

**Riunione del comitato consultivo sui vaccini e sui prodotti biologici correlati
10 dicembre 2020**

Documento informativo della FDA

Vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19

**Sponsor:
Pfizer e BioNTech**

Sommario

Elenco delle tabelle	3
Lista delle figure	4
Glossario.....	5
1. Riepilogo esecutivo	6
2. Contesto	7
2.1. Pandemia di SARS-CoV-2	7
2.2. Richiesta EUA per il vaccino Pfizer e BioNTech COVID-19 BNT162b2	8
2.3. Requisiti degli Stati Uniti per supportare l'emissione di una EUA per un biologico Prodotto.....	8
2.4. Guida applicabile per l'industria	9
2.5. Informazioni sulla sicurezza e l'efficacia necessarie per sostenere un'UEA	9
2.6. Continuazione delle sperimentazioni cliniche in seguito all'emissione di una EUA per un COVID- 19 vaccino	10
2.7. Precedenti riunioni del VRBPAC per discutere i vaccini per prevenire COVID-19.....	10
3. Argomenti per la discussione sul VRBPAC	11
4. Vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2)	11
4.1. Composizione del vaccino, regime di dosaggio	11
4.2. Uso proposto nell'ambito dell'EUA	12
5. Revisione della FDA dei dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia	12
5.1. Panoramica degli studi clinici	12
5.2. Studio C4591001	12
5.2.1. Design	12
5.2.2. Valutazione della FDA della durata del follow-up di fase 2/3	17
5.2.3. Disposizione e inclusione dei soggetti nelle popolazioni di analisi	17
5.2.4. Dati demografici e altre caratteristiche di base	19
5.2.5. Efficacia del vaccino	24
5.2.6. Sicurezza	33
6. Piani dello sponsor per il follow-up in cieco controllato con placebo	44
7. Attività di Farmacovigilanza	44
8. Valutazione rischi / benefici nel contesto delle indicazioni proposte e dell'uso ai sensi EUA	46
8.1. Benefici noti	46
8.2. Vantaggi sconosciuti / lacune nei dati	46
8.3. Rischi noti	48
8.4. Rischi sconosciuti / dati mancanti	49

9. Riferimenti	49
10. Appendice A. Studio BNT162-01	51
11. Appendice B. Indice di comorbidità di Charlson	52
12. Appendice C. Guida per l'industria: autorizzazione all'uso di emergenza per Vaccini per prevenire COVID-19	53

Elenco delle tabelle

Tabella 1: Studi clinici presentati a sostegno delle determinazioni di efficacia e sicurezza del Vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19	12
Tabella 2. Popolazioni di efficacia, gruppi di trattamento randomizzati	18
Tabella 3. Disposizione di tutti i partecipanti randomizzati, popolazione di sicurezza di fase 2/3	19
Tabella 4. Caratteristiche demografiche, partecipanti con o senza evidenza di infezione precedente a 7 giorni dopo la dose 2, popolazione di efficacia valutabile (7 giorni)	20
Tabella 5. Dati demografici e altre caratteristiche di base, popolazione di sicurezza di fase 2/3	21
Tabella 6. Analisi finale dell'efficacia di BNT162b2 contro COVID-19 confermato da 7 giorni Dopo la dose 2 in partecipanti senza evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2 - Popolazione di efficacia valutabile	24
Tabella 7. Efficacia di BNT162b2 contro COVID-19 confermato da 7 giorni dopo la dose 2 in Partecipanti con e senza evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2, popolazione con efficacia valutabile	25
Tabella 8: Analisi dei sottogruppi del secondo endpoint primario: prima occorrenza di COVID-19 da 7 Giorni dopo la dose 2, per sottogruppo, partecipanti con e senza evidenza di infezione prima di 7 giorni dopo la dose 2, popolazione di efficacia valutabile (7 giorni)	26
Tabella 9. Caratteristiche demografiche, partecipanti con caso definito dal protocollo (senza Evidenza di infezione prima di 7 giorni dopo la dose 2)	28
Tabella 10. Efficacia del vaccino: prima comparsa di COVID-19 da 7 giorni dopo la dose 2, entro Stato di comorbidità, tra i partecipanti senza evidenza di infezione prima di 7 giorni dopo la dose 2, popolazione di efficacia valutabile (7 giorni)	29
Tabella 11. Prima comparsa grave di COVID-19 da 7 giorni dopo la dose 2 - Efficacia valutabile Popolazione.....	31
Tabella 12. Prima comparsa grave di COVID-19 dopo la Dose 1 - Dose 1 per tutta l'efficacia disponibile Popolazione.....	31
Tabella 13. Endpoint primario di efficacia - Popolazione con efficacia disponibile	32
Tabella 14. Panoramica sulla sicurezza dello studio C4591001 - Dai 16 anni in su	33
Tabella 15. Frequenza delle reazioni locali sollecitate entro 7 giorni dopo ogni vaccinazione, Sottogruppo di reattività della popolazione per la sicurezza di fase 2/3 *, dai 18 ai 55 anni di età ...	34
Tabella 16. Frequenza delle reazioni locali sollecitate entro 7 giorni dopo ogni vaccinazione, Sottogruppo di reattività della popolazione per la sicurezza di fase 2/3 *, > 55 anni e 35 anni	
Tabella 17. Frequenza degli eventi avversi sistemici richiesti entro 7 giorni dopo ciascuno Vaccinazione - Sottogruppo di reattività della popolazione di fase 2/3 per la sicurezza *, dai 18 ai 55 anni di età	35

