

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion
COVID-19 mRNA-vaccine

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Dette er et flerdosis-hætteglas med et lilla låg, som skal fortyndes inden brug.

Et hætteglas (0,45 ml) indeholder 6 doser a 0,3 ml efter fortynding, se pkt. 4.2 og 6.6.

En dosis (0,3 ml) indeholder 30 mikrogram tozinameran, en COVID-19 mRNA-vaccine (nukleosidmodificeret, indkapslet i lipid-nanopartikler).

Tozinameran er en enkeltstrenget, 5'-capped messenger RNA (mRNA), produceret ved hjælp af en cellefri *in vitro*-transkription fra de korresponderende dna-skabeloner, som koder for det virale *spike* (S)-protein i SARS-CoV-2.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til injektionsvæske, dispersion (koncentrat, sterilt).
Vaccinen er en hvid til off-white frossen dispersion (pH: 6,9-7,9).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, er indiceret til aktiv immunisering for at forebygge COVID-19 forårsaget af SARS-CoV-2 hos personer i alderen 12 år og ældre.

Denne vaccine skal anvendes i overensstemmelse med officielle retningslinjer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Personer i alderen 12 år og ældre

Comirnaty administreres intramuskulært efter fortynding som en enkeltdosis på 0,3 ml til personer i alderen 12 år og ældre, uanset tidligere COVID-19-vaccinationsstatus (se pkt. 4.4 og 5.1).

For personer, der tidligere er blevet vaccineret med en COVID-19-vaccine, bør Comirnaty administreres mindst 3 måneder efter den seneste dosis af en COVID-19-vaccine.

Svært immunkompromitterede personer i alderen 12 år og ældre

Yderligere doser kan administreres til personer, der er svært immunkompromitterede, i overensstemmelse med nationale anbefalinger (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske formuleringer er tilgængelige til spædbørn i alderen 6 måneder og ældre og til børn under 12 år. Se produktresuméet for andre formuleringer, for detaljer.

Vaccinens sikkerhed og virkning hos spædbørn i alderen under 6 måneder er endnu ikke klarlagt.

Ældre population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre personer ≥ 65 år.

Administration

Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion, skal administreres intramuskulært efter fortynding (se pkt. 6.6).

Efter fortynding indeholder hætteglassene med Comirnaty 6 doser a 0,3 ml vaccine. For at udtrække 6 doser fra et enkelt hætteglas, skal der anvendes sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen. Kombinationen af sprøjter og kanyler med et lille død-volumen skal have et død-volumen på ikke over 35 mikroliter. Hvis der anvendes standardsprøjter og kanyler, er der muligvis ikke tilstrækkeligt volumen til at udtrække den 6. dosis fra et enkelt hætteglas. Uanset typen af sprøjte og kanyle:

- Skal hver dosis indeholde 0,3 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,3 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Overskydende vaccine fra flere hætteglas må ikke samles.

Det foretrukne sted er i deltamusklen på overarmen.

Vaccinen må ikke injiceres intravaskulært, subkutan eller intradermalt.

Vaccinen må ikke blandes med andre vacciner eller lægemidler i den samme sprøjte.

For sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før administration af vaccinen, se pkt. 4.4.

For instruktioner vedrørende optøning, håndtering og bortskaffelse af vaccinen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Overfølsomhed og anafylaksi

Der er observeret hændelser med anafylaksi. Relevant medicinsk behandling og overvågning skal altid være til umiddelbar rådighed i tilfælde af en anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Der anbefales nøje overvågning i mindst 15 minutter efter vaccination. Der må ikke gives flere doser af vaccinen til dem, der oplevede anafylaksi efter en tidligere dosis af Comirnaty.

Myokarditis og perikarditis

Der er en øget risiko for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty. Disse sygdomme kan udvikle sig inden for få dage efter vaccinationen og er primært forekommet inden for 14 dage. De er observeret oftest efter den anden vaccination og oftest hos drenge og yngre mænd (se pkt. 4.8). De foreliggende data indikerer, at de fleste tilfælde går væk. Nogle tilfælde krævede behandling på intensivafsnit og der er blevet observeret dødelige tilfælde.

Sundhedspersoner skal være opmærksomme på tegn og symptomer på myokarditis og perikarditis. De vaccinerede (herunder forældre eller plejere) skal instrueres i straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer, der tyder på myokarditis eller perikarditis, såsom (akutte og vedvarende) brystmerter, åndenød eller hjertebanken efter vaccination.

Sundhedspersoner bør rådføre sig med vejledning og/eller specialister ved diagnosticering og behandling af denne lidelse.

Angstrelaterede reaktioner

Angstrelaterede reaktioner, herunder vasovagale reaktioner (synkope), hyperventilering eller stressrelaterede reaktioner (f.eks. svimmelhed, hjertebanken, stigning i hjerterefrekvens, ændringer i blodtryk, paræstesi, hypoæstesi og svedtendens) kan opstå i forbindelse med selve vaccinationsprocessen. Stressrelaterede reaktioner er midlertidige og forsvinder af sig selv. De vaccinerede bør tilrådes at gøre vaccinatøren opmærksom på eventuelle symptomer, således at de kan vurderes. Det er vigtigt, at der er truffet forholdsregler for at undgå besvimelseskade.

Samtidig sygdom

Vaccinationen skal udskydes hos personer, som lider af en akut svær febersygdom eller akut infektion. Tilstedeværelsen af en mindre infektion og/eller lav feber bør ikke forsinke vaccinationen.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Som for andre intramuskulære injektioner, skal vaccinen gives med forsigtighed til personer, som får antikoagulerende behandling eller som har trombocytopeni eller en koagulationsforstyrrelse (såsom hæmofili), da der kan opstå blødning eller blå mærker efter en intramuskulær injektion hos disse personer.

Immunkompromitterede personer

Vaccinens virkning og sikkerhed er ikke blevet vurderet hos immunkompromitterede personer, herunder personer i immunsupprimerende behandling. Comirnatys virkning kan være lavere hos immunkompromitterede personer.

Beskyttelsesvarighed

Beskyttelsesvarigheden, som vaccinen vil give, er ukendt, da dette stadig er ved at blive klarlagt i igangværende kliniske studier.

Begrænsninger i vaccinsens virkning

Som for alle vacciner er det muligt, at vaccination med Comirnaty ikke beskytter alle dem, der får vaccinen. De vaccinerede er muligvis ikke fuldt beskyttet før 7 dage efter deres vaccination.

Hjælpestoffer

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige kaliumfri.

Denne vaccine indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Samtidig administration af Comirnaty og andre vacciner er ikke undersøgt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor mængde observationsdata fra gravide kvinder vaccineret med Comirnaty i løbet af det andet og tredje trimester har ikke vist en stigning i uønskede graviditetsudfald. Selvom der aktuelt er begrænsede data om graviditetsudfald efter vaccination i løbet af det første trimester, er der ikke observeret en øget risiko for spontan abort. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Comirnaty kan anvendes under graviditeten.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn, ammet af mødre i behandling med Comirnaty, da den systemiske eksponering er ubetydelig. Observationsdata fra kvinder, som ammede efter vaccinationen, har ikke vist en risiko for bivirkninger hos ammede nyfødte/spædbørn. Comirnaty kan anvendes under amning.

