluitende datum (8 februari 2022). Van deze deelnemers werden 1.281 deelnemers (895 Comirnaty en 386 placebo) gevolgd gedurende ≥ 4 maanden na de boosterdosis van Comirnaty. Er werden geen nieuwe bijwerkingen van Comirnaty vastgesteld.

Boosterdosis na primaire vaccinatie met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin

In 5 onafhankelijke onderzoeken naar het gebruik van een boosterdosis van Comirnaty bij personen die de primaire vaccinatie hadden voltooid met een ander goedgekeurd COVID-19-vaccin (heterologe boosterdosis), werden geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Voor Omicron aangepast Comirnaty

Kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)

In een subgroep van onderzoek 6 (fase 3) kregen 113 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (5/5 microgram) 2,6 tot 8,5 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,6 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar waren injectieplaatspijn ($> 60\%$), vermoeidheid ($> 40\%$), hoofdpijn ($> 20\%$) en spierpijn ($> 10\%$).

Deelnemers van 12 jaar en ouder – na een boosterdosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (vierde dosis)

In een subgroep van onderzoek 5 (fase 2/3) kregen 107 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 313 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 306 deelnemers van 56 jaar en ouder die 3 doses van Comirnaty hadden voltooid, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 microgram) 5,4 tot 16,9 maanden na toediening van dosis 3. Deelnemers die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen, werden gedurende een mediane periode van ten minste 1,5 maanden gevolgd.

Het algemene veiligheidsprofiel voor de boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen na 3 doses. De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij deelnemers van 12 jaar en ouder waren injectieplaatspijn ($> 60\%$), vermoeidheid ($> 50\%$), hoofdpijn ($> 40\%$), spierpijn ($> 20\%$), koude rillingen ($> 10\%$) en gewrichtspijn ($> 10\%$).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken met Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 en van ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Bijwerkingen die zijn waargenomen tijdens klinische onderzoeken worden hieronder vermeld overeenkomstig de volgende frequentiecategorieën:

zeer vaak ($\geq 1/10$),
vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),
zeer zelden ($< 1/10.000$),
niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen van Comirnaty en Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in klinische onderzoeken en bij ervaring met Comirnaty na verlening van de handelsvergunning bij personen van 5 jaar en ouder

Systeem/ orgaanklasse	Ze ^{er} vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Ze ^{er} zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Lymfa- denopa- thie ^a				
Immuunsysteem- aandoeningen			Overgevoelig- heidsreacties (bijv. rash, pruritus, urticaria ^b , angio-oedeem ^b)			Anafylaxie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Verminderde eetlust			
Psychische stoornissen			Insomnia			
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn		Duizeligheid ^d ; Lethargie	Acute perifere gelaats- paralyse ^c		Paresthesie ^d ; hypo-esthesie ^d
Hartaandoeningen					Myocarditis ^d ; pericarditis ^d	
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Diarree ^d	Nausea; braken ^d				
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Hyperhidrose; nachtzweeten			Erythema multiforme ^d
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Artralgie; myalgie		Pijn in extremiteit ^e			
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen						Hevige menstruele bloedingen ⁱ
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Injectie- plaatspijn; vermoeid- heid; koude rillingen; pyrexie ^f ; zwelling van injectie- plaats	Injectie- plaats- roodheid ^h	Asthenie; malaise; injectieplaats- pruritus			Uitgebreide zwelling van de gevaccineerde ledemaat ^d ; zwelling van het gezicht ^g

-
- a. Bij deelnemers van 5 jaar en ouder werd een hogere frequentie van lymfadenopathie gemeld na een boosterdos (≤ 2,8%) dan na een primaire dos (≤ 0,9%) van het vaccin.
 - b. De frequentie categorie voor urticaria en angio-oedeem is 'zelden'.
 - c. Gedurende de follow-up periode voor de veiligheid van het klinische onderzoek tot 14 november 2020 is acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld door vier deelnemers in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin. De gelaatsparalyse startte op dag 37 na dos 1 (die deelnemer kreeg dos 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dos 2. Er zijn geen gevallen van acute perifere gelaatsparalyse (of verlamming) gemeld in de placebogroep.
 - d. Bijwerkingen vastgesteld na verlening van de handelsvergunning.
 - e. Verwijst naar de gevaccineerde arm.
 - f. Een hogere frequentie van pyrexie is waargenomen na de tweede dos in vergelijking met de eerste dos.
 - g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwelling van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.
 - h. Injectieplaatsroodheid kwam met een hogere frequentie (zeer vaak) voor bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar.
 - i. De meeste gevallen bleken niet ernstig en tijdelijk van aard te zijn.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Myocarditis en pericarditis

Het verhoogde risico op myocarditis na vaccinatie met Comirnaty is het grootst bij jongens en jonge mannen (zie rubriek 4.4).

In twee grote Europese farmaco-epidemiologische studies werd het extra risico bij jongens en jonge mannen na de tweede dos Comirnaty geraamd. Uit één studie bleek dat er bij mannen van 12-29 jaar in een periode van 7 dagen na de tweede dos ongeveer 0,265 (95%-BI 0,255 - 0,275) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen optraden dan bij niet-blootgestelde personen. In een andere studie traden er bij mannen van 16-24 jaar in een periode van 28 dagen na de tweede dos 0,56 (95%-BI 0,37 - 0,74) meer gevallen van myocarditis per 10.000 personen op dan bij niet-blootgestelde personen.

Beperkte gegevens duiden erop dat het risico op myocarditis en pericarditis na vaccinatie met Comirnaty bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar lager is dan bij de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be) en het batchnummer/lotnummer te vermelden, indien beschikbaar.

4.9 Overdosering

Gegevens over overdosering zijn beschikbaar van 52 deelnemers die in het klinische onderzoek waren opgenomen en die door een fout in de verdunning 58 microgram Comirnaty toegediend kregen. De gevaccineerden meldden geen toename van reactogeniciteit of bijwerkingen.

In geval van overdosering moeten de vitale functies worden gemonitord en wordt een mogelijke symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, virale vaccins, ATC-code: J07BN01

Werkingsmechanisme

Het nucleoside-gemodificeerde boodschapper-RNA in Comirnaty is geformuleerd in lipidenanodeeltjes, waardoor afgifte van het niet-replicerende RNA in gastcellen mogelijk is om het S-antigeen van SARS-CoV-2 tot transiënte expressie te brengen. Het mRNA codeert voor het in de membraan verankerde S-eiwit over de volledige lengte met tweepuntsmutaties binnen de centrale helix. Mutatie van deze twee aminozuren tot proline vergrendelt het antigeen S in een prefusie-conformatie die nodig is om een juiste immuunrespons op te wekken. Het vaccin leidt tot zowel neutraliserende antistoffen als cellulaire immuunresponsen op het spike-(S)-antigeen, wat mogelijk bijdraagt tot de bescherming tegen COVID-19.