Tabella 18. Frequenza degli eventi avversi sistemici richiesti entro 7 giorni dopo ciascuno
Vaccinazione - Sottogruppo di reattività della popolazione di fase 2/3 per la sicurezza *, > 55 anni e più
..... 37

Tabella 19. Frequenza di eventi avversi non richiesti con insorgenza in $\geq 1\%$ dei partecipanti in qualsiasi
Gruppo di trattamento dalla dose 1 a 1 mese dopo la dose 2, popolazione di sicurezza di fase 2/3 *, dai 16 anni in su
..... 39

Tabella 20. Frequenza di eventi avversi non richiesti con insorgenza in $\geq 1\%$ dei partecipanti in qualsiasi
Gruppo di trattamento dalla dose 1 a 1 mese dopo la dose 2, popolazione di sicurezza di fase 2/3 *, 16 e 17 anni di età
..... 39

Tabella 21. Frequenza di eventi avversi non richiesti con insorgenza in $\geq 1\%$ dei partecipanti in qualsiasi
Gruppo di trattamento dalla dose 1 a 1 mese dopo la dose 2, popolazione di sicurezza di fase 2/3 *, dai 65 anni in su
..... 40

Lista delle figure

Figura 1. Piano di monitoraggio della sicurezza, studio C4591001 15

Figura 2. Curve di incidenza cumulativa per la prima occorrenza di COVID-19 dopo la dose 1, dose 1
Popolazione con efficacia disponibile a tutti 30

Glossario

AE	evento avverso
Aids	sindrome da immunodeficienza acquisita
Sindrome da distress respiratorio acuto	Sindrome da distress respiratorio acuto
BNT162b2	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine
CBRN	centri chimici, biologici, radiologici o nucleari per il controllo della prevenzione delle malattie
Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie	Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie
CMC	
EUA	Autorizzazione all'uso di emergenza
FDA	Food and Drug Administration
hACE2	enzima di conversione dell'angiotensina umana 2
HHS	Salute e servizi umani
HIV	virus dell'immunodeficienza umana
SONO	intramuscolare
LNP	nanoparticelle lipidiche
MERS-CoV	Sindrome respiratoria mediorientale RNA
modRNA	messaggero modificato dai nucleosidi
NAAT	test basato sull'amplificazione degli acidi nucleici Piano
PVP	di farmacovigilanza
RBD	dominio di legame del recettore
RT-PCR	evento avverso grave reazione a catena della polimerasi
SAE	trascrizione inversa
SARS-CoV-2	sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 efficacia del
VE	vaccino
VRBPAC	Comitato consultivo sui vaccini e sui prodotti biologici correlati

1. Riepilogo esecutivo

Il 20 novembre 2020, Pfizer e BioNTech (lo sponsor) hanno presentato una richiesta di autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) alla FDA per un vaccino COVID-19 sperimentale (BNT162b2) destinato a prevenire COVID-19 causato dalla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Il vaccino è basato sull'antigene della glicoproteina spike SARS-CoV-2 (S) codificato dall'RNA e formulato in nanoparticelle lipidiche (LNP). L'uso proposto nell'ambito di un EUA è "per l'immunizzazione attiva per la prevenzione del COVID-19 causato da SARS-CoV-2 in individui di età pari o superiore a 16 anni". Il regime di dosaggio proposto è di 2 dosi, 30 µg ciascuna, somministrate a 21 giorni di distanza.

La richiesta EUA include dati di sicurezza ed efficacia da uno studio in corso di fase 3 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo di BNT162b2 su circa 44.000 partecipanti. L'endpoint primario di efficacia è l'incidenza di COVID-19 tra i partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 prima o durante il regime di vaccinazione a 2 dosi. In un'analisi di metà novembre su 36.621 partecipanti randomizzati 1: 1 al vaccino o al placebo che sono stati inclusi nella popolazione dell'analisi di efficacia per protocollo di partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 prima di 7 giorni dopo il completamento del regime di vaccinazione, l'efficacia nel prevenire il verificarsi di COVID-19 confermato almeno 7 giorni dopo la seconda dose di vaccino è stata del 95,0%, con 8 casi di COVID-19 nel gruppo vaccino e 162 casi COVID-19 nel gruppo placebo. Le analisi dei sottogruppi dell'endpoint primario di efficacia hanno mostrato stime dei punti di efficacia simili per gruppi di età, sesso, gruppi razziali ed etnici e partecipanti con comorbidità mediche associate ad alto rischio di COVID-19 grave. Analisi secondarie di efficacia hanno suggerito il beneficio del vaccino nella prevenzione di COVID-19 grave, nella prevenzione di COVID-19 dopo la prima dose e nella prevenzione di COVID-19 in soggetti con precedente infezione da SARS-CoV-2, sebbene i dati disponibili per questi risultati non lo fossero. consentire conclusioni definitive.