Fertilitet

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Comirnaty påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af virkningerne nævnt i pkt. 4.8 kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I studie 2 fik i alt 22 026 deltagere i alderen 16 år eller ældre mindst én dosis Comirnaty, og i alt 22 021 deltagere i alderen 16 år og ældre fik placebo (herunder 138 og 145 unge i alderen 16 og 17 år i grupperne med hhv. vaccine og placebo). I alt 20 519 deltagere i alderen 16 år eller ældre fik 2 doser Comirnaty.

På analysetidspunktet i studie 2 med afskæringsdatoen den 13. marts 2021 for den placebokontrollerede, blindede opfølgningsperiode op til deltagernes afblindingsdatoer blev i alt 25 651 (58,2 %) deltagere (13 031 Comirnaty og 12 620 placebo) i alderen 16 år og ældre fulgt op i ≥ 4 måneder efter den anden dosis. Det omfattede i alt 15 111 deltagere (7 704 Comirnaty og 7 407 placebo) i alderen 16 til 55 år og i alt 10 540 deltagere (5 327 Comirnaty og 5 213 placebo) i alderen 56 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger hos deltagerne i alderen 16 år og ældre, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet (> 80 %), træthed (> 60 %), hovedpine (> 50 %), myalgi (> 40 %), kulderystelser (> 30 %), artralgi (> 20 %), pyreksi og hævelse på injektionsstedet (> 10 %), og de var normalt lette til moderate i intensitet, og forsvandt inden for et par dage efter vaccinationen. En lidt lavere hyppighed af reaktogenicitetshændelser var forbundet med højere alder.

Sikkerhedsprofilen hos 545 deltagere i alderen 16 år og ældre, der fik Comirnaty, og var seropositive for SARS-CoV-2 ved *baseline*, var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for den generelle population.

Unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en analyse af langtidsopfølgning af sikkerhed i studie 2 var 2 260 unge (1 131 Comirnaty og 1 129 placebo) i alderen 12 til 15 år. Ud af disse var 1 559 unge (786 Comirnaty og 773 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter den anden dosis af Comirnaty.

Den samlede sikkerhedsprofil ved Comirnaty hos unge i alderen 12 til 15 år svarede til den observerede sikkerhedsprofil hos deltagere i alderen 16 år og ældre. De hyppigste bivirkninger hos unge i alderen 12 til 15 år, der fik 2 doser, var smerter på injektionsstedet ($> 90\%$), træthed og hovedpine ($> 70\%$), myalgi og kulderystelser ($> 40\%$), artralgi og pyreksi ($> 20\%$).

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter booster-dosis

En undergruppe med 306 voksne deltagere i alderen 18 til 55 år i studie 2, fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 6 måneder (interval 4,8 til 8,0 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 8,3 måneder (interval 1,1 til 8,5 måneder) og 301 deltagere blev fulgt i ≥ 6 måneder efter boosterdosen op til afskæringsdatoen (22. november 2021).

Den samlede sikkerhedsprofil for booster-dosen svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter 2 doser. De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen 18 til 55 år var smerter på injektionsstedet ($> 80\%$), træthed ($> 60\%$), hovedpine ($> 40\%$), myalgi ($> 30\%$), kulderystelser og artralgi ($> 20\%$).

I studie 4 blev der rekrutteret deltagere i alderen 16 år og derover fra studie 2 i et placebokontrolleret booster-studie, hvor de fik en booster-dosis af Comirnaty (5 081 deltagere) eller placebo (5 044 deltagere) mindst 6 måneder efter den anden dosis af Comirnaty. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 2,8 måneder (interval 0,3 til 7,5 måneder) efter booster-dosen i den blinde placebokontrollerede opfølgningsperiode op til afskæringsdatoen (8. februar 2022). Ud af disse er 1 281 deltagere (895 Comirnaty og 386 placebo) blevet fulgt i ≥ 4 måneder efter booster-dosen med Comirnaty. Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

En undergruppe med 825 unge deltagere i alderen 12 til 15 år fra studie 2 fase 2/3, som gennemførte det oprindelige Comirnaty-forløb med 2 doser, fik en booster-dosis af Comirnaty ca. 11,2 måneder (interval 6,3 til 20,1 måneder) efter modtagelse af dosis 2. Samlet havde deltagere, som fik en booster-dosis, en median opfølgningstid på 9,5 måneder (interval 1,5 til 10,7 måneder), baseret på data op til afskæringsdatoen (3. november 2022). Der blev ikke identificeret nogen nye bivirkninger ved Comirnaty.

Deltagere i alderen 12 år og ældre – efter efterfølgende booster-doser

Sikkerheden ved en booster-dosis af Comirnaty hos deltagere i alderen 12 år og ældre er bedømt ud fra sikkerhedsdata fra studier af en booster-dosis af Comirnaty hos deltagere i alderen 18 år og ældre.

En undergruppe med 325 voksne i alderen 18 til ≤ 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty 90 til 180 dage efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty, havde en median opfølgningstid på 1,4 måneder op til en dataafskæringsdato den 11. marts 2022. De hyppigste bivirkninger hos disse deltagere var smerter på injektionsstedet ($> 70\%$), træthed ($> 60\%$), hovedpine ($> 40\%$), myalgi og kulderystelser ($> 20\%$) og artralgi ($> 10\%$).

I en undergruppe fra studie 4 (fase 3) fik 305 voksne i alderen > 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty 5 til 12 måneder efter modtagelse af dosis 3. Deltagere, som fik en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty, havde en median opfølgningstid på mindst 1,7 måneder op til en dataafskæringsdato den 16. maj 2022. Den samlede sikkerhedsprofil for Comirnaty-boosteren (fjerde dosis) svarede til den observerede sikkerhedsprofil efter Comirnaty-boosteren (tredje dosis). De hyppigste bivirkninger hos deltagere i alderen > 55 år var smerter på injektionsstedet (> 60 %), træthed (> 40 %), hovedpine (> 20 %), myalgi og kulderystelser (> 10 %).

Booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

I 5 uafhængige studier af anvendelsen af en booster-dosis med Comirnaty til personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dose), blev der ikke identificeret nogen ny sikkerhedsproblematik (se pkt. 5.1).