Werkzaamheid

Voor Omicron aangepast Comirnaty

”Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na de boosterdosis (vierde dosis)

In een analyse van een subgroep van onderzoek 6 kregen 103 deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. De resultaten omvatten immunogeniciteitsgegevens van een vergelijkende subgroep met deelnemers van 5 tot en met 11 jaar in onderzoek 3 die 3 doses van Comirnaty kregen. Bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een vierde dosis van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen en deelnemers van 5 tot en met 11 jaar die een derde dosis van Comirnaty kregen, was respectievelijk 57,3% en 58,4% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

De immuunrespons 1 maand na een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 induceerde doorgaans vergelijkbare, met de voor Omicron BA.4/BA.5 specifieke neutraliserende titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep die 3 doses van Comirnaty kreeg. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 leidde ook tot vergelijkbare, voor de referentiestam specifieke titers, vergeleken met de titers in de vergelijkende groep.

De immunogeniciteitsresultaten van het vaccin na een boosterdosis bij deelnemers van 5 tot en met 11 jaar worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2. Onderzoek 6 – geometrisch gemiddelde ratio en geometrisch gemiddelde titers – deelnemers met of zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatie-test voor SARS-CoV-2	Tijdpunt voor bloedafname ^a	Vaccingroep (zoals toegewezen/gerandomiseerd)				
		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5) 10 microgram Dosis 4 en 1 maand na dosis 4		Onderzoek 3 Comirnaty 10 microgram Dosis 3 en 1 maand na dosis 3		Onderzoek 6 Comirnaty (Original/Omicron BA.4/BA.5)/Comirnaty 10 microgram
		n ^b	GMT ^c (95%-BI ^c)	n ^b	GMT ^c (95%-BI ^c)	GMR ^d (95%-BI ^d)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titer) ^e	Vóór vaccinatie	102	488,3 (361,9; 658,8)	112	248,3 (187,2; 329,5)	-
	1 maand	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)
Referentiestam – NT50 (titer) ^e	Vóór vaccinatie	102	2.904,0 (2.372,6; 3.554,5)	113	1.323,1 (1.055,7; 1.658,2)	-
	1 maand	102	8.245,9 (7.108,9; 9.564,9)	113	7.235,1 (6.331,5; 8.267,8)	-

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); LS = *least squares* (kleinste kwadraten); N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2*.

- In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
- n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
- GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden voor de test en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde testresultaten met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers in de uitgangssituatie, infectiestatus na de uitgangssituatie en vaccingroep als covariabelen.
- NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).

Immunogeniciteit bij deelnemers van 12 jaar en ouder – na de boosterdosis (vierde dosis)

In een analyse van een subgroep van onderzoek 5 kregen 105 deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 297 deelnemers van 18 tot en met 55 jaar en 286 deelnemers van 56 jaar en ouder die eerder een primaire reeks van 2 doses en een boosterdosis van Comirnaty hadden gekregen, een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. Bij deelnemers van 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 56 jaar en ouder was respectievelijk 75,2%, 71,7% en 61,5% positief voor SARS-CoV-2 bij de uitgangssituatie.

Analyses van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen Omicron BA.4-5 en tegen een referentiestam bij deelnemers van 56 jaar en ouder die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5, vergeleken met een subgroep van deelnemers van onderzoek 4 die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty kregen, toonden superioriteit aan van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ten opzichte van Comirnaty op basis van geometrisch gemiddelde ratio (GMR), niet-inferioriteit op basis van verschil in percentages voor serologische respons met betrekking tot een respons tegen Omicron BA.4-5 en niet-inferioriteit van immuunrespons tegen de referentiestam op basis van GMR (tabel 3).

Analyses van NT50 tegen Omicron BA.4/BA.5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, die een boosterdosis (vierde dosis) van Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 kregen in onderzoek 5 toonden niet-inferioriteit aan van respons tegen

Omicron BA.4-5 bij deelnemers van 18 tot en met 55 jaar, vergeleken met deelnemers van 56 jaar en ouder, voor zowel GMR als verschil in percentages voor serologische respons (tabel 3).

Het onderzoek beoordeelde ook het niveau van NT50 van de stam tegen Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 en de referentiestam vóór vaccinatie en 1 maand na vaccinatie bij deelnemers die een booster dosis (vierde dosis) kregen (tabel 4).

Tabel 3. GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 en Comirnaty van subgroep van onderzoek 4 – deelnemers met en zonder bewijs van SARS-CoV-2-infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

GMT's (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na de vaccinatiekuur							
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	Onderzoek 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5		Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty		Vergelijking leeftijdsgroep		Vergelijking vaccingroep
	18 tot en met 55 jaar		56 jaar en ouder		56 jaar en ouder		≥ 56 jaar Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95%-BI ^c)	n ^a	GMT ^b (95%- BI ^b)	n ^a	GMT ^b (95%-BI ^b)	GMR ^c (95%-BI ^c)
	n ^a	GMT ^c (95%-BI ^c)	n ^a	GMT ^b (95%- BI ^b)	n ^a	GMT ^b (95%-BI ^b)	GMR ^c (95%-BI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)	282	938,9 (802,3; 1.098,8)	0,98 (0,83; 1,16) ^e
Referentiestam – NT50 (titer) ^d	-	-	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)	289	10.415,5 (9.366,7; 11.581,8)	-
Verskil in percentages van deelnemers met serologische respons 1 maand na de vaccinatiekuur							
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5		Subgroep van onderzoek 4 Comirnaty		Vergelijking leeftijdsgroep		Vergelijking vaccingroep ≥ 56 jaar
	18 tot en met 55 jaar		56 jaar en ouder		56 jaar en ouder		Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	N ^h	n ⁱ (%) (95%-BI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%- BI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-BI ^l)	Verskil ^k (95%-BI ^l)
	N ^h	n ⁱ (%) (95%-BI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%- BI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95%-BI ^l)	Verskil ^k (95%-BI ^l)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	294	180 (61,2) (55,4; 66,8)	282	188 (66,7) (60,8; 72,1)	273	127 (46,5) (40,5; 52,6)	-3,03 (-9,68; 3,63) ^m

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = lower limit of quantitation (onderste grens van kwantificatie); LS = least squares (kleinste kwadraten); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4-voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie. Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van ≥ 4 × LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons

a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdstip voor bloedafname.