I dati di sicurezza di circa 38.000 partecipanti di età ≥ 16 anni randomizzati 1: 1 al vaccino o al placebo con una mediana di 2 mesi di follow-up dopo la seconda dose suggeriscono un profilo di sicurezza favorevole, senza specifici problemi di sicurezza identificati che precluderebbero l'emissione di un EUA. I dati di sicurezza disponibili di tutti i partecipanti arruolati fino al cut-off dei dati del 14 novembre 2020 (N = 43.252, che include l'arruolamento tardivo di ulteriori partecipanti adolescenti e adulti), erano coerenti con il profilo di sicurezza per i circa 38.000 partecipanti con follow-up mediano di 2 mesi e inoltre non ha sollevato problemi di sicurezza specifici. Le reazioni avverse sollecitate più comuni sono state reazioni al sito di iniezione (84,1%), affaticamento (62,9%), mal di testa (55,1%), dolore muscolare (38,3%), brividi (31,9%), dolore articolare (23,6%), febbre (14,2 %); ≥ 55 anni (\leq

2,8%) rispetto ai partecipanti più giovani ($\leq 4,6\%$). La frequenza di eventi avversi gravi è stata bassa ($<0,5\%$), senza squilibri significativi tra i bracci dello studio. Tra gli eventi avversi non gravi non richiesti, vi era uno squilibrio numerico di quattro casi di paralisi di Bell nel gruppo vaccino rispetto a nessun caso nel gruppo placebo, sebbene i quattro casi nel gruppo vaccino non rappresentassero una frequenza superiore a quella prevista nel gruppo vaccino popolazione generale. Altrimenti, non c'erano modelli o squilibri numerici notevoli tra i gruppi di trattamento per categorie specifiche di eventi avversi non gravi (inclusi altri eventi neurologici, neuroinfiammatori e trombotici) che suggerissero una relazione causale con il vaccino BNT162b2. Ad eccezione di una reattogenicità più frequente, generalmente da lieve a moderata nei partecipanti di età <55 anni,

Questa riunione del Comitato consultivo sui vaccini e sui prodotti biologici correlati (VRBPAC) è stata convocata per discutere e fornire raccomandazioni sul fatto che:

- sulla base della totalità delle prove scientifiche disponibili, è ragionevole ritenere che il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 possa essere efficace nella prevenzione del COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 16 anni, e
- i noti e potenziali benefici del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 superano i suoi rischi noti e potenziali per l'uso in individui di età pari o superiore a 16 anni.

Il comitato discuterà anche quali studi aggiuntivi dovrebbero essere condotti dal produttore del vaccino dopo l'emissione dell'EUA per raccogliere ulteriori dati sulla sicurezza e l'efficacia di questo vaccino.

2. Sfondo

2.1. Pandemia di SARS-CoV-2

La pandemia di SARS-CoV-2 rappresenta una sfida straordinaria per la salute globale e, al 30 novembre 2020, ha causato oltre 60 milioni di casi di COVID-19 e ha causato la morte di 1,5 milioni di persone in tutto il mondo. Negli Stati Uniti, oltre 13 milioni di casi sono stati segnalati ai Centers for Disease Control and Prevention (CDC), con oltre 260.000 decessi. I casi confermati e la mortalità continuano ad aumentare a livello globale. Il 31 gennaio 2020, il Segretario della sanità e dei servizi umani (HHS) degli Stati Uniti ha dichiarato un'emergenza di sanità pubblica relativa a COVID-19 e ha mobilitato le Divisioni operative di HHS. A seguito della dichiarazione dell'Organizzazione mondiale della sanità sulla nuova pandemia di coronavirus l'11 marzo 2020, il 13 marzo 2020 il presidente degli Stati Uniti ha dichiarato un'emergenza nazionale in risposta al COVID-19.

SARS-CoV-2 è un nuovo coronavirus zoonotico emerso alla fine del 2019 in pazienti con polmonite di causa sconosciuta. ¹ Il virus è stato chiamato SARS-CoV-2 a causa della sua somiglianza con il coronavirus responsabile della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV, un betacoronavirus della linea B). ² SARS-CoV-2 è un virus a RNA a filamento singolo avvolto, con senso positivo, che condivide più del 70% della sua sequenza con SARS-CoV e circa il 50% con il coronavirus responsabile della sindrome respiratoria mediorientale (MERS-CoV). ³ La SARS-CoV-2 spike glycoprotein (S), che è un obiettivo principale per l'anticorpo neutralizzante, si lega al suo recettore dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina umana (hACE2) per avviare l'infezione. ⁴ SARS-CoV-2 è la causa di COVID-19, una malattia infettiva con manifestazioni respiratorie e sistemiche. I sintomi della malattia variano, con molte persone che presentano una malattia lieve o asintomatica e alcune progrediscono in una grave malattia del tratto respiratorio inclusa la polmonite e la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), che porta a insufficienza multiorgano e morte.

