

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ 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 30 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon voor meervoudige dosering en de inhoud moet vóór gebruik worden verdund.

Eén injectieflacon (0,45 ml) bevat na verdunning 6 doses van 0,3 ml; zie rubriek 4.2 en 6.6.

Eén dosis (0,3 ml) bevat 30 microgram tozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (ingebod in lipidenanodeeltjes).

Tozinameran 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 coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor dispersie voor injectie (steriel concentraat).
Het vaccin is een witte tot gebroken witte, bevroren dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij personen van 12 jaar en ouder ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 12 jaar en ouder

Na verdunning wordt Comirnaty intramusculair toegediend als een primaire kuur van 2 doses (van elk 0,3 ml). Het wordt aanbevolen de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toe te dienen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Bij personen van 18 jaar en ouder kan ten minste 6 maanden na de tweede dosis een booster dosis (derde dosis) van Comirnaty intramusculair worden toegediend. De beslissing over wanneer en voor wie een derde dosis Comirnaty moet worden geïmplementeerd, moet genomen worden op basis van beschikbare effectiviteitsgegevens van het vaccin, waarbij rekening moet worden gehouden met beperkte veiligheidsgegevens (zie rubriek 4.4 en 5.1).

De onderlinge verwisselbaarheid van Comirnaty met COVID-19-vaccins van andere fabrikanten om de primaire vaccinatiekuur te voltooien of voor de booster dosis (derde dosis), is niet vastgesteld. Personen die 1 dosis Comirnaty hebben gekregen, moeten een tweede dosis Comirnaty krijgen om de primaire vaccinatiekuur te voltooien en voor eventuele aanvullende doses. Doses van Comirnaty 30 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie na verdunning en Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie worden als onderling verwisselbaar beschouwd.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kan ten minste 28 dagen na de tweede dosis een derde dosis worden gegeven (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Comirnaty bij pediatrische deelnemers jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

Bij oudere personen ≥ 65 jaar is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. Bij personen van 65 jaar en ouder zijn de veiligheid en immunogeniciteit van een booster dosis (derde dosis) van Comirnaty gebaseerd op veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens van volwassenen van 18 tot 55 jaar oud.

Wijze van toediening

Comirnaty moet na verdunning intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Na verdunning bevatten de injectieflacons van Comirnaty 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.

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.

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 tweede dosis van het vaccin mag niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na de eerste dosis Comirnaty.

Myocarditis en pericarditis

Zeer zeldzame gevallen van myocarditis en pericarditis zijn waargenomen na vaccinatie met Comirnaty. Deze gevallen deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen na vaccinatie, vaker na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongere mannen. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat het verloop van myocarditis en pericarditis na vaccinatie niet verschilt van die van myocarditis of pericarditis in het algemeen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen 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.

Het risico op myocarditis na een derde dosis Comirnaty is nog niet gekarakteriseerd.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, tintelend gevoel 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 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

De aanbeveling om een derde dosis te overwegen bij ernstig immuungecompromitteerde personen is gebaseerd op beperkt serologisch bewijs uit een reeks casussen van de klinische behandeling van

patiënten met iatrogene immuniteitsstoornis na solide orgaantransplantatie zoals beschreven in de literatuur (zie rubriek 4.2).

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 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun tweede dosis van het vaccin volledig beschermd.

Hulpstoffen

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol kalium (39 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Comirnaty bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Toediening van Comirnaty tijdens de zwangerschap mag uitsluitend worden overwogen wanneer de potentiële voordelen opwegen tegen eventuele potentiële risico's voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Comirnaty in de moedermelk wordt uitgescheiden.

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 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 werd geëvalueerd bij deelnemers van 12 jaar en ouder in 2 klinische onderzoeken waarin 23.205 deelnemers (bestaande uit 22.074 deelnemers van 16 jaar en ouder, en

1.131 adolescenten van 12 tot 15 jaar) werden opgenomen die ten minste één dosis Comirnaty hebben gekregen.

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.

Bovendien kregen 306 bestaande fase 3-deelnemers van 18 tot 55 jaar oud ongeveer 6 maanden na de tweede dosis een booster-dosis (derde dosis) van Comirnaty. Het algemene veiligheidsprofiel voor de booster-dosis (derde dosis) was vergelijkbaar met dat is waargenomen na 2 doses.

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 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.

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een analyse van onderzoek 2 die gebaseerd is op gegevens tot en met de afsluitende datum van 13 maart 2021 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.308 adolescenten (660 Comirnaty en 648 placebo) gevolgd gedurende ten minste 2 maanden na de tweede dosis Comirnaty. De evaluatie van de veiligheid van onderzoek 2 loopt nog.

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 18 jaar en ouder – na een booster-dosis (derde dosis)

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 booster-dosis (derde dosis) van Comirnaty.