Tabel over bivirkninger fra kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring hos personer i alderen 12 år og ældre

Bivirkningerne observeret i kliniske studier er anført nedenfor i henhold til de følgende hyppighedskategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), Meget sjælden ($< 1/10\,000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger fra kliniske studier med Comirnaty samt fra erfaring efter markedsføring hos personer i alderen 12 år og ældre

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	Almindelig	Lymfadenopati ^a
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (f.eks. udslæt, pruritus, urticaria ^b , angioødem ^b)
	Ikke kendt	Anafylaksi
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Nedsat appetit
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Ikke almindelig	Svimmelhed ^d , letargi
	Sjælden	Akut perifer ansigtslammelse ^c
	Ikke kendt	Paræstesi ^d , hypoæstesi ^d
Hjerte	Meget sjælden	Myokarditis ^d , perikarditis ^d
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ^d
	Almindelig	Kvalme, opkastning ^d
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Hyperhidrose, nattesved
	Ikke kendt	Erythema multiforme ^d
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, myalgi
	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter ^e
Det reproduktive system og mammae	Ikke kendt	Kraftig menstruationsblødning ^h
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Smerter på injektionsstedet, træthed, kulderystelser, pyreksi ^f , hævelse på injektionsstedet
	Almindelig	Rødme på injektionsstedet
	Ikke almindelig	Asteni, utilpashed, pruritus på injektionsstedet
	Ikke kendt	Udbredt hævelse i den vaccinerede legemsdel ^d , ansigtshævelse ^g

a. Hos deltagere på 5 år og derover blev der rapporteret en større hyppighed af lymfadenopati efter en booster-dosis ($\leq 2,8$ %) end efter primære ($\leq 0,9$ %) doser af vaccinen.

b. Hyppighedskategorien for urticaria og angioødem var sjælden.

c. I løbet af sikkerhedsopfølgningsperioden i kliniske studier er der indtil den 14. november 2020 blevet indberettet akut perifer ansigtslammelse (eller parese) hos fire deltagere i gruppen, der fik COVID-19

mRNA-vaccinen. Debut var på dag 37 efter dosis 1 (deltageren fik ikke dosis 2), og på dag 3, 9 og 48 efter dosis 2. Der blev ikke rapporteret nogen tilfælde af akut perifer ansigtslammelse (eller parese) i placebogruppen.

- d. Bivirkning bestemt efter markedsføring.
- e. Henviser til den vaccinerede arm.
- f. Der blev observeret en højere hyppighed af pyreksi efter den anden dosis sammenlignet med den første dosis.
- g. Ansigtshævelse hos vaccinerede personer, der har fået kosmetiske ansigtsindsprøjtninger (fillers), er indberettet i fasen efter markedsføring.
- h. De fleste tilfælde syntes at være af ikke alvorlig og midlertidig karakter.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Myokarditis og perikarditis

Den øgede risiko for myokarditis efter vaccination med Comirnaty er størst yngre drenge og yngre mænd (se pkt. 4.4).

Den øgede risiko hos drenge og yngre mænd efter den anden dosis af Comirnaty er vurderet i to store europæiske farmakoepidemiologiske studier. Det ene studie viste, at der i en periode på 7 dage efter den anden dosis var ca. 0,265 (95 % CI 0,255-0,275) ekstra tilfælde af myokarditis hos 12-29-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer. I det andet studie var der i en periode på 28 dage efter den anden dosis 0,56 (95 % CI 0,37-0,74) ekstra tilfælde af myokarditis hos 16-24-årige drenge og mænd pr. 10 000 sammenholdt med ikkeeksponerede personer.

Begrænsede data indikerer, at risikoen for myokarditis og perikarditis efter vaccination med Comirnaty hos børn i alderen fra 5 til 11 år synes at være lavere end i alderen fra 12 til 17 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

og inkludere batch-/lotnummer, hvis det er tilgængeligt.

4.9 Overdosering

Data for overdosering er tilgængelige fra 52 studiedeltagere, som var inkluderet i et klinisk studie, hvor de som følge af en fejl i fortyndingen fik 58 mikrogram Comirnaty. Vaccinemodtagerne indberettede ikke en stigning i reaktogenicitet eller bivirkninger.

I tilfælde af overdosering anbefales det at overvåge vitale funktioner og evt. give symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: vacciner, virale vacciner, ATC-kode: J07BN01

Virkningsmekanisme

Det nukleosidmodificerede *messenger* RNA i Comirnaty er formuleret i lipid-nanopartikler, hvilket gør det muligt for værtscellerne at optage ikke-replikerende RNA, således at en forbigående ekspression af SARS-CoV-2-S-antigenet kan afstedkommes. mRNA koder for membranforankret S (*spike* antigen) i fuld længde, med to punktmutationer indeni den centrale helix. Mutation af disse to aminosyrer til prolin låser S i en optimal antigen-prefusionskonformation. Vaccinen udløser både neutraliserende antistoffer og et cellulært immunrespons mod *spike* (S)-antigenet, hvilket kan bidrage til at beskytte mod COVID-19.

Virkning

Studie 2 er et fase 1/2/3, randomiseret, placebokontrolleret, observatørblindet, dosisbestemmende, vaccinekandidatfindende, multicenter, multinationalt virkningsstudie hos deltagere i alderen 12 år og ældre. Randomiseringen var stratificeret efter alder: 12 år til 15 år, 16 år til 55 år, eller 56 år og ældre, med mindst 40 % af deltagerne i gruppen ≥ 56 år. Studiet udelukkede deltagere, som var immunkompromitterede, samt deltagere med tidligere klinisk eller mikrobiologisk diagnose af COVID-19. Deltagere med allerede eksisterende stabil sygdom, defineret som en sygdom, der ikke krævede en signifikant ændring i behandling, eller indlæggelse for forværret sygdom i løbet af de 6 uger før inklusion, blev inkluderet, ligesom deltagere med kendt stabil infektion med human immundefektvirus (hiv), hepatitis C-virus (HCV) eller hepatitis B-virus (HBV) også blev inkluderet.

Virkning hos deltagere i alderen 16 år og ældre – efter 2 doser

I fase 2/3-delen af studie 2, baseret på data indsamlet til og med den 14. november 2020, blev ca. 44 000 deltagere randomiseret ligeligt, og de skulle have 2 doser COVID-19 mRNA-vaccine eller placebo. Virkningsanalyserne omfattede deltagere, som fik den anden vaccination inden for 19 til 42 dage efter deres første vaccination. Størstedelen (93,1 %) af modtagerne af vaccinen fik den anden dosis 19 dage til 23 dage efter dosis 1. Det er planlagt, at deltagerne følges i op til 24 måneder efter dosis 2, for vurderinger af sikkerhed og virkning mod COVID-19. I det kliniske studie var det et krav, at deltagerne skulle have et interval på mindst 14 dage før og efter administration af en influenzavaccine, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine. I det kliniske studie var det et krav, at deltagerne skulle have et interval på mindst 60 dage før eller efter de fik blod-/plasmapræparater eller immunoglobuliner, for at få enten placebo eller COVID-19 mRNA-vaccine.

Populationen for analyse af det primære virkningsendepunkt omfattede 36 621 deltagere i alderen 12 år og ældre (18 242 i gruppen med COVID-19 mRNA-vaccine, og 18 379 i placebogruppen), som ikke havde evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2 til og med 7 dage efter den anden dosis. Desuden var 134 deltagere i alderen fra 16 til 17 år (66 i gruppen med COVID-19 mRNA-vaccinen og 68 i placebogruppen), og 1 616 deltagere var i alderen 75 år og ældre (804 i gruppen med COVID-19-vaccine og 812 i placebogruppen).