- b. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van machtsverheffing van het verschil van LS-gemiddelden en de overeenkomstige BI's op basis van de analyse van logaritmisch getransformeerde neutraliserende titers met gebruikmaking van een model van lineaire regressie met de termen neutraliserende titer in de uitgangssituatie (logaritmische schaal) en vaccingroep of leeftijdsgroep.
- d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
- e. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67.
- f. Superioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 1.
- g. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR $\geq 0,8$ is.
- h. N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test op zowel het tijdstip vóór vaccinatie als het vermelde tijdstip voor bloedafname. Deze waarde is de noemer voor de procentuele berekening.
- i. n = aantal deelnemers met serologische respons voor de vermelde test op het vermelde tijdstip voor bloedafname.
- j. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
- k. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
- l. 2-zijdig BI gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode, gestratificeerd volgens categorie van neutraliserende titer bij de uitgangssituatie ($< \text{mediaan}$, $\geq \text{mediaan}$) voor het verschil in aantallen. De mediaan van neutraliserende titers bij de uitgangssituatie werd berekend op basis van de gebundelde gegevens in 2 vergelijkende groepen.
- m. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons $> 10\%$ is.
- n. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de onderste grens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in percentages van deelnemers met serologische respons $> 5\%$ is.

Tabel 4. Geometrisch gemiddelde titers – subgroepen met Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 van onderzoek 5 – vóór en 1 maand na een booster-dosis (vierde dosis) – deelnemers van 12 jaar en ouder – met of zonder bewijs van infectie – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Neutralisatietest voor SARS-CoV-2	Tijdstip voor bloedafname	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 tot en met 17 jaar		18 tot en met 55 jaar		56 jaar en ouder	
		n^b	GMT ^c (95%-BI ^c)	n^b	GMT ^c (95%-BI ^c)	n^b	GMT ^c (95%-BI ^c)
Omicron BA.4-5 - NT50 (titer) ^d	Vóór vaccinatie	104	1.105,8 (835,1; 1.464,3)	294	569,6 (471,4; 688,2)	284	458,2 (365,2; 574,8)
	1 maand	105	8.212,8 (6.807,3; 9.908,7)	297	4.455,9 (3.851,7; 5.154,8)	284	4.158,1 (3.554,8; 4.863,8)
Referentiestam – NT50 (titer) ^d	Vóór vaccinatie	105	6.863,3 (5.587,8; 8.430,1)	296	4.017,3 (3.430,7; 4.704,1)	284	3.690,6 (3.082,2; 4.419,0)
	1 maand	105	23.641,3 (20.473,1; 27.299,8)	296	16.323,3 (14.686,5; 18.142,6)	286	16.250,1 (14.499,2; 18.212,4)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = lower limit of quantitation (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2.

- a. In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
- b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij het vermelde tijdstip voor bloedafname.
- c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. NT50 voor SARS-CoV-2 zijn bepaald met gebruikmaking van een gevalideerd testplatform met 384 wells (oorspronkelijke stam [USA-WA1/2020, geïsoleerd in januari 2020] en Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

Comirnaty

Onderzoek 2 is een multicenter, multinational, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemer-geblindeerd, dosisbepalend fase 1/2/3-onderzoek naar de werkzaamheid, met selectie van een kandidaat-vaccin, bij deelnemers van 12 jaar en ouder. De randomisatie werd volgens leeftijd gestratificeerd: 12 tot en met 15 jaar oud, 16 tot en met 55 jaar oud of 56 jaar en ouder, waarbij ten

minste 40% van de deelnemers in de groep van ≥ 56 jaar werd ingedeeld. Deelnemers werden uitgesloten van het onderzoek als ze immuungecompromitteerd waren en als ze eerder een klinische of microbiologische diagnose van COVID-19 hadden. Deelnemers met een reeds bestaande, stabiele ziekte, gedefinieerd als een ziekte waarvoor geen wijziging van de therapie of ziekenhuisopname vanwege verergering van de ziekte tijdens de 6 weken voorafgaand aan de inschrijving noodzakelijk was, werden opgenomen in het onderzoek evenals deelnemers met een bekende, stabiele infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV).

Werkzaamheid bij deelnemers van 16 jaar en ouder – na 2 doses

In het fase 2/3-deel van onderzoek 2 werden, op basis van gegevens die zijn verzameld tot en met 14 november 2020, ongeveer 44.000 deelnemers in gelijke mate gerandomiseerd; ze moesten 2 doses van het aanvankelijk goedgekeurde COVID-19-mRNA-vaccin of een placebo krijgen. De werkzaamheidsanalyses omvatten deelnemers die hun tweede vaccinatie binnen 19 tot 42 dagen na hun eerste vaccinatie kregen. De meerderheid (93,1%) van de gevaccineerden kreeg de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1. Volgens de planning worden de deelnemers gedurende maximaal 24 maanden na dosis 2 gevolgd, voor beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid tegen COVID-19. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 14 dagen vóór en na toediening van een influenzavaccin in acht nemen om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen. In het klinische onderzoek moesten de deelnemers een minimale tussenperiode van 60 dagen vóór en na ontvangst van bloed-/plasma producten of immunoglobulinen in acht nemen gedurende het gehele onderzoek en tot voltooiing ervan om ofwel placebo of het COVID-19-mRNA-vaccin te krijgen.

De populatie voor de analyse van het primaire werkzaamheidseindpunt bestond uit 36.621 deelnemers van 12 jaar en ouder (18.242 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 18.379 in de placebogroep) voor wie er geen bewijzen waren voor een eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot en met 7 dagen na de tweede dosis. Verder waren 134 deelnemers 16 tot en met 17 jaar oud (66 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 68 in de placebogroep) en waren 1.616 deelnemers 75 jaar en ouder (804 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin en 812 in de placebogroep).

Op het moment van de analyse van de primaire werkzaamheid waren de deelnemers voor symptomatische COVID-19 gevolgd gedurende in totaal 2.214 persoonsjaren voor het COVID-19-mRNA-vaccin en in totaal 2.222 persoonsjaren in de placebogroep.

Er waren geen betekenisvolle klinische verschillen in de algemene werkzaamheid van het vaccin bij deelnemers die risico liepen op een ernstige vorm van COVID-19, waaronder deelnemers met 1 of meer comorbiditeiten die het risico op een ernstige vorm van COVID-19 verhogen (bijvoorbeeld astma, *body mass index* (BMI) ≥ 30 kg/m², chronische longziekte, diabetes mellitus, hypertensie).

Informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 5.

Tabel 5. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen)

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie*			
Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin N ^a = 18.198 Gevalen n1 ^b Bewakingsperiode ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 18.325 Gevalen n1 ^b Bewakingsperiode ^c (n2 ^d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI) ^e
Alle deelnemers	8 2,214 (17.411)	162 2,222 (17.511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 tot en met 64 jaar	7 1,706 (13.549)	143 1,710 (13.618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 jaar en ouder	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 tot en met 74 jaar	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 jaar en ouder	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Opmerking: Bevestigde gevallen werden bepaald met behulp van *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR); ten minste 1 symptoom stemde overeen met COVID-19 (*definitie van casus: [ten minste 1 van] koorts, nieuwe of toegenomen hoest, nieuwe of toegenomen kortademigheid, koude rillingen, nieuwe of toegenomen spierpijn, nieuw verlies van smaakzin of reukzin, keelpijn, diarree of braken.)

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (vóór 7 dagen na ontvangst van de laatste dosis) van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van nucleïnezuuramplificatietests [NAAT] [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.

- N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
- n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
- Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
- n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
- Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode. BI niet aangepast voor multiplicititeit.

De werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, was 94,6% (95%-betrouwbaarheidsinterval van 89,6% tot 97,6%) bij deelnemers van 16 jaar en ouder met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Subgroepanalyses van het primaire werkzaamheidseindpunt duiden bovendien op vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst en deelnemers met medische comorbiditeiten die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Bijgewerkte analyses van de werkzaamheid zijn uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

De bijgewerkte informatie over de werkzaamheid van het vaccin wordt gegeven in tabel 6.

Tabel 6. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, volgens leeftijdssubgroep – deelnemers zonder bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie* vóór 7 dagen na dosis 2 – evalueerbare populatie voor werkzaamheid (7 dagen) tijdens de placebogecontroleerde follow-upperiode

Subgroep	COVID-19-mRNA-vaccin N^a = 20.998 Gevalen n1^b Bewakingsperiode^c (n2^d)	Placebo N^a = 21.096 Gevalen n1^b Bewakingsperiode^c (n2^d)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI^e)
Alle deelnemers ^f	77 6,247 (20.712)	850 6,003 (20.713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 tot en met 64 jaar	70 4,859 (15.519)	710 4,654 (15.515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 jaar en ouder	7 1,233 (4.192)	124 1,202 (4.226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 tot en met 74 jaar	6 0,994 (3.350)	98 0,966 (3.379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 jaar en ouder	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Opmerking: Bevestigde gevallen werden bepaald met behulp van *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR); ten minste 1 symptoom stemde overeen met COVID-19 (symptomen waren: koorts; nieuwe of toegenomen hoest; nieuwe of toegenomen kortademigheid; koude rillingen; nieuwe of toegenomen spierpijn; nieuw verlies van smaakzin of reukzin; keelpijn; diarree; braken).

* Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neusswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.

- N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
- n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
- Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
- n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.
- Het tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.
- Omvatte bevestigde gevallen bij deelnemers van 12 tot en met 15 jaar: 0 in de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin; 16 in de placebogroep.

In de periode waarin de variant van het Wuhan-/wildtype en de alfa-variant de belangrijkste stammen waren die circuleerden, bedroeg in de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse de werkzaamheid van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van het eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2, vergeleken met placebo, 91,1% (95%-BI van 88,8% tot 93,0%) bij deelnemers in de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid met of zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2.

Bovendien toonden de bijgewerkte werkzaamheidsanalyses volgens subgroep vergelijkbare puntschattingen voor de werkzaamheid aan voor alle groepen van geslacht, etnische afkomst, geografie en deelnemers met medische comorbiditeiten en obesitas die gepaard gaan met een hoog risico op ernstige COVID-19.

Werkzaamheid tegen ernstige COVID-19

Bijgewerkte werkzaamheidsanalyses van secundaire werkzaamheidseindpunten ondersteunden het voordeel van het COVID-19-mRNA-vaccin voor preventie van ernstige COVID-19.

Vanaf 13 maart 2021 wordt werkzaamheid van het vaccin tegen ernstige COVID-19 uitsluitend gegeven voor deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 (tabel 7), omdat het aantal gevallen van COVID-19 bij deelnemers zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 hetzelfde was als

dat bij deelnemers met of zonder eerdere infectie met SARS-CoV-2 bij zowel de groep met het COVID-19-mRNA-vaccin als de placebogroep.

Tabel 7. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van ernstige COVID-19 bij deelnemers met of zonder eerdere SARS-CoV-2-infectie volgens definitie van de Food and Drug Administration (FDA)* na dosis 1 of vanaf 7 dagen na dosis 2 in de placebogecontroleerde follow-up

	COVID-19-mRNA-vaccin Gevallen n1^a Bewakingsperiode (n2^b)	Placebo Gevallen n1^a Bewakingsperiode (n2^b)	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI^c)
Na dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22.505)	30 8,288 ^e (22.435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dagen na dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21.649)	21 6,404 ^g (21.730)	95,3 (70,9; 99,9)

Opmerking: Bevestigde gevallen werden bepaald met behulp van *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR); ten minste 1 symptoom stemde overeen met COVID-19 (symptomen waren: koorts; nieuwe of toegenomen hoest; nieuwe of toegenomen kortademigheid; koude rillingen; nieuwe of toegenomen spierpijn; nieuw verlies van smaakzin of reukzin; keelpijn; diarree; braken).