Nel tentativo di prevenire la diffusione della malattia e di controllare la pandemia, sono in fase di sviluppo numerosi vaccini candidati COVID-19. Questi vaccini si basano su diverse piattaforme, comprese le tecnologie di mRNA e DNA e includono vaccini virali a vettori, subunità, inattivati e vivi attenuati. La maggior parte dei vaccini candidati COVID-19 esprime la proteina spike o parti della proteina spike, cioè il dominio di legame del recettore (RBD), come determinante immunogenico.

2.2. Richiesta EUA per il vaccino Pfizer e BioNTech COVID-19 BNT162b2

Pfizer, in collaborazione con BioNTech Manufacturing GmbH, sta sviluppando un vaccino per prevenire COVID-19 che si basa sull'antigene della glicoproteina (S) spike SARS-CoV-2 codificato dall'RNA e formulato in nanoparticelle lipidiche (LNP). Il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 (noto anche come BNT162b2) viene somministrato per via intramuscolare come una serie di 2 dosi distanziate di 21 giorni l'una dall'altra alla dose di 30 µg ciascuno. Il vaccino viene fornito in un flaconcino multidose (5 dosi) contenente

una sospensione congelata (-80 °C a -60 °C) di BNT162b2 che deve essere scongelato e diluito con 1,8 mL di cloruro di sodio sterile allo 0,9%, tenendo conto di cinque dosi da 0,3 mL. Il vaccino è privo di conservanti.

È attualmente in corso uno studio di fase 3 randomizzato e controllato con placebo che utilizza BNT162b2 in circa 44.000 partecipanti per valutare la sicurezza e l'efficacia del vaccino. L'efficacia del vaccino per l'endpoint primario contro COVID-19 confermato che si verificava almeno 7 giorni dopo la seconda dose era del 95,0% con 8 casi di COVID-19 nel gruppo vaccino rispetto ai 162 casi COVID-19 nel gruppo placebo. I dati di circa 38.000 partecipanti randomizzati 1: 1 con una mediana di 2 mesi di follow-up dopo la seconda dose di vaccino hanno mostrato un profilo di sicurezza favorevole alla dose di 30 µg nei partecipanti di età pari o superiore a 16 anni. Il 20 novembre 2020, Pfizer e BioNTech hanno presentato una richiesta EUA alla FDA per il suo vaccino COVID-19 sperimentale (BNT162b2) destinato a prevenire il COVID-19 causato da SARS-CoV-2.

2.3. Requisiti degli Stati Uniti per supportare l'emissione di un EUA per un prodotto biologico

Sulla base della dichiarazione del Segretario dell'HHS secondo cui la pandemia COVID-19 costituisce un'emergenza di salute pubblica con un potenziale significativo di incidere sulla sicurezza nazionale o sulla salute e sicurezza dei cittadini degli Stati Uniti che vivono all'estero, la FDA può emettere un EUA dopo aver determinato che sono soddisfatti i requisiti (sezione 564 del FD&C Act (21 USC 360bbb-3)).⁵

- L'agente chimico, biologico, radiologico o nucleare (CBRN) a cui si fa riferimento nella dichiarazione EUA del 27 marzo 2020 del Segretario dell'HHS (SARS-CoV-2) può causare una malattia o condizione grave o pericolosa per la vita.
- Sulla base della totalità delle prove scientifiche disponibili, inclusi i dati provenienti da studi adeguati e ben controllati, se disponibili, è ragionevole ritenere che il prodotto possa essere efficace per prevenire, diagnosticare o trattare malattie o condizioni così gravi o potenzialmente letali che può essere causato da SARS-CoV-2 o per mitigare una malattia o condizione grave o pericolosa per la vita causata da un prodotto regolamentato dalla FDA utilizzato per diagnosticare, trattare o prevenire una malattia o condizione causata da SARS-CoV-2.
- I benefici noti e potenziali del prodotto, quando utilizzato per diagnosticare, prevenire o trattare la malattia o la condizione identificata grave o pericolosa per la vita, superano i rischi noti e potenziali del prodotto.
- Non esiste un'alternativa adeguata, approvata e disponibile al prodotto per la diagnosi, la prevenzione o il trattamento della malattia o della condizione.