På tidspunktet for den primære virkningsanalyse var deltagerne blevet fulgt for symptomatisk COVID-19 i 2 214 personår i alt for gruppen med COVID-19 mRNA-vaccinen, og i 2 222 personår i alt i placebogruppen.

Der var ingen betydningsfulde kliniske forskelle i den samlede virkning af vaccinen hos deltagere med risiko for svær COVID-19, herunder deltagere med en eller flere komorbiditeter, der øger risikoen for svær COVID-19 (f.eks. astma, *Body Mass Index* (BMI) ≥ 30 kg/m², kronisk lungesygdom, diabetes mellitus, hypertension).

Oplysninger om vaccins virkning er vist i tabel 2.

Tabel 2. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for infektion inden 7 dage efter dosis 2 - population med evaluerbar virkning (7 dage)

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2 hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 18 198 Tilfælde n ^{1b} Overvågningstid ^c (n ^{2d})	Placebo N ^a = 18 325 Tilfælde n ^{1b} Overvågningstid ^c (n ^{2d})	Vaccinevirkning % (95 % CI) ^e
Alle deltagere	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,0; 97,9)
16 til 64 år	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1)
65 år og ældre	1 0,508 (3 848)	19 0,511 (3 880)	94,7 (66,7; 99,9)
65 til 74 år	1 0,406 (3 074)	14 0,406 (3 095)	92,9 (53,1; 99,8)
75 år og ældre	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1; 100,0)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID19

[*Definition af tilfælde: (mindst 1 af) feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær, kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré eller opkastning.]

* Deltagerne uden serologisk eller virologisk evidens (inden 7 dage efter de fik den sidste dosis) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved nukleinsyre-amplifikationstests (*nucleic acid amplification tests*, NAAT) [næsepodning] ved besøg 1 og 2) og som havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2 blev inkluderet i analysen.

- a. N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- b. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- c. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
- d. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- e. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret til overvågningstiden. CI er ikke justeret for multiplicitet.

Virkingen af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, var 94,6 % (95 % konfidensinterval fra 89,6 % til 97,6 %) hos deltagere i alderen 16 år og ældre, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste undergruppeanalyser af det primære virkningsendepunkt sammenlignelige virkningspunktestimater på tværs af køn, etniske grupper, og deltagere med medicinske komorbiditeter forbundet med en høj risiko for svær COVID-19.

Der blev udført opdaterede virkningsanalyser med yderligere bekræftede COVID-19-tilfælde, som blev registreret under den blinde, placebokontrollerede opfølgning, svarerende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

De opdaterede oplysninger om vaccinevirkning er vist i tabel 3.

Tabel 3. Vaccinevirkning – Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, pr. aldersundergruppe – deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion* inden 7 dage efter dosis 2 – population med evaluerbar virkning (7 dage) under den placebokontrollerede opfølgningsperiode

Undergruppe	COVID-19 mRNA-vaccine N ^a = 20 998 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21 096 Tilfælde n1 ^b Overvågningstid ^c (n2 ^d)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^e)
Alle deltagere ^f	77 6,247 (20 712)	850 6,003 (20 713)	91,3 (89,0; 93,2)
16 til 64 år	70 4,859 (15 519)	710 4,654 (15 515)	90,6 (87,9; 92,7)
65 år og ældre	7 1,233 (4 192)	124 1,202 (4 226)	94,5 (88,3; 97,8)
65 til 74 år	6 0,994 (3 350)	98 0,966 (3 379)	94,1 (86,6; 97,9)
75 år og ældre	1 0,239 (842)	26 0,237 (847)	96,2 (76,9; 99,9)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær, kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagerne uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT [næsepodning] ved besøg 1 og 2) og som havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter dosis 2 blev inkluderet i analysen.

- N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.
- n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- Tosidet 95% konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret til overvågningstiden.
- Inkluderede bekræftede tilfælde hos deltagere i alderen 12 til 15 år: 0 i COVID-19 mRNA-vaccinegruppen; 16 i placebogruppen.

I den opdaterede virkningsanalyse var virkning af COVID-19 mRNA-vaccine til forebyggelse af debut af COVID-19 fra 7 dage efter dosis 2, sammenlignet med placebo, 91,1 % (95 % konfidensinterval for 88,8 % til 93,0 %) i løbet af den periode, hvor Wuhan-/vildtype- og alfa-varianterne var de primære stammer i omløb hos deltagere i populationen med evaluerbar virkning, med eller uden evidens for tidligere infektion med SARS-CoV-2.

Desuden viste de opdaterede undergruppeanalyser af virkning sammenlignelige virkningspunkttestimater på tværs af køn, etniske grupper, geografi og deltagere med medicinske komorbiditeter og fedme forbundet med høj risiko for svær COVID-19.

Virkning mod svær COVID-19

Opdaterede virkningsanalyser af sekundære virkningsendepunkter understøttede fordelene ved COVID-19 mRNA-vaccinen til forebyggelse af svær COVID-19.

Fra 13. marts 2021 er vaccinevirkning mod svær COVID-19 kun vist for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion (tabel 4), da antallet af COVID-19-tilfælde hos deltagere uden tidligere SARS-CoV-2-infektion var det samme som for deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion hos både COVID-19 mRNA-vaccinegruppen og placebogruppen.

Tabel 4. Vaccinevirkning – Første svære forekomst af COVID-19 hos deltagere med eller uden tidligere SARS-CoV-2-infektion baseret på Food and Drug Administration (FDA)* efter dosis 1 eller fra 7 dage efter dosis 2 i den placebokontrollerede opfølgning

	COVID-19 mRNA-vaccine Tilfælde n1 ^a Overvågningstid (n2 ^b)	Placebo Tilfælde n1 ^a Overvågningstid (n2 ^b)	Vaccinevirkning % (95 % CI ^c)
Efter dosis 1 ^d	1 8,439 ^e (22 505)	30 8,288 ^e (22 435)	96,7 (80,3; 99,9)
7 dage efter dosis 2 ^f	1 6,522 ^g (21 649)	21 6,404 ^g (21 730)	95,3 (70,9; 99,9)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær, kulderystelser, nyopstået eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

*Svær sygdom fra COVID-19 som defineret af FDA er bekræftet COVID-19 og tilstedeværelse af mindst 1 af følgende:

- Kliniske tegn ved hvile på svær systemisk sygdom (respirationsfrekvens ≥ 30 åndedrag pr. minut, hjertefrekvens ≥ 125 slag pr. minut, iltmætning ≤ 93 % ved stueluft ved havets overflade, eller ratio for partialtrykket i arterieblodet og fraktioneret inspireret ilt < 300 mm Hg);
- Respirationssvigt [defineret som behov for ilt ved højt flow, ikke-invasiv ventilation, mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membranoxygenering (ECMO)];
- Evidens for shock (systolisk blodtryk < 90 mm Hg, diastolisk blodtryk < 60 mm Hg, eller behov for vasopressorbehandling);
- Signifikant akut renal, hepatisk eller neurologisk dysfunktion;
- Indlæggelse på en intensivafdeling;
- Død.