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 ($> 20\%$).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken en van ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 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 in klinische onderzoeken en bij ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

Stelsel/ orgaanklasse	Ze er vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Lymfadenop athie ^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		Lethargie	Acute perifere gelaats- paralyse ^c	
Hartaandoeningen					Myocarditis; ^d pericarditis ^d
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Diarree ^d	Nausea; braken ^d			
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Hyperhidrose; nachtsweeten		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Artralgie; myalgie		Pijn in extremiteit ^e		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Injectie- plaatspijn; vermoeid- heid; koude rillingen; pyrexie ^f ; zwellings van injectie- plaats	Injectie- plaats- roodheid	Asthenie; malaise; injectieplaats- pruritus		Uitgebreide zwellings van de gevaccineerde ledemaat ^d ; zwellings van het gezicht ^g

- a. Een hogere frequentie van lymfadenopathie (5,2% versus 0,4%) werd waargenomen bij deelnemers die een booster-dosis (derde dosis) hadden gekregen in vergelijking met deelnemers die 2 doses hadden gekregen.
- 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 dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 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 dosis in vergelijking met de eerste dosis.
- g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwellings van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) 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, andere virale vaccins, ATC-code: J07BX03

Werkingsmechanisme

Het nucleoside-gemodificeerde boodschapper-RNA in Comirnaty (tozinameran) 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

Onderzoek 2 is een multicenter, multinational, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemergeblindeerd, 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 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-/plasmaproducten 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 2.

Tabel 2: 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 Gevallen n1^b Bewakingsperiode^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 Gevallen 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 multipliciteit.

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 3.

Tabel 3: 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 Gevallen n1 ^b Bewakingsperiode ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 21.096 Gevallen 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 bijgewerkte werkzaamheidsanalyse bedroeg 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 4), 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 4: 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 intensivereafdeling;
- 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 analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar 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).

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.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een booster dosis (derde dosis)

De werkzaamheid van een booster dosis van Comirnaty is gebaseerd op een beoordeling van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de booster dosis, vergeleken met 1 maand na de primaire reeks bij personen van 18 tot en met 55 jaar oud, die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na vaccinatie van de booster dosis, toonden niet-inferioriteit aan voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in percentages voor serologische respons. De serologische respons voor een deelnemer werd gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4 -voudige stijging van NT50 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór de primaire reeks). Deze analyses worden samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – vergelijking van 1 maand na een booster dosis met 1 maand na de primaire reeks voor GMT en percentage serologische respons – deelnemers van 18 tot en met 55 jaar zonder bewijs van infectie tot 1 maand na de booster dosis* – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie met booster dosis[‡]

	n	1 maand na booster dosis (95%-BI)	1 maand na primaire reeks (95%-BI)	1 maand na booster dosis/ 1 maand na primaire reeks (97,5%-BI)	Doelstelling bereikt voor niet-inferioriteit (J/N)
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)^b	212 ^a	2.466,0 ^b (2.202,6; 2.760,8)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	J ^d
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer[†]	200 ^c	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	196 ^f 98,8% (95,0%; 99,5%)	1,5% ^g (-0,7; 3,7% ^h)	J ⁱ

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie);

N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2*; J/N = ja/nee.

[†] 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.

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na toediening van een booster dosis van Comirnaty) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT (neusswab) en bij ieder ongepland

bezoek tot 1 maand na de boosterdosering een negatieve NAAT (neusswab) hadden, werden in de analyse opgenomen.

- ± Alle in aanmerking komende deelnemers, die zoals aanvankelijk gerandomiseerd 2 doses Comirnaty hadden gekregen, waarbij dosis 2 binnen de vooraf vastgelegde marge (binnen 19 tot 42 dagen na dosis 1) werd toegediend, kregen een boosterdosering van Comirnaty, hadden na de boosterdosering ten minste 1 geldig en vastgesteld immunogeniciteitsresultaat op basis van een bloedafname binnen een gepaste marge (binnen 28 tot 42 dagen na de boosterdosering) en hadden volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol.
- a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten bij beide tijdstippen voor bloedafname binnen de gespecificeerde marge.
- 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 97,5%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van de gemiddelde verschillen in de logaritmen van de test en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
- d. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor de GMR $> 0,67$ is en de puntschatting van de GMR $\geq 0,80$ is.
- e. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de uitgangssituatie, 1 maand na dosis 2 en 1 maand na de boosterdosering binnen de gespecificeerde marge. Deze waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
- f. Aantal deelnemers met een serologische respons voor de specifieke test op het specifieke tijdstip voor de toegediende dosis/bloedafname. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
- g. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (1 maand na de boosterdosering – 1 maand na dosis 2).
- h. Aangepast 2-zijdig BI volgens Wald voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
- i. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor het procentuele verschil $> -10\%$ is.

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).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

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

Kaliumchloride

Kaliumdiwaterstoffosfaat

Natriumchloride

Dinatriumfosfaatdihydraat

Sucrose

Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

Bevroren injectieflacon

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

Binnen de houdbaarheid van 9 maanden kunnen ongeopende injectieflacons worden bewaard en getransporteerd bij -25 °C tot -15 °C gedurende een enkele periode van maximaal 2 weken en kunnen ze opnieuw bij -90 °C tot -60 °C worden bewaard.

Ontdooide injectieflacon

1 maand bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 9 maanden.

Binnen deze houdbaarheid van 1 maand bij 2 °C tot 8 °C mag maximaal 12 uur worden gebruikt voor transport.

Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 2 uur bij temperaturen tot 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 na verwijderen uit de vriezer

Stabiliteitsgegevens duiden erop dat het ongeopende vaccin geschikt blijft voor gebruik gedurende maximaal:

- 24 uur indien bewaard bij temperaturen van -3 °C tot +2 °C
- in totaal 4 uur indien bewaard bij temperaturen van 8 °C tot 30 °C; dit is inclusief de 2 uur tot 30 °C, zoals hierboven vermeld

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

Overdrachten van bevroren injectieflacons, bewaard bij ultralage temperatuur (< -60 °C)

- Trays met gesloten deksel die 195 injectieflacons bevatten en die uit diepvriesopslag bij ultralage temperatuur (< -60 °C) worden genomen, mogen maximaal 5 minuten bij temperaturen tot 25 °C blijven.
- Trays met open deksel die injectieflacons bevatten, of trays met injectieflacons die minder dan 195 injectieflacons bevatten en die uit diepvriesopslag bij ultralage temperatuur (< -60 °C) worden genomen, mogen gedurende maximaal 3 minuten bij temperaturen tot 25 °C blijven.
- Wanneer trays met injectieflacons na blootstelling aan een temperatuur tot 25 °C opnieuw in diepvriesopslag worden geplaatst, moeten deze gedurende ten minste 2 uur in diepvriesopslag blijven voordat ze daar weer uit kunnen worden gehaald.

Overdrachten van bevroren injectieflacons, bewaard bij -25 °C tot -15 °C

- Trays met gesloten deksel die 195 injectieflacons bevatten en die uit diepvriesopslag (-25 °C tot -15 °C) worden genomen, mogen maximaal 3 minuten bij temperaturen tot 25 °C blijven.
- Trays met open deksel die injectieflacons bevatten, of trays met injectieflacons die minder dan 195 injectieflacons bevatten en die uit diepvriesopslag (-25 °C tot -15 °C) worden genomen, mogen gedurende maximaal 1 minuut bij temperaturen tot 25 °C blijven.

Nadat een injectieflacon uit een tray met injectieflacons is genomen, moet die worden ontdooid voor gebruik.

Verdund geneesmiddel

Na verdunning in natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie zijn chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik, inclusief tijdens transport, aangetoond gedurende 6 uur bij 2 °C tot 30 °C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode voor verdunning het risico 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 verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

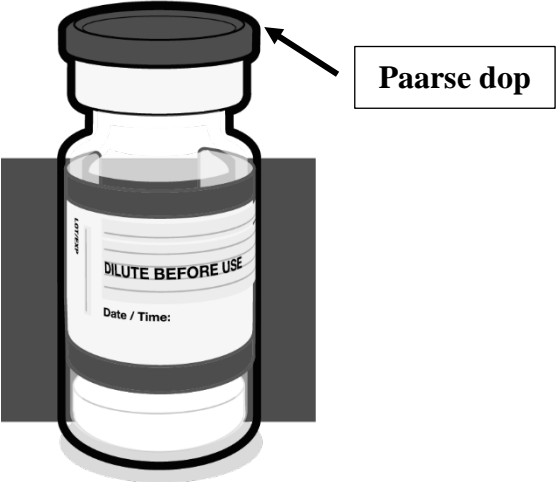
0,45 ml concentraat in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een paarse plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootte: 195 injectieflacons

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren

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

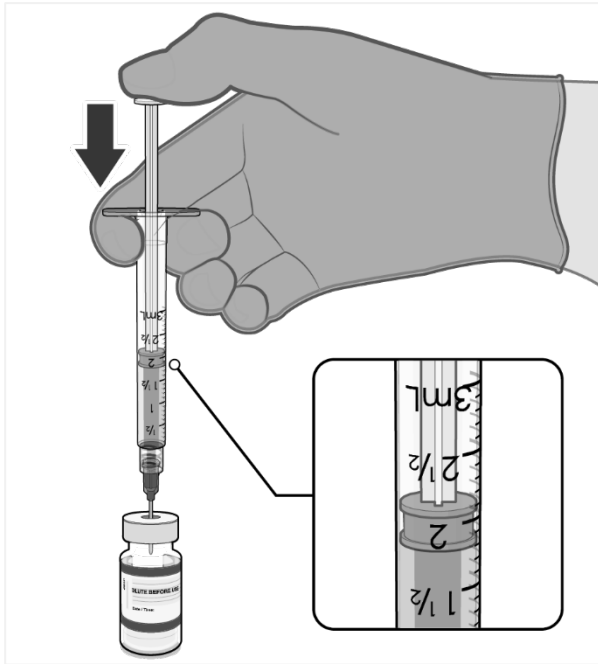
VERIFICATIE VAN DE DOSIS	
 <p data-bbox="560 551 762 607">Paarse dop</p>	<ul style="list-style-type: none">• Controleer of de injectieflacon een paarse plastic dop heeft. Als de injectieflacon een grijze plastic dop heeft, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie.