Se questi criteri vengono soddisfatti, ai sensi di una EUA, la FDA può consentire l'uso di prodotti medici non approvati (o usi non approvati di prodotti medici approvati) in caso di emergenza per diagnosticare, trattare o prevenire malattie o condizioni gravi o pericolose per la vita causate da agenti pericolosi. La FDA ha fornito consulenza normativa ai produttori di vaccini COVID-19 in merito ai dati necessari per determinare che i benefici di un vaccino superano i suoi rischi. Ciò include la dimostrazione che le informazioni sulla produzione garantiscono la qualità e la coerenza del prodotto insieme ai dati di almeno uno studio clinico di fase 3 che dimostrano la sicurezza e l'efficacia di un vaccino in modo chiaro e convincente.

Nel caso in cui venga emessa una EUA per questo prodotto, sarebbe comunque considerata non approvata e sarebbe sotto ulteriori indagini (nell'ambito di un'applicazione sperimentale per nuovi farmaci) fino a quando non sarà autorizzata in base a una domanda di licenza biologica (BLA). La licenza di un vaccino COVID-19 sarà basata sulla revisione di ulteriori dati di produzione, efficacia e sicurezza, fornendo una maggiore garanzia della comparabilità del prodotto concesso in licenza con il prodotto testato negli studi clinici, una maggiore garanzia di sicurezza basata su un numero maggiore di destinatari del vaccino che sono stati seguiti per un periodo di tempo più lungo e ulteriori informazioni sull'efficacia che affrontano, tra le altre domande, il potenziale declino della protezione nel tempo.

2.4. Guida applicabile per l'industria

Le considerazioni sui rischi e sui benefici sono uniche per i vaccini COVID-19, dato che può essere richiesta una EUA per consentire la distribuzione rapida e diffusa di un vaccino per la somministrazione a milioni di individui, comprese le persone sane. FDA ha pubblicato nell'ottobre 2020 una guida per l'industria dal titolo "[Autorizzazione all'uso di emergenza per vaccini per prevenire COVID-19](#)" (Appendice C, pagina [53](#)) che descrive le attuali raccomandazioni della FDA in merito ai dati e alle informazioni di produzione, non clinici e clinici necessari ai sensi della sezione 564 della legge FD&C per supportare l'emissione di una EUA per un vaccino sperimentale per prevenire COVID-19, inclusa una discussione sul pensiero corrente della FDA riguardo alle circostanze in cui sarebbe appropriato un EUA per un vaccino COVID-19.

2.5. Informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia necessarie per supportare un'EUA

Dati sull'efficacia

L'emissione di una EUA richiede la determinazione che i benefici noti e potenziali del vaccino superano i rischi noti e potenziali. Affinché un vaccino preventivo COVID-19 possa essere potenzialmente somministrato a milioni di individui, compresi individui sani, i dati adeguati per informare una valutazione dei benefici e dei rischi del vaccino e supportare l'emissione di un EUA includerebbero il rispetto dei criteri di successo prespecificati per l'efficacia primaria dello studio endpoint, come descritto nella guida per l'industria dal titolo "[Sviluppo e licenza di vaccini per prevenire COVID-19](#)" (Cioè, una stima puntuale per uno studio di efficacia controllato con placebo di almeno il 50%, con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza opportunamente aggiustato per alfa intorno alla stima del punto dell'endpoint primario di efficacia > 30%).⁶

Dati di sicurezza

Una richiesta EUA per un vaccino COVID-19 dovrebbe includere tutti i dati di sicurezza accumulati da studi condotti con il vaccino, con dati di fase 1 e 2 incentrati su eventi avversi gravi, eventi avversi di particolare interesse e casi di COVID-19 grave tra gli studi partecipanti. I dati di sicurezza di Fase 3 dovrebbero includere la caratterizzazione della reattogenicità (reazioni avverse comuni e attese subito dopo la vaccinazione) in un numero sufficiente di partecipanti provenienti da gruppi di età pertinenti e dovrebbero includere un'elevata percentuale di partecipanti arruolati (in numero di ben oltre 3.000) seguiti per eventi avversi gravi e eventi avversi di particolare interesse per almeno un mese dopo il completamento del regime vaccinale completo.

Follow-up di fase 3

I dati degli studi di fase 3 devono includere una durata mediana di follow-up di almeno 2 mesi dopo il completamento del regime vaccinale completo per aiutare a fornire informazioni adeguate per valutare il profilo rischio-beneficio di un vaccino. Dal punto di vista della sicurezza, un follow-up mediano di 2 mesi dopo il completamento del regime vaccinale completo consentirà l'identificazione di potenziali eventi avversi che non erano evidenti nel periodo immediatamente successivo alla vaccinazione. Gli eventi avversi ritenuti plausibilmente legati alla vaccinazione iniziano generalmente entro 6 settimane dalla ricezione del vaccino.⁷ Pertanto, un periodo di follow-up di 2 mesi può consentire l'identificazione di potenziali eventi avversi immuno-mediati che hanno avuto inizio entro 6 settimane dalla vaccinazione. Dal punto di vista dell'efficacia del vaccino, è importante valutare se la protezione mediata da risposte precoci non abbia iniziato a diminuire. Un follow-up mediano di 2 mesi è il periodo di follow-up più breve per ottenere una certa sicurezza che qualsiasi protezione contro COVID-19 sarà probabilmente più che di breve durata. La richiesta EUA dovrebbe includere un piano per il follow-up attivo per la sicurezza (inclusi decessi, ricoveri e altri eventi avversi gravi o clinicamente significativi) tra le persone a cui è stato somministrato il vaccino nell'ambito di un'UEA al fine di informare le determinazioni del rapporto rischio-beneficio in corso per supportare la continuazione dell'EUA.