- a. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- b. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- c. Tosidet konfidensinterval (CI) for virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret til overvågningstiden.
- d. Virkning vurderet baseret på den tilgængelige virkning af dosis 1 (modificeret intention-to-treat) population, der inkluderede alle randomiserede deltagere, som modtog mindst 1 dosis i interventionsstudiet.
- e. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra dosis 1 til slutningen af overvågningsperioden.
- f. Virkning baseret på populationen med evaluerbar virkning (7 dage), som inkluderede alle egnede randomiserede deltagere, der modtog alle randomiserede doser i interventionsstudiet inden for det foruddefinerede vindue, uden nogen andre vigtige protokolafvigelser ifølge klinikerens vurdering.
- g. Total overvågningstid i 1000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra 7 dage efter dosis 2 til slutningen af overvågningsperioden.

Virkning og immunogenicitet hos unge i alderen 12 til 15 år – efter 2 doser

I en indledende analyse af studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år (svarende til en median opfølgningsvarighed på > 2 måneder efter dosis 2) uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 005 deltagere, som fik vaccinen, og i 16 tilfælde ud af 978, som fik placebo. Virkningspunktestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 75,3; 100,0). Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 18 tilfælde hos 1 110 deltagere som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunktestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 78,1; 100,0).

Opdaterede virkningsanalyser blev udført med yderligere bekræftede tilfælde af COVID-19, der påløb under den blindede, placebokontrollerede opfølgning, svarende til op til 6 måneder efter dosis 2 i virkningspopulationen.

I den opdaterede virkningsanalyse for studie 2 hos unge i alderen 12 til 15 år uden evidens for tidligere infektion, var der ingen tilfælde hos 1 057 deltagere, som fik vaccinen, og i 28 tilfælde ud af 1 030, som fik placebo. Virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 86,8, 100,0) i løbet af den periode, hvor alfa-varianten var den primære stamme i omløb. Hos deltagere med eller uden evidens for tidligere infektion, var der 0 tilfælde hos de 1 119, som fik vaccinen, og i 30 tilfælde hos 1 109 deltagere, som fik placebo. Dette indikerer også, at virkningspunkttestimatet er 100 % (95 % konfidensinterval 87,5, 100,0).

I studie 2 blev der udført en analyse af SARS-CoV-2-neutraliserende titre 1 måned efter dosis 2 i en tilfældigt udvalgt undergruppe af deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion op til 1 måned efter dosis 2, der sammenlignede responset hos unge i alderen 12 til 15 år (n = 190) med deltagere i alderen 16 til 25 år (n = 170).

Forholdet mellem geometriske gennemsnitstitre (*geometric mean titres*, GMT) i aldersgruppen fra 12 til 15 år, og aldersgruppen fra 16 til 25 år, var 1,76, med et 2-sidet 95 % CI på 1,47 til 2,10. Derfor blev non-inferioritetskriteriet på 1,5 gange opfyldt, da den lavere grænse af det 2-sidede 95 % CI for det geometriske gennemsnitsforhold [GMR] var > 0,67.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 år og ældre – efter booster-dosis

Effektiviteten af en booster-dosis af Comirnaty blev baseret på en vurdering af 50 % neutraliserende antistoftitre (NT50) mod SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) i studie 2. I dette studie blev booster-dosen administreret 5 til 8 måneder (median 7 måneder) efter den anden dosis. I studie 2 viste analyser af NT50 1 måned efter booster-dosen sammenlignet med 1 måned efter den primære serie hos personer i alderen 18 til 55 år, som ikke havde serologisk eller virologisk evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion i op til 1 måned efter booster-vaccinationen, non-inferioritet for både geometrisk middelværdi (GMR) og forskel i seroresponsrater. Serorespons for en deltager blev defineret som opnåelse af ≥ 4 -gange stigning i NT50 fra *baseline* (inden den primære serie). Disse analyser er opsummeret i tabel 5.

Tabel 5. SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT- og seroresponsrate sammenligning af 1 måned efter booster-dosis og 1 måned efter den primære serie – deltagere i alderen 18 til 55 år uden evidens for infektion op til 1 måned efter booster-dosis* – immunogenicitetspopulation evaluerbar for booster-dosis[‡]

	N	1 måned efter booster-dosis (95 % CI)	1 måned efter primær serie (95 % CI)	1 måned efter booster-dosis - 1 måned efter primær serie (97,5 % CI)	Opfyldte non-inferioritetsobjektiver (J/N)
Geometrisk middelværdi 50 % neutraliserende titer (GMT)^b	212 ^a	2 466,0 ^b (2 202,6, 2 760,8)	755,7 ^b (663,1, 861,2)	3,26 ^c (2,76, 3,86)	J ^d
Seroresponsrate (%) for 50 % neutraliserende titer[†]	200 ^e	199 ^f 99,5 % (97,2 %, 100,0 %)	190 ^f 95,0 % (91,0 %, 97,6 %)	4,5 % ^g (1,0 %, 7,9 % ^h)	J ⁱ

Forkortelser: CI = konfidensinterval; GMR = geometrisk middelværdi; GMT = geometrisk middeltiter; LLOQ = nedre grænse for kvantificering; N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding; NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest; NT50 = 50 % neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2; J/N = ja/nej.

[†] SARS-CoV-2 NT50 blev bestemt med SARS-CoV-2 mNeonGreen virus-mikroneutraliseringsanalysen. Analysen anvendte et fluorescerende *reporter*-virus afledt fra USA_WA1/2020-stammen og virusneutralisering aflæses på Vero-celle monolag. Prøve-NT50 defineres som den reciprokke serumfortynding, hvorved 50 % af viruset neutraliseres.

- * Deltagere, der ikke havde serologisk eller virologisk evidens (op til 1 måned efter modtagelse af en booster-dosis af Comirnaty) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ og SARS-CoV-2 ikke detekteret med NAAT [næsepodning]) og som havde en negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg op til 1 måned efter booster-dosen blev inkluderet i analysen.
- ± Alle egnede deltagere, som havde fået 2 doser Comirnaty efter indledningsvis randomisering, hvor dosis 2 blev modtaget inden for det prædefinerede vindue (inden for 19 til 42 dage efter dosis 1), fik en booster-dosis af Comirnaty, havde mindst 1 gyldigt og bestemt immunogenicitetsresultat efter booster-dosen fra en blodprøve inden for et passende vindue (inden for 28 til 42 dage efter booster-dosen) og havde ikke nogen andre vigtige protokolafvigelser som vurderet af klinikerne.
- a. n = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater på begge prøvetidspunkter inden for det specificerede vindue.
- b. GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titrenes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times \text{LLOQ}$.
- c. GMR'er og 2-sidede 97,5 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af middelforskellene i analysens logaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordelingen).
- d. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for GMR er $> 0,67$ og punkttestimatet for GMR er $\geq 0,80$.
- e. n = Antal deltagere med gyldige og bestemte analyseresultater for den specificerede analyse ved *baseline*, 1 måned efter dosis 2 og 1 måned efter booster-dosen inden for det specificerede vindue. Disse værdier er fællesnævnerne for beregningerne af procent.
- f. n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved den givne dosis/det givne prøvetidspunkt. Det nøjagtige 2-sidede CI baseret på Clopper-Pearsons metode.
- g. Forskel i andele, udtrykt som en procentdel (1 måned efter booster-dosis – 1 måned efter dosis 2).
- h. Justeret WALD 2-sidet CI for forskellen i andele, udtrykt som en procentdel.
- i. Non-inferioritet erklæres, hvis den nedre grænse af det 2-sidede 97,5 % CI for procentforskellen er $> -10 \%$.