ONTDOOIEN VOORAFGAAND AAN VERDUNNEN



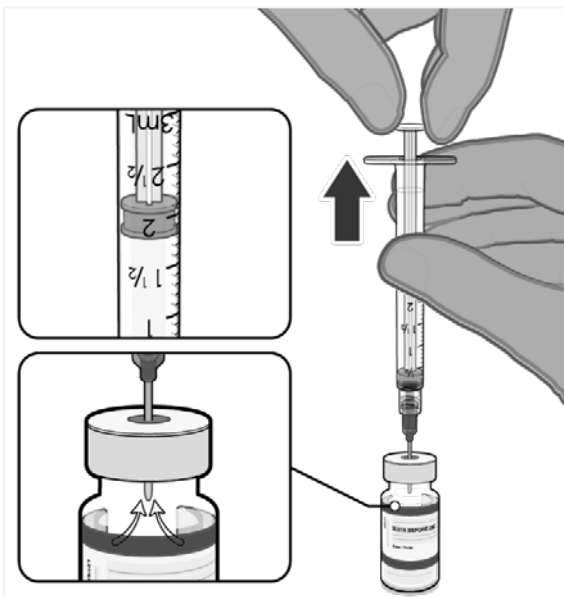
- De injectieflacon voor meervoudige dosering wordt bevroren bewaard en de inhoud moet vóór verdunning worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdoien; het kan 3 uur duren om een verpakking met 195 injectieflacons te ontdoien. Als alternatief kunnen bevroren injectieflacons ook gedurende 30 minuten bij temperaturen tot 30 °C worden ontdooid voor onmiddellijk gebruik.
- De ongeopende injectieflacon kan maximaal 1 maand bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard binnen de houdbaarheid van 9 maanden. Binnen deze houdbaarheid van 1 maand bij 2 °C tot 8 °C mag maximaal 12 uur worden gebruikt voor transport.
- Laat de ontdooide injectieflacon op kamertemperatuur komen. Vóór gebruik kan de ongeopende injectieflacon maximaal 2 uur bij een temperatuur tot 30 °C worden bewaard. Ontdooide injectieflacons kunnen bij kamerlichtcondities worden gehanteerd.
- Keer de injectieflacon voorafgaand aan verdunning 10 maal om. Niet schudden.
- Vóór verdunning kan de ontdooide dispersie witte tot gebroken witte, ondoorzichtige, amorphe deeltjes bevatten.

VERDUNNEN



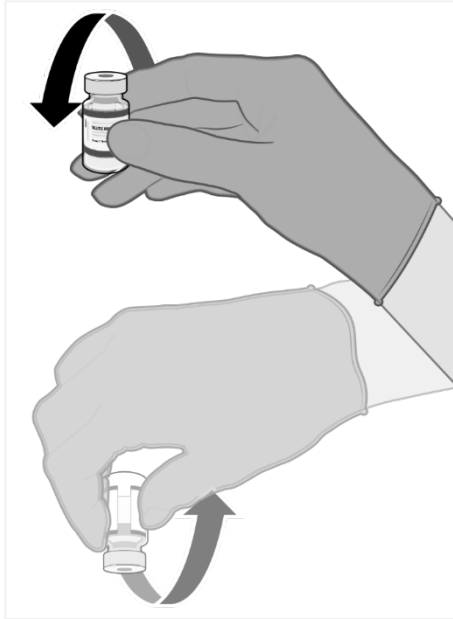
1,8 ml 0,9%-natriumchlorideoplossing

- Verdun het ontdooidoede vaccin in zijn oorspronkelijke injectieflacon met 1,8 ml natriumchlorideoplossing (9 mg/ml; 0,9%) voor injectie met behulp van een naald van 21 gauge of dunner en aseptische technieken.



Trek de zuiger terug tot 1,8 ml om lucht uit de injectieflacon te verwijderen.

- Maak, alvorens de naald te verwijderen uit de stop van de injectieflacon, de druk in de injectieflacon gelijk door 1,8 ml lucht op te trekken in de lege spuit voor verdunningsmiddel.



Voorzichtig x 10

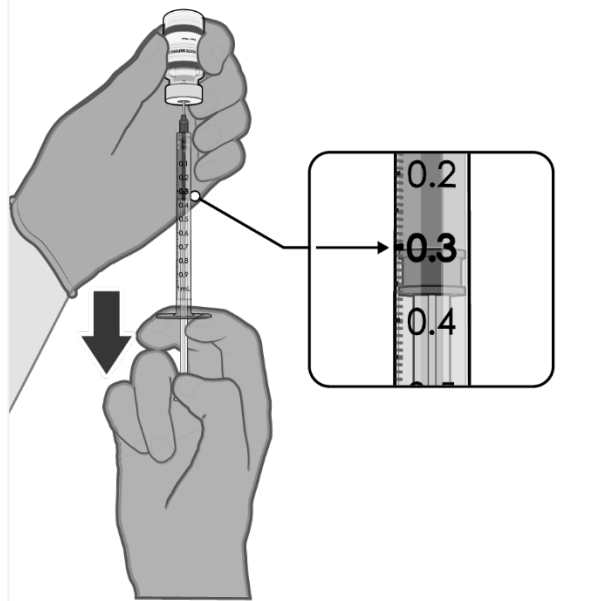
- Keer de verdunde dispersie voorzichtig 10 maal om. Niet schudden.
- Het verdunde vaccin moet een gebroken witte dispersie zijn waarin geen deeltjes zichtbaar zijn. Gebruik het verdunde vaccin niet als er vreemde deeltjes aanwezig zijn of als er sprake is van verkleuring.