2.6. Continuazione delle sperimentazioni cliniche in seguito all'emissione di un EUA per un vaccino COVID-19

La FDA non considera la disponibilità di un vaccino COVID-19 ai sensi dell'EUA, di per sé, come motivo per interrompere immediatamente il follow-up in cieco in uno studio clinico in corso o motivi per offrire il vaccino a tutti i destinatari del placebo. Per ridurre al minimo il rischio che l'uso di un vaccino non approvato dall'EUA interferisca con la valutazione a lungo termine della sicurezza e dell'efficacia negli studi in corso, è fondamentale continuare a raccogliere dati sul vaccino anche dopo che è stato reso disponibile dall'UEA. Una richiesta EUA dovrebbe quindi includere strategie che saranno implementate per garantire che gli studi clinici in corso del vaccino siano in grado di valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine (inclusa la valutazione per una maggiore malattia respiratoria associata al vaccino e una diminuzione dell'efficacia al diminuire dell'immunità nel tempo) in un numero sufficiente di partecipanti per supportare la licenza del vaccino.

La FDA è consapevole del fatto che alcuni sviluppatori di vaccini COVID-19 potrebbero desiderare di aprire immediatamente i loro studi al momento dell'emissione di un EUA al fine di fornire rapidamente il vaccino ai partecipanti allo studio che hanno ricevuto placebo. Alcuni sviluppatori hanno proposto di mantenere l'accecamento in un design crossover che fornisce il vaccino ai precedenti destinatari del placebo e il placebo ai precedenti destinatari del vaccino. Tali strategie avrebbero un impatto sulla raccolta di dati sulla sicurezza controllati con placebo a lungo termine e sulla valutazione della durata dell'efficacia del vaccino. Le questioni etiche e scientifiche associate all'offerta di vaccinazioni ai destinatari del placebo sono state discusse in recenti dichiarazioni e articoli.⁸⁻¹⁰

2.7. Precedenti riunioni del VRBPAC per discutere i vaccini per prevenire COVID-19

Sopra [22 ottobre 2020](#), il VRBPAC si è riunito in una sessione aperta, per discutere, in generale, lo sviluppo, l'autorizzazione e / o la licenza di vaccini per prevenire il COVID-19. Nessuna applicazione specifica è stata discussa in questa riunione. Gli argomenti discussi durante la riunione includevano:

- L'approccio della FDA alla sicurezza e all'efficacia e ai dati di chimica, produzione e controllo (CMC) come delineato nei rispettivi documenti guida

- Considerazioni per la continuazione degli studi clinici di fase 3 in cieco se è stata emessa una EUA per un vaccino COVID-19 sperimentale
- Studi a seguito di autorizzazione e / o rilascio di EUA per vaccini COVID-19 a:
 - o Valutare ulteriormente la sicurezza, l'efficacia e i marker immunitari di protezione
 - o Valutare la sicurezza e l'efficacia in popolazioni specifiche.

3. Argomenti per la discussione VRBPAC

Il comitato consultivo sui vaccini e sui prodotti biologici correlati si riunirà a dicembre 10, 2020, per discutere e fornire raccomandazioni sul fatto che:

- sulla base della totalità delle prove scientifiche disponibili, è ragionevole ritenere che il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 possa essere efficace nella prevenzione del COVID-19 in soggetti di età pari o superiore a 16 anni, e
- i noti e potenziali benefici del vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 superano i suoi rischi noti e potenziali per l'uso in individui di età pari o superiore a 16 anni.

Il comitato discuterà anche quali studi aggiuntivi dovrebbero essere condotti dal produttore del vaccino dopo l'emissione dell'EUA per raccogliere ulteriori dati sulla sicurezza e l'efficacia di questo vaccino.

4. Vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2)

4.1. Composizione del vaccino, regime di dosaggio

Il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 è una sospensione congelata per iniezione intramuscolare da bianca a biancastra, sterile, priva di conservanti. Il vaccino contiene un RNA messaggero modificato con nucleosidi (modRNA) che codifica per la glicoproteina virale (S) di SARS-CoV-2. Il vaccino include anche i seguenti ingredienti: lipidi ((4-idrossibutil) azandiil) bis (esano-6,1-diil) bis (2- esildecanoato), 2 - [(polietilenglicole) -2000] -N, N-ditetradecilacetamide , 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina e colesterolo), cloruro di potassio, fosfato di potassio monobasico, cloruro di sodio, fosfato di sodio dibasico diidrato e saccarosio.