Relativ vaccinevirkning hos deltagere i alderen 16 år og ældre – efter booster-dosis

En interim virkningsanalyse af studie 4, et placebokontrolleret booster-studie udført hos ca. 10 000 deltagere i alderen 16 år og ældre, som blev rekrutteret fra studie 2, evaluerede bekræftede COVID-19-tilfælde akkumuleret fra mindst 7 dage efter booster-vaccinationen op til en dataafskæringsdato den 5. oktober 2021, hvilket udgør en median på 2,5 måneders opfølgning efter booster. Booster-dosen blev administreret 5 til 13 måneder (median 11 måneder) efter den anden dosis. Vaccinevirkningen af Comirnaty booster-dosen efter den primære serie i forhold til booster-gruppen med placebo, som kun fik den primære serie, blev vurderet.

Informationen om den relative vaccinevirkning for deltagere i alderen 16 år og ældre uden tidligere evidens for SARS-CoV-2-infektion er vist i tabel 6. Den relative vaccinevirkning hos deltagere med eller uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion var 94,6 % (95 % konfidensinterval fra 88,5 % til 97,9 %), hvilket var sammenligneligt med virkningen observeret hos deltagere uden evidens for tidligere infektion. Primære COVID-19-tilfælde observeret fra 7 dage efter booster-vaccinationen var 7 primære tilfælde i Comirnaty-gruppen og 124 primære tilfælde i placebogruppen.

Tabel 6. Vaccinevirkning – første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccinationen – deltagere i alderen 16 år og ældre uden evidens for infektion – evaluerbar virkningspopulation

Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-dosis hos deltagere uden evidens for tidligere SARS-CoV-2-infektion*			
	Comirnaty N^a=4 695 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Placebo N^a=4 671 Tilfælde n^{1b} Overvågningstid^c (n^{2d})	Relativ vaccinevirkning^e % (95 % CI^f)
Første forekomst af COVID-19 fra 7 dage efter booster-vaccination	6 0,823 (4 659)	123 0,792 (4 614)	95,3 (89,5; 98,3)

Bemærk: Bekræftede tilfælde blev bestemt ved revers transkriptionspolymerase kædereaktion (*reverse transcription-polymerase chain reaction*, RT-PCR) og mindst 1 symptom i overensstemmelse med COVID-19 (symptomerne omfattede: feber, nyopstået eller forværret hoste, nyopstået eller forværret åndedrætsbesvær,

kulderystelser, nyopståede eller forværrede muskelsmerter, nyopstået manglende smags- eller lugtesans, ondt i halsen, diarré, opkastning).

* Deltagerne uden serologisk eller virologisk evidens (inden 7 dage efter de fik den booster-vaccinationen) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved besøg 1 og SARS-CoV-2 ikke detekteret ved NAAT (næsepodning) ved besøg 1 og som havde negativ NAAT (næsepodning) ved ethvert ikke skemalagt besøg inden 7 dage efter booster-vaccinationen blev inkluderet i analysen.

- a. N = Antal deltagere i den specificerede gruppe.
- b. n1 = Antal deltagere, der opfyldte endepunktsdefinitionen.
- c. Total overvågningstid i 1 000 personår for det givne endepunkt blandt alle deltagere i hver gruppe med risiko for endepunktet. Tidsperioden for tælling af COVID-19-tilfælde er fra 7 dage efter booster-vaccinationen til slutningen af overvågningsperioden.
- d. n2 = Antal deltagere med risiko for endepunktet.
- e. Relativ vaccinevirkning af Comirnaty booster-gruppen i forhold til placebogruppen (non-booster).
- f. Tosidet konfidensinterval (CI) for relativ virkning af vaccinen er afledt på basis af *Clopper and Pearson*-metoden, justeret for overvågningstiden.

Immunogenicitet af en booster-dosis efter primær vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine

Virksomheden af en booster-dosis med Comirnaty (30 mikrog) hos personer, der gennemførte den primære vaccination med en anden godkendt COVID-19-vaccine (heterolog booster-dosis) er deduceret fra immunogenicitetsdata fra et uafhængigt åbent, klinisk fase 1/2-studie (NCT04889209) udført af National Institutes of Health (NIH) i USA. I dette studie fik voksne (i alderen fra 19 til 80 år), der havde gennemført den primære vaccination med 2 doser Moderna 100 mikrog (N = 51, gennemsnitsalder 54 ± 17), én dosis Janssen (N = 53, gennemsnitsalder 48 ± 14) eller 2 doser Comirnaty 30 mikrog (N = 50, gennemsnitsalder 50 ± 18) mindst 12 uger inden de indgik i studiet, og som ikke rapporterede om tidligere SARS-CoV-2-infektion, en booster-dosis af Comirnaty (30 mikrog). Boostet med Comirnaty inducerede en stigning i GMR for neutraliserende titre på 36, 12 og 20 gange efter primære doser med hhv. Janssen, Moderna og Comirnaty

Heterolog boosting med Comirnaty blev også evalueret i CoV-BOOST-studiet (EudraCT 2021-002175-19), et randomiseret, kontrolleret, fase 2-multicenterstudie af en tredje dosis booster-vaccination med COVID-19, hvor 107 voksne deltagere (medianalder 71 år, interkvartil-interval fra 54 til 77 år) blev randomiseret mindst 70 dage efter 2 doser af AstraZeneca COVID-19-vaccinen. Efter det primære forløb med AstraZeneca COVID-19-vaccine, steg GMR for pseudovirus (vildtype), neutraliserende antistof NT50 21,6 gange med heterolog Comirnaty-booster (n = 95).

Immunogenicitet hos deltagere i alderen > 55 år – efter en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty (30 mikrogram)

I en interimanalyse af en undergruppe fra studie 4 (undergruppe E) fik 305 deltagere i alderen > 55 år, som havde gennemført en serie med 3 doser Comirnaty, Comirnaty (30 mikrog) som en booster-dosis (fjerde dosis) 5 til 12 måneder efter de fik dosis 3. For data om immunogenicitetsundergruppen, se tabel 7.

Immunogenicitet hos deltagere i alderen 18 til ≤ 55 år – efter en booster-dosis (fjerde dosis) af Comirnaty (30 mikrogram)

I undergruppe D [en undergruppe af studie 2 (fase 3) og studie 4 (fase 3)] fik 325 deltagere i alderen 18 til ≤ 55 år, som havde gennemført 3 doser af Comirnaty, Comirnaty (30 mikrog) som en booster-dosis (fjerde dosis) 90 til 180 dage efter modtagelse af dosis 3. For data om immunogenicitetsundergruppen, se tabel 7.