* Ernstige ziekte van COVID-19 zoals gedefinieerd door de FDA is bevestigde COVID-19 en aanwezigheid van ten minste 1 van de volgende:

- klinische tekenen in rusttoestand die duiden op een ernstige systemische ziekte (ademhalingsritme ≥ 30 ademhalingen per minuut, hartslag ≥ 125 slagen per minuut, zuurstofsaturatie $\leq 93\%$ bij kamerlucht op zeeniveau, of verhouding van partiële druk van arteriële zuurstof ten opzichte van fractionele geïnspireerde zuurstof < 300 mmHg);
- ademhalingsfalen (gedefinieerd als noodzaak van high-flow zuurstof, niet-invasieve beademing, kunstmatige beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]);
- bewijs van shock (systolische bloeddruk < 90 mmHg, diastolische bloeddruk < 60 mmHg of noodzaak van vasopressoren);
- significante acute nier-, lever- of neurologische disfunctie;
- opname op een intensivere afdeling;
- overlijden.

a. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.

b. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

c. Het tweezijdige betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de werkzaamheid van het vaccin is afgeleid op basis van de voor de bewakingsperiode aangepaste Clopper-Pearson-methode.

d. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de gehele beschikbare populatie voor de werkzaamheid van dosis 1 (aangepaste *intention-to-treat*) die bestond uit alle gerandomiseerde deelnemers die ten minste 1 dosis van het onderzoeksmiddel hadden gekregen.

e. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf dosis 1 tot het einde van de bewakingsperiode.

f. Werkzaamheid beoordeeld op basis van de evalueerbare populatie voor de werkzaamheid (7 dagen) die bestond uit alle in aanmerking komende, gerandomiseerde deelnemers die alle doses van het onderzoeksmiddel hadden gekregen, zoals gerandomiseerd binnen de vooraf vastgelegde marge, en die volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol hadden.

g. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een initiële analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar (met een mediane follow-upduur van > 2 maanden na dosis 2) zonder bewijs van eerdere infectie waren er geen gevallen bij de 1.005 deelnemers die het vaccin kregen en waren er 16 gevallen van de 978 die placebo kregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 75,3; 100,0). Bij deelnemers met of zonder bewijs van eerdere infectie waren er 0 gevallen bij de 1.119 die het vaccin kregen en 18 gevallen bij de 1.110 deelnemers die placebo kregen. Ook dit duidt erop dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 78,1; 100,0).

De bijgewerkte werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd met aanvullende bevestigde COVID-19-gevallen die waren ontstaan tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-upperiode die liep tot 6 maanden na dosis 2, in de werkzaamheidspopulatie.

In de bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van onderzoek 2, bij adolescenten van 12 tot en met 15 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, kwamen geen gevallen voor onder de 1.057 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 28 gevallen onder de 1.030 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 100% (95%-betrouwbaarheidsinterval 86,8; 100,0) in de periode waarin de alfa-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie kwamen 0 gevallen voor onder de 1.119 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 30 gevallen onder de 1.109 deelnemers die placebo hadden gekregen. Dit geeft ook aan dat de puntschatting voor de werkzaamheid 100% is (95%-betrouwbaarheidsinterval 87,5; 100,0).

In onderzoek 2 werd 1 maand na dosis 2 een analyse van neutraliserende titers voor SARS-CoV-2 uitgevoerd bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij de respons bij adolescenten van 12 tot 15 jaar oud (n = 190) werd vergeleken met de respons bij deelnemers van 16 tot 25 jaar oud (n = 170).

De verhouding van de geometrisch gemiddelde titers (GMT) bij de leeftijdsgroep van 12 tot 15 jaar tot de leeftijdsgroep van 16 tot 25 jaar was 1,76, met een 2-zijdig 95%-BI van 1,47 tot 2,10. Daarom is voldaan aan het criterium van de 1,5-voudige niet-inferioriteit aangezien de onderste grens van het 2-zijdig 95%-BI voor de geometrisch gemiddelde ratio (GMR) > 0,67 was.

Werkzaamheid en immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na 2 doses

Onderzoek 3 is een fase 1/2/3-onderzoek dat bestond uit een open-label, dosisbepalend deel voor het vaccin (fase 1) en een multicenter, multinational, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (met fysiologische zoutoplossing), waarnemergeblindeerd deel naar de werkzaamheid (fase 2/3) waarin deelnemers van 5 tot en met 11 jaar werden opgenomen. De meerderheid (94,4%) van de deelnemers die gerandomiseerd werden naar ontvangst van het vaccin, ontving de tweede dosis 19 dagen tot 23 dagen na dosis 1.

Initiële beschrijvende werkzaamheidsresultaten van het vaccin bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 worden gegeven in tabel 8. Bij deelnemers met bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 zijn er geen gevallen van COVID-19 waargenomen in de vaccingroep of in de placebogroep.

Tabel 8. Werkzaamheid van het vaccin – eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2: zonder bewijs van infectie vóór 7 dagen na dosis 2 – fase 2/3 –evalueerbare populatie van kinderen van 5 tot en met 11 jaar voor werkzaamheid

Eerste optreden van COVID-19 vanaf 7 dagen na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2*			
	COVID-19-mRNA-vaccin 10 microgram/dosis N^a = 1.305 Gevalen n^{1b} Bewakingsperiode^c (n^{2d})	Placebo N^a = 663 Gevalen n^{1b} Bewakingsperiode^c (n^{2d})	Werkzaamheid van vaccin % (95%-BI)
Kinderen van 5 tot en met 11 jaar	3 0,322 (1.273)	16 0,159 (637)	90,7 (67,7; 98,3)

Opmerking: Bevestigde gevallen werden bepaald met behulp van *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR); ten minste 1 symptoom stemde overeen met COVID-19 (symptomen waren: koorts; nieuwe of toegenomen hoest; nieuwe of toegenomen kortademigheid; koude rillingen; nieuwe of toegenomen spierpijn; nieuw verlies van smaakzin of reukzin; keelpijn; diarree; braken).

-
- * Deelnemers die geen bewijs van een eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij bezoek 1 en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neuswab] bij bezoek 1 en 2) en een negatieve NAAT (neuswab) hadden bij een ongepland bezoek vóór 7 dagen na dosis 2, werden in de analyse opgenomen.
- a. N = aantal deelnemers in de gespecificeerde groep.
 - b. n1 = aantal deelnemers die voldoen aan de definitie voor het eindpunt.
 - c. Totale bewakingsperiode in 1.000 persoonsjaren voor het gegeven eindpunt voor alle deelnemers binnen elke groep die risico lopen op het eindpunt. De periode voor het verzamelen van gevallen van COVID-19 loopt vanaf 7 dagen na dosis 2 tot het einde van de bewakingsperiode.
 - d. n2 = aantal deelnemers die risico lopen op het eindpunt.

Een vooraf gespecificeerde, door hypothese gestuurde analyse van de werkzaamheid is uitgevoerd met aanvullende, bevestigde gevallen van COVID-19 die zijn verzameld tijdens de geblindeerde, placebogecontroleerde follow-up; ze geven bij de populatie voor de werkzaamheid een periode tot 6 maanden na dosis 2 weer.