**Noteer de betreffende datum en het betreffende tijdstip.
Na verdunning binnen 6 uur gebruiken.**

- Noteer na verdunning op de injectieflacons de betreffende datum en het betreffende tijdstip.
- Bewaar ze na verdunning bij 2 °C tot 30 °C en gebruik ze binnen 6 uur, inclusief alle transporttijd.
- Vries de verdunde dispersie niet in en schud er niet mee. Laat de verdunde dispersie, indien gekoeld, vóór gebruik op kamertemperatuur komen.

BEREIDEN VAN AFZONDERLIJKE DOSES VAN 0,3 ML COMIRNATY



0,3 ml verdund vaccin

- Na verdunning bevat de injectieflacon 2,25 ml, waaruit 6 doses van 0,3 ml kunnen worden opgetrokken.
- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,3 ml Comirnaty op. 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.
- Gooi ongebruikt vaccin binnen 6 uur na verdunning 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

EU/1/20/1528/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

▼ 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 30 microgram/dosis dispersie voor injectie
COVID-19-mRNA-vaccin (nucleoside-gemodificeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dit is een injectieflacon voor meervoudige dosering. Niet verdunnen vóór gebruik.

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

Eén dosis (0,3 ml) bevat 30 microgram tozinameran, een COVID-19-mRNA-vaccin (ingebod in lipidenanodeeltjes).

Tozinameran 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 coderen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie.

Het vaccin is een witte tot gebroken witte, bevroren dispersie (pH: 6,9 - 7,9).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Comirnaty is geïndiceerd voor actieve immunisatie bij personen van 12 jaar en ouder ter preventie van COVID-19 die wordt veroorzaakt door het SARS-CoV-2-virus.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Personen van 12 jaar en ouder

Comirnaty wordt intramusculair toegediend als een primaire kuur van 2 doses (van elk 0,3 ml). Het wordt aanbevolen de tweede dosis 3 weken na de eerste dosis toe te dienen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Bij personen van 18 jaar en ouder kan ten minste 6 maanden na de tweede dosis een booster dosis (derde dosis) van Comirnaty intramusculair worden toegediend. De beslissing over wanneer en voor wie een derde dosis Comirnaty moet worden geïmplementeerd, moet genomen worden op basis van beschikbare effectiviteitsgegevens van het vaccin, waarbij rekening moet worden gehouden met beperkte veiligheidsgegevens (zie rubriek 4.4 en 5.1).

De onderlinge verwisselbaarheid van Comirnaty met COVID-19-vaccins van andere fabrikanten om de primaire vaccinatiekuur te voltooien of voor de boosterdosering (derde dosis), is niet vastgesteld. Personen die 1 dosis Comirnaty hebben gekregen, moeten een tweede dosis Comirnaty krijgen om de primaire vaccinatiekuur te voltooien en voor eventuele aanvullende doses. Doses van Comirnaty 30 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie na verdunning en Comirnaty 30 microgram/dosis dispersie voor injectie worden als onderling verwisselbaar beschouwd.

Ernstig immuungecompromitteerde personen van 12 jaar en ouder

Bij personen die ernstig immuungecompromitteerd zijn, kan ten minste 28 dagen na de tweede dosis een derde dosis worden gegeven (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Comirnaty bij pediatrische deelnemers jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

Bij oudere personen ≥ 65 jaar is een aanpassing van de dosering niet noodzakelijk. Bij personen van 65 jaar en ouder zijn de veiligheid en immunogeniciteit van een boosterdosering (derde dosis) van Comirnaty gebaseerd op veiligheids- en immunogeniciteitsgegevens van volwassenen van 18 tot 55 jaar oud.

Wijze van toediening

Comirnaty moet intramusculair worden toegediend (zie rubriek 6.6). Niet verdunnen vóór gebruik.

De injectieflacons van Comirnaty 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.

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.

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 tweede dosis van het vaccin mag niet worden gegeven aan personen die anafylaxie ondervonden na de eerste dosis Comirnaty.

Myocarditis en pericarditis

Zeer zeldzame gevallen van myocarditis en pericarditis zijn waargenomen na vaccinatie met Comirnaty. Deze gevallen deden zich voornamelijk voor binnen 14 dagen na vaccinatie, vaker na de tweede vaccinatie, en vaker bij jongere mannen. Uit de beschikbare gegevens blijkt dat het verloop van myocarditis en pericarditis na vaccinatie niet verschilt van die van myocarditis of pericarditis in het algemeen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten alert zijn op de tekenen en symptomen van myocarditis en pericarditis. Gevaccineerde personen 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.

Het risico op myocarditis na een derde dosis Comirnaty is nog niet gekarakteriseerd.

Angstgerelateerde reacties

Angstgerelateerde reacties, waaronder vasovagale reacties (syncope), hyperventilatie of stressgerelateerde reacties (bijvoorbeeld duizeligheid, hartkloppingen, versnelde hartslag, veranderingen in bloeddruk, tintelend gevoel 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 kan minder zijn bij immuungecompromitteerde personen.