Il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 viene fornito come congelato [tra -80 ° Da C a -60 ° C (- 112 ° F a -76 ° F)] flaconcino multidose (5 dosi). Il vaccino deve essere scongelato e diluito nella sua fiala originale con 1,8 mL di soluzione iniettabile sterile di cloruro di sodio allo 0,9%, USP prima della somministrazione. Dopo la diluizione, la fiala contiene 5 dosi da 0,3 mL per dose. Dopo la diluizione, le fiale a dose multipla devono essere conservate a una temperatura compresa tra 2 ° C e 25 ° C (35 ° F e 77 ° F) e utilizzate entro 6 ore dal momento della diluizione.

Il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19, BNT162b2 (30 µg), viene somministrato per via intramuscolare (IM) come una serie di due dosi da 30 µg (0,3 ml ciascuna) a 21 giorni di distanza.

La FDA ha riesaminato i dati CMC presentati fino ad oggi per questo vaccino e ha stabilito che le informazioni CMC sono coerenti con le raccomandazioni stabilite nella Guida della FDA sull'autorizzazione all'uso di emergenza per i vaccini per prevenire COVID-19. In quanto tale, la FDA ha stabilito che lo Sponsor ha fornito informazioni adeguate per garantire la qualità e la coerenza del vaccino per l'autorizzazione del prodotto ai sensi di una EUA.

4.2. Uso proposto nell'ambito dell'EUA

L'indicazione e l'uso proposti del vaccino nell'ambito di una EUA è "per l'immunizzazione attiva per la prevenzione del COVID-19 causato da SARS-CoV-2 in individui di età pari o superiore a 16 anni".

5. Revisione della FDA dei dati sulla sicurezza clinica e sull'efficacia

5.1. Panoramica degli studi clinici

I dati di due studi clinici in corso sono stati inclusi nella richiesta EUA, che sono riassunti in [tavolo 1](#) sotto. Lo studio C4591001 è uno studio multicentrico e multinazionale di Fase 1, 2, 3, randomizzato, in cieco, controllato con placebo, sulla sicurezza, sull'immunogenicità e sull'efficacia che è al centro della revisione EUA. Lo studio BNT162-01 è uno studio di fase 1 che ha esplorato vari candidati vaccini e livelli di dose e non sarà discusso in dettaglio. Un breve riassunto del disegno dello studio BNT162-01 e dei risultati fino ad oggi si trova nell'Appendice A, pagina [51](#).

Tabella 1: Studi clinici presentati a sostegno delle determinazioni di efficacia e sicurezza del Pfizer-BioNTech Vaccino contro il covid-19

Numero di studio / Nazione	Descrizione	BNT162b2 (30 µg) * Placebo		Studia Stato
		partecipanti (N)	partecipanti (N)	
C4591001 USA, Argentina, Brasile, Germania, Sud Africa, Turchia	Fase 1,2,3 randomizzata, controllato con placebo, osservatore cieco; valutare la sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino COVID-19 di fase 2/3: 21823	Fase 1:24	Fase 1: 6 Fase 2/3: 21828 in corso	
BNT162-01 Germania	Fase 1/2 randomizzata, in aperto; per valutare sicurezza e immunogenicità, incremento della dose	12	0	In corso

N = numero totale di partecipanti randomizzati al 14 novembre 2020. Placebo: soluzione salina.

* Gli studi di fase 1 includevano partecipanti aggiuntivi vaccinati con altri livelli di dose e altri candidati vaccini con mRNA. Gli studi C4591001 e BNT162-01 sono iniziati nell'aprile 2020 (primo partecipante, prima visita).

5.2. Studio C4591001

5.2.1. Design

Lo studio C4591001 è uno studio di fase 1/2/3 in corso, randomizzato, controllato con placebo, condotto negli Stati Uniti, Argentina, Brasile, Germania, Sud Africa e Turchia. Inizialmente lo studio era stato progettato come studio di fase 1/2 su adulti sani negli Stati Uniti per il candidato vaccino e la selezione del dosaggio, l'immunogenicità e l'efficacia preliminare, ma il protocollo è stato rivisto per espandere il disegno dello studio per l'inclusione di una porzione di fase 2/3 a valutare l'efficacia dell'endpoint clinico della malattia in individui di età pari o superiore a 12 anni negli Stati Uniti e in altri siti al di fuori degli Stati Uniti.