In de werkzaamheidsanalyse van onderzoek 3, bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar zonder tekenen van eerdere infectie, waren er 10 gevallen onder de 2.703 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.348 die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 88,2% (95%-betrouwbaarheidsinterval 76,2; 94,7) in de periode waarin de delta-variant de belangrijkste stam was die circuleerde. Bij deelnemers met of zonder tekenen van eerdere infectie waren er 12 gevallen onder de 3.018 deelnemers die het vaccin hadden gekregen en 42 gevallen onder de 1.511 deelnemers die placebo hadden gekregen. De puntschatting voor de werkzaamheid is 85,7% (95%-betrouwbaarheidsinterval 72,4; 93,2).

In onderzoek 3 toonde een analyse van 50% neutraliserende titers (NT50) voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij een willekeurig geselecteerde subgroep van deelnemers effectiviteit aan door immuunoverbrugging van immuunresponsen. Daarbij werden kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) in het fase 2/3-gedeelte van onderzoek 3 vergeleken met deelnemers van 16 tot 25 jaar in het fase 2/3-deel van onderzoek 3 voor wie er geen serologisch of virologisch bewijs was van een doorgemaakte SARS-CoV-2-infectie tot en met 1 maand na dosis 2, waarbij voldaan werd aan de vooraf gespecificeerde criteria voor immuunoverbrugging voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in serologische respons. De serologische respons werd gedefinieerd als het bereiken van een ten minste 4-voudige stijging van NT50 voor SARS-CoV-2 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1).

De GMR van de NT50 voor SARS-CoV-2 1 maand na dosis 2 bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) ten opzichte van die bij jongvolwassenen van 16 tot 25 jaar was 1,04 (2-zijdig 95%-BI: 0,93; 1,18). Bij deelnemers zonder bewijs van eerdere infectie met SARS-CoV-2 tot 1 maand na dosis 2 had 99,2% van de kinderen van 5 tot en met 11 jaar en 99,2% van de deelnemers van 16 tot 25 jaar 1 maand na dosis 2 een serologische respons. Het verschil in percentages van deelnemers met een serologische respons tussen de 2 leeftijdsgroepen (kinderen – jongvolwassenen) was 0,0% (2-zijdig 95%-BI: -2,0%; 2,2%). Deze informatie wordt gegeven in tabel 9.

Tabel 9. Samenvatting van geometrisch gemiddelde ratio voor 50% neutraliserende titer en verschil in percentages van deelnemers met serologische respons – vergelijking van kinderen van 5 tot en met 11 jaar (onderzoek 3) met deelnemers van 16 tot 25 jaar (onderzoek 2) – deelnemers zonder bewijs van infectie tot 1 maand na dosis 2 – subgroep met immuunoverbrugging – fase 2/3 – evalueerbare populatie voor immunogeniciteit

	COVID-19-mRNA-vaccin	5 tot en met 11 jaar/ 16 tot 25 jaar			
	10 microgram/dosis 5 tot 11 jaar N ^a = 264	30 micro- gram/dosis 16 tot 25 jaar N ^a = 253			
	Tijdpunt ^b	GMT ^c (95%-BI ^c)	GMT ^c (95%-BI ^c)	GMR ^d (95%-BI ^d)	Doelstelling bereikt voor immuun- over- brugging ^e (J/N)
Geometrisch gemiddelde voor 50% neutralise- rende titer^f (GMT^c)	1 maand na dosis 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)	J
	Tijdpunt ^b	n ^g (%) (95%-BI ^h)	n ^g (%) (95%-BI ^h)	Verskil % ⁱ (95%-BI ^j)	Doelstelling bereikt voor immuun- over- brugging ^k (J/N)
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer^f	1 maand na dosis 2	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	J

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome*-coronavirus 2.

Opmerking: Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof bij het bezoek van dosis 1 en 1 maand na dosis 2, SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT [neusswab] bij de bezoeken van dosis 1 en dosis 2, bij ieder ongepland bezoek tot 1 maand na de bloedafname na dosis 2 een negatieve NAAT (neusswab) en geen medische voorgeschiedenis van COVID-19 hadden, werden in de analyse opgenomen.

Opmerking: Serologische respons wordt gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4 -voudige stijging ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór dosis 1). Als de meting in de uitgangssituatie lager is dan de LLOQ, wordt een testresultaat van $\geq 4 \times$ LLOQ na vaccinatie beschouwd als een serologische respons.

- N = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten vóór vaccinatie en 1 maand na dosis 2. Deze waarden zijn ook de noemers die worden gebruikt bij de procentuele berekeningen voor percentages van serologische respons.
- In het protocol gespecificeerd tijdstip voor bloedafname.
- GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op $0,5 \times$ LLOQ.

- d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar) en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
- e. Immunooverbrugging, gebaseerd op de GMT, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor de GMR groter is dan 0,67 en de puntschatting van de GMR $\geq 0,8$ is.
- f. NT50 voor SARS-CoV-2 werd bepaald met behulp van de *mNeonGreen Virus Microneutralization Assay* voor SARS-CoV-2. De test maakt gebruik van een fluorescent reportervirus afkomstig van de USA_WA1/2020-stam en virusneutralisatie wordt afgelezen op monolagen van Vero-cellen. Het monster met NT50 wordt gedefinieerd als de omgekeerde serumverdunding waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.
- g. n = aantal deelnemers met serologische respons, gebaseerd op NT50 1 maand na dosis 2.
- h. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
- i. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (5 tot en met 11 jaar min 16 tot 25 jaar).
- j. 2-zijdig BI, gebaseerd op de Miettinen-Nurminen-methode voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
- k. Immunooverbrugging, gebaseerd op percentage serologische respons, wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 95%-BI voor het verschil in serologische respons groter is dan -10,0%.

Immunogeniciteit bij kinderen van 5 tot en met 11 jaar (d.w.z. van 5 tot jonger dan 12 jaar) – na een booster-dosis

Een booster-dosis van Comirnaty werd gegeven aan 401 willekeurig geselecteerde deelnemers van onderzoek 3. De effectiviteit van een booster-dosis voor de leeftijd van 5 tot en met 11 jaar is afgeleid van de immunogeniciteit. De immunogeniciteit daarvan werd beoordeeld met NT50 tegen de referentiestam SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de booster-dosis, vergeleken met voorafgaand aan de booster-dosis, toonden een aanzienlijke stijging van GMT's aan bij personen van 5 tot en met 11 jaar die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na dosis 2 en de booster-dosis. Deze analyse wordt samengevat in tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van geometrisch gemiddelde titers – NT50 – deelnemers zonder bewijs van infectie – fase 2/3 – immunogeniciteitsgroep – 5 tot en met 11 jaar oud – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie

Test	Tijdpunt voor bloedafname ^a		
	1 maand na booster-dosis (n ^b =67)	1 maand na dosis 2 (n ^b =96)	1 maand na booster-dosis/ 1 maand na dosis 2
	GMT ^c (95%-BI ^c)	GMT ^c (95%-BI ^c)	GMR ^d (95%-BI ^d)
Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)	2.720,9 (2.280,1; 3.247,0)	1.253,9 (1.116,0; 1.408,9)	2,17 (1,76; 2,68)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie); NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2*.