De aanbeveling om een derde dosis te overwegen bij ernstig immuungecompromitteerde personen is gebaseerd op beperkt serologisch bewijs uit een reeks casussen van de klinische behandeling van

patiënten met iatrogene immuniteitsstoornis na solide orgaantransplantatie zoals beschreven in de literatuur (zie rubriek 4.2).

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 niet bij alle gevaccineerden bescherming biedt. Personen zijn mogelijk pas 7 dagen na hun tweede dosis van het vaccin 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 met andere vaccins uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Comirnaty bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Toediening van Comirnaty tijdens de zwangerschap mag uitsluitend worden overwogen wanneer de potentiële voordelen opwegen tegen eventuele potentiële risico's voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Comirnaty in de moedermelk wordt uitgescheiden.

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 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 werd geëvalueerd bij deelnemers van 12 jaar en ouder in 2 klinische onderzoeken waarin 23.205 deelnemers (bestaande uit 22.074 deelnemers van 16 jaar en ouder, en 1.131 adolescenten van 12 tot 15 jaar) werden opgenomen die ten minste één dosis Comirnaty hebben gekregen.

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.

Bovendien kregen 306 bestaande fase 3-deelnemers van 18 tot 55 jaar oud ongeveer 6 maanden na de tweede dosis een booster-dosis (derde dosis) van Comirnaty. Het algemene veiligheidsprofiel voor de booster-dosis (derde dosis) was vergelijkbaar met dat is waargenomen na 2 doses.

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 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 placebo-gecontroleerde, 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.

Adolescenten van 12 tot 15 jaar – na 2 doses

In een analyse van onderzoek 2 die gebaseerd is op gegevens tot en met de afsluitende datum van 13 maart 2021 waren 2.260 adolescenten (1.131 Comirnaty en 1.129 placebo) 12 tot 15 jaar oud. Van hen werden 1.308 adolescenten (660 Comirnaty en 648 placebo) gevolgd gedurende ten minste 2 maanden na de tweede dosis Comirnaty. De evaluatie van de veiligheid van onderzoek 2 loopt nog.

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 18 jaar en ouder – na een booster-dosis (derde dosis)

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 booster-dosis (derde dosis) van Comirnaty.

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 ($> 20\%$).

Lijst in tabelvorm van bijwerkingen afkomstig van klinische onderzoeken en van ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 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 in klinische onderzoeken en bij ervaring na verlening van de handelsvergunning bij personen van 12 jaar en ouder

Stelsel/ orgaanklasse	Ze er 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)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen			Lymfadenop athie ^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		Lethargie	Acute perifere gelaats- paralyse ^c	
Hartaandoeningen					Myocarditis; ^d pericarditis ^d
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Diarree ^d	Nausea; braken ^d			
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Hyperhidrose; nachtsweeten		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Artralgie; myalgie		Pijn in extremiteit ^e		

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen	Injectie- plaatspijn; vermoeid- heid; koude rillingen; pyrexie ^f ; zwellings van injectie- plaats	Injectie- plaats- roodheid	Asthenie; malaise; injectieplaats- pruritus		Uitgebreide zwellings van de gevaccineerde ledemaat ^d ; zwellings van het gezicht ^g

- a. Een hogere frequentie van lymfadenopathie (5,2% versus 0,4%) werd waargenomen bij deelnemers die een booster-dosis (derde dosis) hadden gekregen in vergelijking met deelnemers die 2 doses hadden gekregen.
- 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 dosis 1 (die deelnemer kreeg dosis 2 niet) en op dag 3, 9 en 48 na dosis 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 dosis in vergelijking met de eerste dosis.
- g. In de postmarketingfase is melding gemaakt van zwellings van het gezicht bij personen die het vaccin toegediend kregen die eerder huidvullers ('fillers') hebben gebruikt.

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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#) 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, andere virale vaccins, ATC-code: J07BX03

Werkingsmechanisme

Het nucleoside-gemodificeerde boodschapper-RNA in Comirnaty (tozinameran) 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

Onderzoek 2 is een multicenter, multinational, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, waarnemergeblindeerd, 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 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-/plasmaproducten 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 2.

Tabel 2: 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 Gevallen n1^b Bewakingsperiode^c (n2^d)	Placebo N^a = 18.325 Gevallen 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 multipliciteit.

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 3.

Tabel 3: 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 Gevallen n1^b Bewakingsperiode^c (n2^d)	Placebo N^a = 21.096 Gevallen 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 bijgewerkte werkzaamheidsanalyse bedroeg 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 4), 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 4: 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 intensivereafdeling;
- 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 analyse van onderzoek 2 bij adolescenten van 12 tot 15 jaar 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).

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.

Immunogeniciteit bij deelnemers van 18 jaar en ouder – na een booster dosis (derde dosis)

De werkzaamheid van een booster dosis van Comirnaty is gebaseerd op een beoordeling van 50% neutraliserende antistoftiters (NT50) tegen SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Analyses van NT50 1 maand na de booster dosis, vergeleken met 1 maand na de primaire reeks bij personen van 18 tot en met 55 jaar oud, die geen serologisch of virologisch bewijs van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden tot en met 1 maand na vaccinatie van de booster dosis, toonden niet-inferioriteit aan voor zowel geometrisch gemiddelde ratio (GMR) als verschil in percentages voor serologische respons. De serologische respons voor een deelnemer werd gedefinieerd als het bereiken van een ≥ 4 -voudige stijging van NT50 ten opzichte van de uitgangssituatie (vóór de primaire reeks). Deze analyses worden samengevat in tabel 5.