Tabel 7. Resumé af immunogenicitetsdata fra deltagere i C4591031 undergruppe D (kohorte 2 fuldstændigt udvidet sæt) og undergruppe E (udvidet kohorte immunogenicitetsundergruppe), som fik Comirnaty 30 mikrogram som booster (fjerde dosis) – deltagere uden evidens for infektion op til 1 måned efter booster-dosis – evaluerbar immunogenicitetspopulation

	Dosis/ Tidspunkt for prøvetagning ^a	Undergruppe D (18 til ≤ 55 år) Comirnaty 30 mikrog		Undergruppe E (> 55 år) Comirnaty 30 mikrog	
GMT		N ^b	GMT (95 % CI ^d)	N ^b	GMT (95 % CI ^d)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/Prevax	226	315,0 (269,0; 368,9)	167	67,5 (52,9; 86,3)
	1/1 måned	228	1 063,2 (935,8; 1 207,9)	163	455,8 (365,9; 567,6)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – referencestamme – NT50 (titer)	1/Prevax	226	3 999,0 (3 529,5; 4 531,0)	179	1 389,1 (1 142,1; 1 689,5)
	1/1 måned	227	12 009,9 (10 744,3; 13 424,6)	182	5 998,1 (5 223,6; 6 887,4)
Seroresponssrate 1 måned efter dosis 4		N ^c	n ^e (%) (95 % CI ^f)	N ^c	n ^e (%) (95 % CI ^f)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – Omicron BA.1 – NT50 (titer)	1/1 måned	226	91 (40,3 %) (33,8; 47,0)	149	85 (57,0 %) (48,7; 65,1)
SARS-CoV-2 neutraliseringsanalyse – referencestamme – NT50 (titer)	1/1 måned	225	76 (33,8 %) (27,6; 40,4)	179	88 (49,2 %) (41,6; 56,7)

Forkortelser: CI = konfidensinterval, GMT = geometrisk middeltiter, LLOQ = nedre grænse for kvantificering, N-binding = SARS-CoV-2 nukleoprotein-binding, NAAT = nukleinsyre-amplifikationstest, NT50 = 50 % neutraliserende titer, SARS-CoV-2 = svært akut respirationssyndrom coronavirus 2.

Bemærk: Mediantiden fra dosis 3 til dosis 4 af Comirnaty 30 mikrog er 4,0 måneder for undergruppe D kohorte 2, og 6,3 måneder for undergruppe E udvidet kohorte.

Bemærk: Undergruppe D fuldstændigt udvidet sæt = kohorte 2 eksklusiv sentinelgruppen, undergruppe E immunogenicitetsundergruppe = en tilfældig prøve på 230 deltagere i hver vaccinegruppe udvalgt fra den udvidede kohorte.

Bemærk: Deltagere, som ikke havde noget serologisk eller virologisk evidens (inden blodprøvetagningen 1 måned efter studievaccinationen) for tidligere SARS-CoV-2-infektion (dvs. N-bindende antistof [serum] negativ ved studievaccinationsbesøget og 1 måned efter studievaccinationsbesøget, negativt NAAT-resultat [næsepodning] ved studievaccinationsbesøget og ved ethvert ikke skemalagt besøg inden blodprøvetagningen 1 måned efter studievaccinationsbesøget) og uden nogen medicinsk anamnese med COVID-19, blev inkluderet i analysen.

Bemærk: Serorespons er defineret som opnåelse af en ≥ 4 gange stigning fra baseline (inden studievaccinationen). Hvis målingen ved baseline er under LLOQ, anses en måling efter vaccinationen $\geq 4 \times$ LLOQ for et serorespons.

- Protokolspecificeret timing af blodprøvetagning.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på det givne prøvetagningstidspunkt.
- N = Antal deltagere med gyldige og bestemmelige analyseresultater for den specificerede analyse på både tidspunktet inden vaccination og det givne prøvetagningstidspunkt.
- GMT'er og 2-sidede 95 % CI'er blev beregnet ved eksponentiering af titernes middellogaritme og de tilsvarende CI'er (baseret på Student t-fordeling). Analyseresultater under LLOQ blev sat til $0,5 \times$ LLOQ.
- n = Antal deltagere med serorespons for den givne analyse ved det givne prøvetagningstidspunkt.
- Det nøjagtige 2-sidede CI er baseret på Clopper and Pearsons metode.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Comirnaty i den pædiatriske population til forebyggelse af COVID-19 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Generel toksicitet

Rotter, som fik administreret Comirnaty intramuskulært (og fik 3 fulde humane doser én gang ugentligt, hvilket genererede relativt højere niveauer hos rotter som følge af legemsvægtforskelle) viste ødem og erytem på injektionsstedet og et øget antal hvide blodlegemer (herunder basofiler og eosinofiler) i overensstemmelse med et inflammatorisk respons samt vakuolisering af portale hepatocytter uden evidens for leverskade. Alle virkninger var reversible.

Genotoksicitet/karcinogenicitet

Der er hverken blevet udført genotoksicitets- eller karcinogenicitetsstudier. Vaccinens komponenter (lipider og mRNA) forventes ikke at have genotoksisk potentiale.

Reproduktionstoksicitet

Reproduktions- og udviklingstoksicitet blev undersøgt hos rotter i et kombineret fertilitets- og udviklingstoksicitetsforsøg, hvor hunrotter fik administreret intramuskulært Comirnaty inden parring og under gestation (og fik 4 fulde humane doser, hvilket dannede relativt højere niveauer hos rotter som følge af legemsvægtforskelle, over perioden fra dag 21 før parring til gestationsdag 20). SARS-CoV-2 neutraliserende antistofrespons var til stede hos moderdyrene fra før parring til slutningen af forsøget på postnatal dag 21 samt hos fostre og afkom. Der var ingen vaccinerelaterede virkninger på fertiliteten hos hunner, drægtighed eller embryo-føtal udvikling eller afkommets udvikling. Der foreligger ingen Comirnaty-data for placentar overførsel af vaccinen eller dens udskillelse i mælken.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

((4-hydroxybutyl)azandiyl)bis(hexan-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoat) (ALC-0315)

2-[(polyethylenglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamid (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DSPC)

Cholesterol

Kaliumchlorid

Kaliumdihydrogenphosphat

Natriumchlorid

Dinatriumphosphatdihydrat

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

Natriumhydroxid (til justering af pH værdi)

Hydrogenchlorid (til justering af pH værdi)

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

Frosne hætteglas

2 år ved opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Inden for den 2 årige opbevaringstid kan uåbnede hætteglas opbevares og transporteres ved temperaturer fra -25 °C til -15 °C i en enkelt periode på op til 2 uger, og kan sættes tilbage på opbevaring ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C.

Når pakninger med 195 hætteglas opbevares på frost ved temperaturer fra -90 °C til -60 °C, kan de optøs ved 2 °C til 8 °C i 3 timer, eller enkelte hætteglas kan optøs ved stuetemperatur (op til 30 °C) i 30 minutter.