- a. In het protocol gespecificeerd tijdpunt voor bloedafname.
- b. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de vermelde dosis/het vermelde tijdpunt voor bloedafname.
- c. GMT's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door middel van de machtsverheffing van de gemiddelde logaritme van de titers en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student). Testresultaten lager dan de LLOQ werden vastgelegd op $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- d. GMR's en 2-zijdige 95%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van het gemiddelde verschil in de logaritmen van de titers (1 maand na de booster-dosis min 1 maand na dosis 2) en het overeenstemmende BI (gebaseerd op de t-distributie van Student).

1/2

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Comirnaty bij pediatrische patiënten ter preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Algemene toxiciteit

Ratten die Comirnaty intramusculair toegediend kregen (ze kregen eenmaal per week 3 volledige humane doses, wat leidde tot relatief hogere waarden bij ratten vanwege de verschillen in lichaamsgewicht), vertoonden licht injectieplaatsoedeem en -erytheem en toenames van witte bloedcellen (waaronder basofielen en eosinofielen), wat overeenstemde met een ontstekingsreactie, alsook vacuolisatie van portale hepatocyten zonder bewijs van leverletsel. Alle effecten waren omkeerbaar.

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Er is geen onderzoek naar genotoxiciteit of carcinogeniciteit uitgevoerd. De componenten van het vaccin (lipiden en mRNA) hebben naar verwachting geen genotoxisch potentieel.

Reproductietoxiciteit

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit zijn onderzocht bij ratten in een gecombineerd onderzoek naar de vruchtbaarheid en ontwikkelingstoxiciteit, waarbij vrouwtjesratten Comirnaty intramusculair toegediend kregen voorafgaand aan het paren en tijdens de dracht (ze kregen 4 volledige humane doses, wat leidde tot relatief hogere waarden bij ratten vanwege de verschillen in lichaamsgewicht, waarbij de periode liep van dag 21 voorafgaand aan het paren tot dag 20 van de dracht). Neutraliserende antistofresponsen op SARS-CoV-2 waren aanwezig bij de moederdieren van vóór het paren tot het einde van het onderzoek op dag 21 na de geboorte, evenals bij foetussen en nakomelingen. Er waren geen vaccingerelateerde effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid, de dracht of de ontwikkeling van embryo/foetus of nakomelingen. Er zijn geen gegevens van Comirnaty beschikbaar met betrekking tot de overdracht van het vaccin via de placenta of de uitscheiding in de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

((4-hydroxybutyl)azaandiyl)bis(hexaan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315)

2-[(polyethyleenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamolhydrochloride

Sucrose

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

Bevroren injectieflacon

12 maanden indien bewaard bij -90 °C tot -60 °C.

Het vaccin wordt bevroren bij -90 °C tot -60 °C ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Injectieflacons voor eenmalige dosering

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering gedurende 2 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Injectieflacons voor meervoudige dosering

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kunnen verpakkingen met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering gedurende 6 uur worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of kunnen afzonderlijke injectieflacons gedurende 30 minuten worden ontdooid bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide injectieflacon

Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 12 maanden.

- Wanneer het vaccin naar een bewaring bij 2 °C tot 8 °C wordt verplaatst, moet op de omdoos de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden genoteerd en moet het vaccin vóór de bijgewerkte houdbaarheidsdatum worden gebruikt of dan worden weggegooid. De oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet worden doorgestreept.
- Als het vaccin bij 2 °C tot 8 °C wordt ontvangen, moet het bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard. De houdbaarheidsdatum op de omdoos moet zijn bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum moet zijn doorgestreept.

Vóór gebruik kunnen de ongeopende injectieflacons maximaal 12 uur bij een temperatuur tussen 8 °C en 30 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

Wanneer het vaccin ontdooid is, mag het niet opnieuw worden ingevroren.

Afhandeling van temperatuurafwijkingen tijdens gekoelde bewaring

- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat het ongeopende vaccin geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal 10 weken indien bewaard bij temperaturen van -2 °C tot +2 °C, binnen de bewaarperiode van 10 weken tussen 2 °C en 8 °C.
- Stabiliteitsgegevens duiden erop dat de injectieflacon maximaal 24 uur kan worden bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C, inclusief de maximaal 12 uur na de eerste keer te zijn aangeprikt.

Deze informatie is uitsluitend bedoeld als richtlijn voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in geval van een tijdelijke temperatuurafwijking.

Geopende injectieflacon

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 12 uur bij 2 °C tot 30 °C, inclusief een transporttijd van maximaal 6 uur. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor opening de risico's op microbiële verontreiniging uitsluit. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de vriezer bij -90 °C tot -60 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Tijdens bewaring moet blootstelling aan kamerlicht tot een minimum worden beperkt en moet blootstelling aan direct zonlicht en ultraviolet licht worden vermeden.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooien en opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Comirnaty Omicron XBB.1.5 dispersie wordt geleverd in een heldere injectieflacon (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een blauwe plastic flip-offdop met aluminium verzegeling.

Eén injectieflacon voor eenmalige dosering bevat 1 dosis van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén injectieflacon voor meervoudige dosering (2,25 ml) bevat 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Verpakkingsgrootte van injectieflacon voor eenmalige dosering: 10 injectieflacons.

Verpakkingsgrootte van injectieflacon voor meervoudige dosering: 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

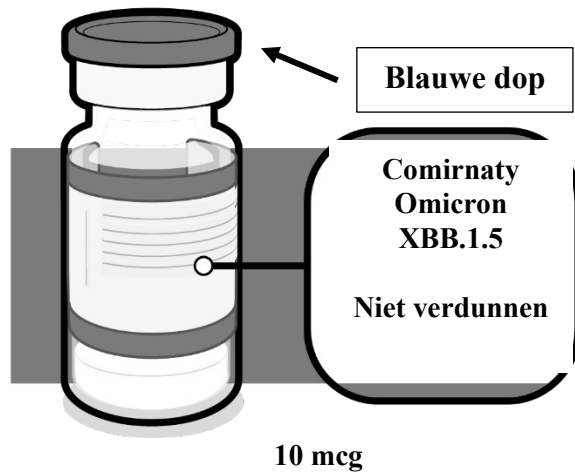
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren

Comirnaty Omicron XBB.1.5 moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden bereid met een aseptische techniek om de steriliteit van de bereide dispersie te verzekeren.