Tabel 5: Neutralisatietest voor SARS-CoV-2 – NT50 (titer)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – vergelijking van 1 maand na een booster dosis met 1 maand na de primaire reeks voor GMT en percentage serologische respons – deelnemers van 18 tot en met 55 jaar zonder bewijs van infectie tot 1 maand na de booster dosis* – evalueerbare immunogeniciteitspopulatie met booster dosis[‡]

	n	1 maand na booster dosis (95%-BI)	1 maand na primaire reeks (95%-BI)	1 maand na booster dosis/ 1 maand na primaire reeks (97,5%-BI)	Doelstelling bereikt voor niet-inferioriteit (J/N)
Geometrisch gemiddelde 50% neutraliserende titer (GMT)^b	212 ^a	2.466,0 ^b (2.202,6; 2.760,8)	750,6 ^b (656,2; 858,6)	3,29 ^c (2,77; 3,90)	J ^d
Percentage serologische respons (%) voor 50% neutraliserende titer[†]	200 ^c	199 ^f 99,5% (97,2%; 100,0%)	196 ^f 98,8% (95,0%; 99,5%)	1,5% ^g (-0,7; 3,7% ^h)	J ⁱ

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; GMR = geometrisch gemiddelde ratio; GMT = geometrisch gemiddelde titer; LLOQ = *lower limit of quantitation* (onderste grens van kwantificatie);

N-bindend = nucleoproteïnebindend voor SARS-CoV-2; NAAT = nucleïnezuuramplificatietest; NT50 = 50% neutraliserende titer; SARS-CoV-2 = *severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2*; J/N = ja/nee.

[†] 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 serumverduunning waarbij 50% van het virus wordt geneutraliseerd.

* Deelnemers die geen serologisch of virologisch bewijs (tot 1 maand na toediening van een booster dosis van Comirnaty) van eerdere SARS-CoV-2-infectie hadden (d.w.z. [serum-]negatief voor N-bindende antistof en SARS-CoV-2 niet gedetecteerd met behulp van NAAT (neusswab) en bij ieder ongepland

bezoek tot 1 maand na de boosterdosering een negatieve NAAT (neusswab) hadden, werden in de analyse opgenomen.

- ± Alle in aanmerking komende deelnemers, die zoals aanvankelijk gerandomiseerd 2 doses Comirnaty hadden gekregen, waarbij dosis 2 binnen de vooraf vastgelegde marge (binnen 19 tot 42 dagen na dosis 1) werd toegediend, kregen een boosterdosering van Comirnaty, hadden na de boosterdosering ten minste 1 geldig en vastgesteld immunogeniciteitsresultaat op basis van een bloedafname binnen een gepaste marge (binnen 28 tot 42 dagen na de boosterdosering) en hadden volgens de clinicus geen andere belangrijke afwijkingen van het protocol.
- a. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten bij beide tijdstippen voor bloedafname binnen de gespecificeerde marge.
- 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 97,5%-BI's zijn berekend door de machtsverheffing van de gemiddelde verschillen in de logaritmen van de test en de overeenkomstige BI's (gebaseerd op de t-distributie van Student).
- d. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor de GMR $> 0,67$ is en de puntschatting van de GMR $\geq 0,80$ is.
- e. n = aantal deelnemers met geldige en vastgestelde testresultaten voor de gespecificeerde test bij de uitgangssituatie, 1 maand na dosis 2 en 1 maand na de boosterdosering binnen de gespecificeerde marge. Deze waarden zijn de noemers voor de procentuele berekeningen.
- f. Aantal deelnemers met een serologische respons voor de specifieke test op het specifieke tijdstip voor de toegediende dosis/bloedafname. Exact 2-zijdig BI, gebaseerd op de Clopper-Pearson-methode.
- g. Verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten (1 maand na de boosterdosering – 1 maand na dosis 2).
- h. Aangepast 2-zijdig BI volgens Wald voor het verschil in aantallen, uitgedrukt in procenten.
- i. Niet-inferioriteit wordt verklaard als de ondergrens van het 2-zijdige 97,5%-BI voor het procentuele verschil $> -10\%$ is.

Pediatrie 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 pediatrie patiënten ter preventie van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

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

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

Het vaccin kan bevroren bij -90 °C tot -60 °C of bij -25 °C tot -15 °C worden ontvangen. Bevroren vaccin kan na ontvangst bij -90 °C tot -60 °C of bij 2 °C tot 8 °C worden bewaard.

Wanneer het vaccin bevroren bij -90 °C tot -60 °C wordt bewaard, kan het worden ontdooid bij 2 °C tot 8 °C of bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C).

Ontdooide injectieflacon

Bewaring en transport gedurende 10 weken bij 2 °C tot 8 °C binnen de houdbaarheid van 6 maanden.