Optøede hætteglas

1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C inden for den 2 årige opbevaringstid.

Inden for opbevaringstiden på 1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C kan op til 48 timer anvendes på transport.

Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 2 timer ved temperaturer på op til 30 °C.

Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Efter optøning må vaccinen ikke nedfryses igen.

Håndtering af temperaturudsving efter fjernelse fra opbevaring på frost

Stabilitetsdata indikerer, at det uåbnede hætteglas er stabilt i op til:

- 24 timer, når det opbevares ved temperaturer fra -3 °C til 2 °C
- i alt 4 timer, når det opbevares ved temperaturer fra 8 °C til 30 °C. Dette inkluderer de 2 timer ved op til 30 °C, som er beskrevet ovenfor

Disse oplysninger er kun tiltænkt som vejledning til sundhedspersoner i tilfælde af midlertidige temperaturudsving.

Overførsler af frosne hætteglas opbevaret ved ultralave temperaturer (< -60 °C)

- Bakker med hætteglas med lukket låg, indeholdende 195 hætteglas, som fjernes fra opbevaring på frost ved ultralave temperaturer (< -60 °C) kan være ved temperaturer på op til 25 °C i op til 5 minutter.
- Bakker med hætteglas med åbent låg, eller bakker indeholdende færre end 195 hætteglas, som fjernes fra opbevaring på frost ved ultralave temperaturer (< -60 °C) kan være ved temperaturer på op til 25 °C i op til 3 minutter.
- Efter bakkerne med hætteglas sættes tilbage på frost efter eksponering for temperaturer på op til 25 °C, skal de blive på frost i mindst 2 timer, inden de igen kan fjernes.

Overførsler af frosne hætteglas opbevaret ved temperaturer fra -25 °C til -15 °C

- Bakker med hætteglas med lukket låg, indeholdende 195 hætteglas, som fjernes fra opbevaring på frost (-25 °C til -15 °C), kan være ved temperaturer på op til 25 °C i op til 3 minutter.
- Bakker med hætteglas med åbent låg, eller bakker indeholdende færre end 195 hætteglas, som fjernes fra opbevaring på frost (-25 °C til -15 °C), kan være ved temperaturer på op til 25 °C i op til 1 minut.

Når et hætteglas er fjernet fra bakken med hætteglas, skal det optøs til brug.

Fortyndet lægemiddel

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug, herunder ved transport, i 6 timer ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C efter fortynding i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning. Fra et mikrobiologisk synspunkt, medmindre fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel

kontaminering, skal præparatet anvendes straks. Hvis det ikke straks anvendes, er opbevaringstiderne og forholdene under anvendelse brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares nedfrosset ved -90 °C til -60 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Under opbevaringen skal eksponeringen for lys i lokalet minimeres, og eksponering for direkte sollys og ultraviolet lys skal undgås.

Opbevaringsforhold efter optøning og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,45 ml koncentrat i et 2 ml klart flerdosis-hætteglas (type I-glas) med en prop (syntetisk bromobutylgummi) og et lilla flip-off plasticlåg med aluminiumsforsegling. Hvert hætteglas indeholder 6 doser, se pkt. 6.6.

Pakningsstørrelse: 195 hætteglas

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Håndteringsanvisninger før brug

Comirnaty skal forberedes af en sundhedsperson ved anvendelse af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af den forberedte dispersion.

- **Kontrollér**, at hætteglasset har et **lilla plasticlåg** og at produktnavnet er **Comirnaty 30 mikrogram/dosis koncentrat til injektionsvæske, dispersion** (12 år og ældre).
- Hvis hætteglasset har et andet produktnavn på etiketten henvises til produktresuméet for den formulering.
- Hætteglasset opbevares nedfrosset og skal optøs før fortynding. Frosne hætteglas skal overføres til omgivelser på 2 °C til 8 °C for at optø; det kan tage 3 timer at tø en pakning med 195 hætteglas op. Frosne hætteglas kan også optøs i 30 minutter ved temperaturer på op til 30 °C til umiddelbar anvendelse.
- Det uåbnede hætteglas kan **opbevares i op til 1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C**, forudsat udløbsdatoen (EXP) trykt på pakken ikke overskrides. Inden for opbevaringstiden på 1 måned ved temperaturer fra 2 °C til 8 °C; kan op til 48 timer anvendes på transport.
- Lad det optøede hætteglas opnå stuetemperatur. Inden brug kan det uåbnede hætteglas opbevares i op til 2 timer ved temperaturer op til 30 °C. Optøede hætteglas kan håndteres i lokalets normale lysforhold.

Fortynding

- Vend forsigtigt hætteglasset rundt 10 gange før fortynding. Må ikke omrystes.
- Før fortynding kan den optøede dispersion indeholde hvide til off-white uigennemsigtige amorfe partikler.
- Den optøede vaccine skal fortyndes i det oprindelige hætteglas med **1,8 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning**, ved hjælp af en kanyle på 21 gauge eller tyndere samt ved anvendelse af aseptiske teknikker.
- Hætteglasset skal trykudlignes, inden kanylen fjernes fra hætteglassets prop, ved at trække 1,8 ml luft op i en tom fortyndingssprøjte.
- Den fortyndede dispersion vendes forsigtigt rundt 10 gange. Må ikke omrystes.
- Den fortyndede vaccine skal være en off-white dispersion uden synlige partikler. Brug ikke den fortyndede vaccine, hvis den indeholder partikler eller er misfarvet.
- De fortyndede hætteglas skal mærkes med den relevante **bortskaffelsesdato og tidspunkt**.

- **Efter fortynding** skal hætteglassene opbevares ved temperaturer fra 2 °C til 30 °C og anvendes inden for **6 timer** inklusive transporttid.
- Den fortyndede dispersion må ikke nedfryses eller omrystes. Hvis dispersionen opbevares i køleskab, skal den fortyndede dispersion have tid til at nå til stuetemperatur inden brug.

Forberedelse af 0,3 ml doser

- Efter fortynding indeholder hætteglasset 2,25 ml, hvoraf 6 doser a 0,3 ml kan udtrækkes.
- Med en aseptisk teknik rengøres hætteglassets prop med en antiseptisk serviet til engangsbrug.
- Udtræk 0,3 ml Comirnaty.
Der skal anvendes **sprøjter og/eller kanyler med et lille død-volumen** for at udtrække 6 doser fra et enkelt hætteglas. Kombinationen af sprøjter og kanyler med et lille død-volumen skal have et død-volumen på ikke over 35 mikroliter. Hvis der anvendes standardsprøjter og -kanyler, er der muligvis ikke tilstrækkeligt volumen til at udtrække den 6. dosis fra et enkelt hætteglas.
- Hver dosis skal indeholde 0,3 ml vaccine.
- Hvis den resterende mængde vaccine i hætteglasset ikke kan levere en fuld dosis på 0,3 ml, skal hætteglasset og al overskydende volumen kasseres.
- Al ikke anvendt vaccine skal kasseres inden for 6 timer efter fortynding.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1528/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. december 2020
Dato for seneste fornyelse: 10. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

15. maj 2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.