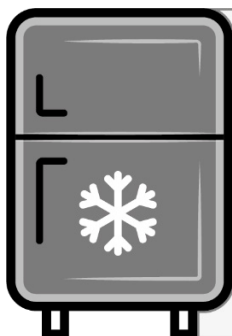
**INSTRUCTIES VAN TOEPASSING OP INJECTIEFLACONS VOOR ZOWEL
EENMALIGE DOSERING ALS MEERVOUDIGE DOSERING**

**VERIFICATIE VAN DE INJECTIEFLACON VAN COMIRNATY OMICRON XBB.1.5
10 MICROGRAM/DOSIS DISPERSIE VOOR INJECTIE (KINDEREN VAN 5 TOT EN
MET 11 JAAR)**



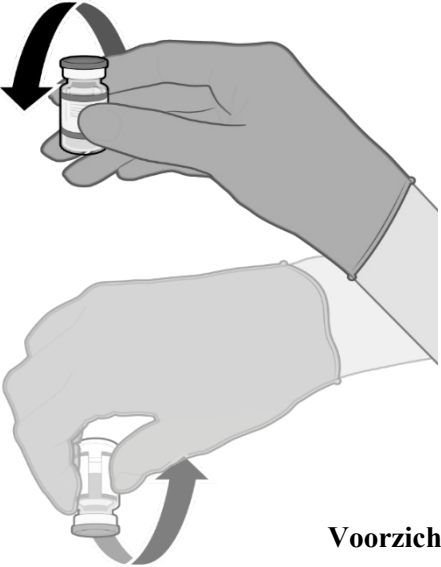
- Controleer of de injectieflacon een blauwe plastic dop heeft en of de productnaam Comirnaty Omicron XBB.1.5 10 microgram/dosis dispersie voor injectie is.
- Controleer of de injectieflacon een injectieflacon voor eenmalige dosering of een injectieflacon voor meervoudige dosering is en volg de onderstaande, van toepassing zijnde instructies voor hanteren.
- Als de injectieflacon een andere productnaam vermeldt op het etiket, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor die formulering.

**HANTERING VOORAFGAAND AAN GEBRUIK VAN COMIRNATY OMICRON XBB.1.5
10 MICROGRAM/DOSIS DISPERSIE VOOR INJECTIE (KINDEREN VAN 5 TOT EN
MET 11 JAAR)**

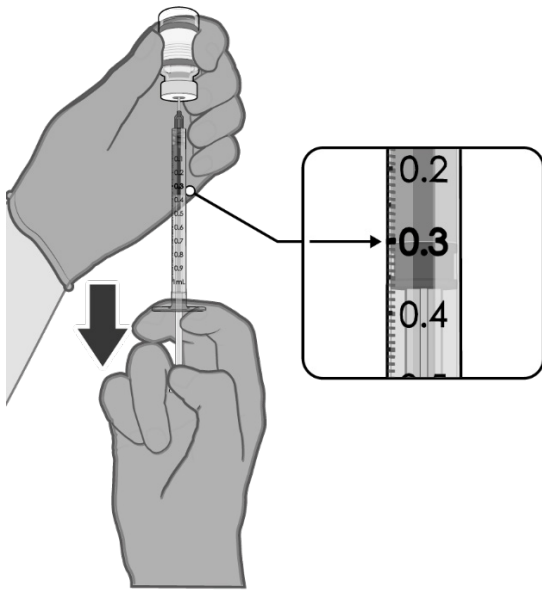


**Bewaren
gedurende
maximaal
10 weken bij
2 °C tot 8 °C;
houdbaarheids
datum op doos
bijwerken.**

- Als de injectieflacon voor eenmalige of meervoudige dosering bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
 - Injectieflacons voor eenmalige dosering: het kan 2 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor eenmalige dosering te ontdooien.
 - Injectieflacons voor meervoudige dosering: het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons voor meervoudige dosering te ontdooien.
- Wanneer de injectieflacons naar bewaring bij 2 °C tot 8 °C worden verplaatst, moet de houdbaarheidsdatum op de doos worden bijgewerkt.
- Ongeopende injectieflacons kunnen maximaal 10 weken bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard; de gedrukte uiterste houdbaarheidsdatum (EXP) mag niet worden overschreden.
- Als alternatief kunnen afzonderlijke bevroren injectieflacons gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid.
- Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 12 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.

 <p>Voorzichtig × 10</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden. • Vóór het mengen kan de ontdooide dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorse deeltjes bevatten. • Na het mengen moet het vaccin een heldere tot enigszins melkachtige dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.
--	--

BEREIDEN VAN AFZONDERLIJKE DOSES VAN 0,3 ML COMIRNATY OMICRON XBB.1.5 10 MICROGRAM/DOSIS DISPERSIE VOOR INJECTIE (KINDEREN VAN 5 TOT EN MET 11 JAAR)



0,3 ml vaccin

Injectieflacons voor eenmalige dosering

- Trek één vaccindosis van 0,3 ml op.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg.

Injectieflacons voor meervoudige dosering

- Injectieflacons voor meervoudige dosering bevatten 6 doses van elk 0,3 ml.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,3 ml Comirnaty Omicron XBB.1.5 op voor kinderen van 5 tot en met 11 jaar.

Gebruik spuiten en/of naalden met een kleine dode ruimte om 6 doses uit een enkele injectieflacon te kunnen optrekken. De dode ruimte van de combinatie van spuit en naald mag maximaal 35 microliter zijn.

Als standaardspuiten en -naalden worden gebruikt, is er mogelijk niet voldoende volume om een zesde dosis uit een enkele injectieflacon op te trekken.

- Elke dosis moet 0,3 ml vaccin bevatten.
- Gooi de injectieflacon en het overblijvende volume weg als de hoeveelheid vaccin die in de injectieflacon overblijft, geen volledige dosis van 0,3 ml kan opleveren.
- Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon. Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Injectieflacons voor eenmalige dosering
EU/1/20/1528/022

Injectieflacons voor meervoudige dosering
EU/1/20/1528/023

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020
Datum van laatste verlenging: 10 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

31 augustus 2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.