- Wanneer het product 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. Controleer of de houdbaarheidsdatum op de omdoos is bijgewerkt, zodat deze de gekoelde houdbaarheidsdatum weergeeft, en of de oorspronkelijke houdbaarheidsdatum is 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. 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 ontdoien en opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2,25 ml oplossing in een heldere injectieflacon voor meervoudige dosering (type I-glas) van 2 ml met een stop (synthetisch broombutylrubber) en een grijze plastic flip-offdop met aluminium verzegeling. Elke injectieflacon bevat 6 doses; zie rubriek 6.6.

Verpakkingsgrootten: 195 injectieflacons of 10 injectieflacons

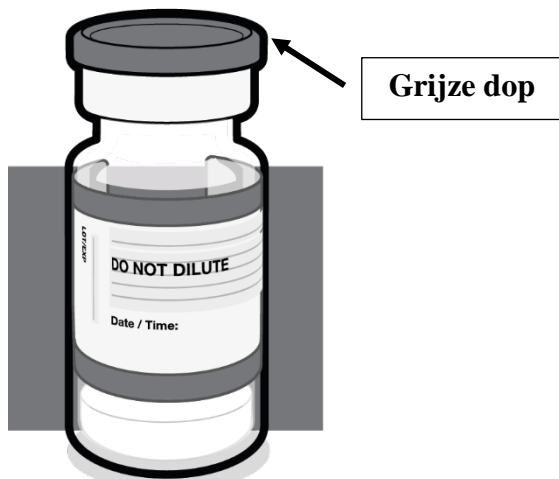
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor hanteren

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

VERIFICATIE VAN DE DOSIS

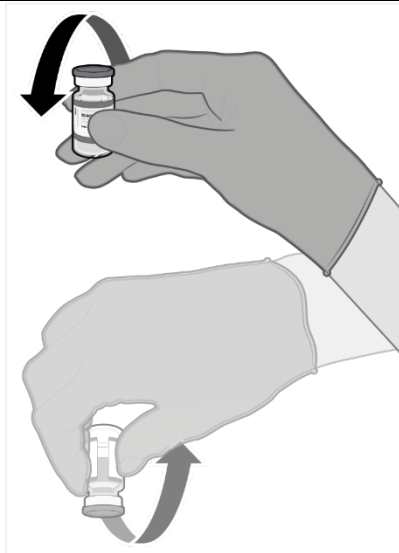


- Controleer of de injectieflacon een grijze plastic dop heeft. Als de injectieflacon een paarse plastic dop heeft, raadpleeg dan de Samenvatting van de productkenmerken voor Comirnaty 30 microgram/dosis concentraat voor dispersie voor injectie.

AFHANDELING VOORAFGAAND AAN GEBRUIK



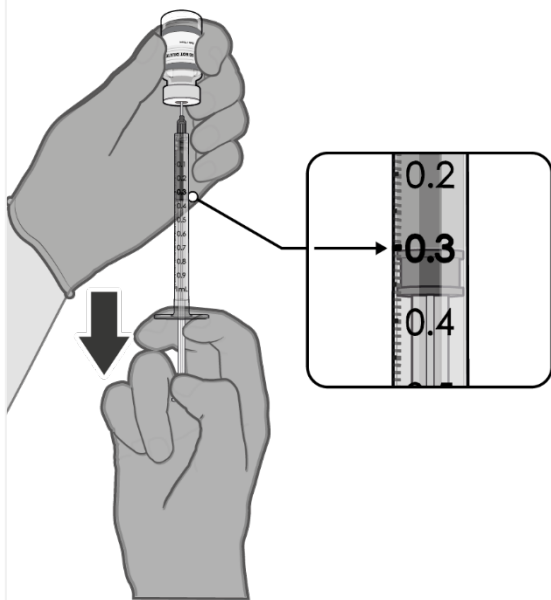
- Als de injectieflacon voor meervoudige dosering bevroren wordt bewaard, moet de inhoud vóór gebruik worden ontdooid. Breng bevroren injectieflacons over naar een omgeving van 2 °C tot 8 °C om te ontdooien; het kan 6 uur duren om een verpakking met 10 injectieflacons te ontdooien. Zorg ervoor dat de injectieflacons vóór gebruik volledig zijn ontdooid.
- 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 binnen de houdbaarheid van 6 maanden.
- 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.



Voorzichtig x 10

- Meng voorzichtig door de injectieflacons vóór gebruik 10 maal om te keren. Niet schudden.
- Vóór het mengen kan de ontdoode dispersie witte of gebroken witte, ondoorzichtige, amorfe deeltjes bevatten.
- Na het mengen moet het vaccin een witte tot gebroken witte 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



0,3 ml vaccin

- Reinig op aseptische wijze de stop van de injectieflacon met een antiseptisch doekje voor eenmalig gebruik.
- Trek 0,3 ml Comirnaty op. 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.
- Gooi ongebruikt vaccin 12 uur nadat de injectieflacon voor het eerst is aangeprikt, weg. Noteer de betreffende datum/het betreffende tijdstip op de injectieflacon.

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

EU/1/20/1528/003
EU/1/20/1528/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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