Nella fase 1, due gruppi di età sono stati valutati in coorti separate, partecipanti più giovani di età compresa tra 18 e 55 anni (N = 45) e partecipanti più anziani di età compresa tra 65 e 85 anni (N = 45). La popolazione dello studio includeva uomini e donne sani ed escludeva i partecipanti ad alto rischio di infezione da SARS-CoV-2 o con evidenza sierologica di infezione da SARS-CoV-2 precedente o attuale. Sono stati valutati due diversi candidati vaccini e i partecipanti più giovani hanno ricevuto livelli di dose crescenti con progressione ai livelli di dose successivi e valutazione dei livelli di dose crescenti nel gruppo di età più avanzata (da 65 a 85 anni), sulla base delle raccomandazioni di un comitato di revisione interno che ha esaminato la sicurezza e dati di immunogenicità. Per ogni candidato vaccino e dose

livello, i partecipanti sono stati randomizzati 4: 1, in modo tale che 12 partecipanti hanno ricevuto il candidato vaccino e 3 partecipanti hanno ricevuto placebo. Revisione della sicurezza e dell'immunogenicità dalla fase 1, in combinazione con i dati dello studio BNT162-01 (vedere la sezione [10](#)), ha sostenuto il candidato vaccino finale e il livello di dose (BNT162b2 a 30 µg, a distanza di 21 giorni) per passare alla fase 2/3.

Nella fase 2/3, i partecipanti sono stati arruolati con stratificazione per età (adulti più giovani: dai 18 ai 55 anni di età; adulti più anziani: oltre i 55 anni di età) e un obiettivo del 40% di iscrizione nel gruppo di età adulta. Gli adolescenti sono stati aggiunti al protocollo, sulla base della revisione dei dati di sicurezza negli adulti più giovani arruolati nello studio in corso, quindi le fasce di età sono state riviste come segue: da 12 a 15 anni di età, da 16 a 54 anni di età e 55 anni di età e più vecchi. La popolazione dello studio per la fase 2/3 include partecipanti a più alto rischio di acquisire COVID-19 e ad alto rischio di grave malattia da COVID-19, come partecipanti che lavorano nel campo sanitario, partecipanti con malattia autoimmune e partecipanti con malattia cronica ma stabile condizioni come ipertensione, asma, diabete e infezione da HIV, epatite B o epatite C. I partecipanti sono stati randomizzati 1: 1 a ricevere 2 dosi di BNT162b2 o placebo, a 21 giorni di distanza. La parte di fase 2 dello studio ha valutato la reattogenicità e l'immunogenicità per 360 partecipanti arruolati nella fase iniziale e questi partecipanti contribuiscono anche ai dati generali di efficacia e sicurezza nella parte di fase 3. La parte in corso della fase 3 dello studio sta valutando la sicurezza e l'efficacia di BNT162b2 per la prevenzione della malattia COVID-19 che si manifesta almeno 7 giorni dopo la seconda dose di vaccino. L'efficacia viene valutata durante il follow-up di un partecipante allo studio attraverso la sorveglianza per potenziali casi di COVID-19. Se, in qualsiasi momento, un partecipante sviluppa una malattia respiratoria acuta, si verifica una visita di malattia. Le valutazioni per le visite di malattia includono un tampone nasale (midturbinato), che viene testato in un laboratorio centrale utilizzando un test di reazione a catena della polimerasi a trascrizione inversa (RT-PCR) (ad esempio, Cepheid; FDA autorizzato dall'EUA), o un altro test basato sull'amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) sufficientemente convalidato, per rilevare la SARS-CoV-2. Il risultato NAAT del laboratorio centrale viene utilizzato per la definizione del caso, a meno che non sia possibile testare il campione presso il laboratorio centrale. In tal caso, sono accettabili i seguenti risultati NAAT: Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 Test cobas SARS-CoV-2 RT-PCR real-time (EUA200009 / A001) Abbott Molecular / RealTime SARS-CoV-2 assay (EUA200023 / A001). Il risultato NAAT del laboratorio centrale viene utilizzato per la definizione del caso, a meno che non sia possibile testare il campione presso il laboratorio centrale. In tal caso, sono accettabili i seguenti risultati NAAT: Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 Test cobas SARS-CoV-2 RT-PCR real-time (EUA200009 / A001) Abbott Molecular / RealTime SARS-CoV-2 assay (EUA200023 / A001). Il risultato NAAT del laboratorio centrale viene utilizzato per la definizione del caso, a meno che non sia possibile testare il campione presso il laboratorio centrale. In tal caso, sono accettabili i seguenti risultati NAAT: Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 Test cobas SARS-CoV-2 RT-PCR real-time (EUA200009 / A001) Abbott Molecular / RealTime SARS-CoV-2 assay (EUA200023 / A001).

Il disegno dello studio include analisi ad interim pianificate del primo endpoint primario di efficacia a un numero prestabilito di casi COVID-19 (almeno 62, 92 e 120 casi) e tutti gli endpoint primari e secondari di efficacia sono stati analizzati nell'analisi finale di efficacia dopo sono stati accumulati almeno 164 casi COVID-19 (vedere la sezione Analisi statistica, di seguito). I partecipanti dovrebbero partecipare per un massimo di circa 26 mesi.

Endpoint primari di efficacia

Lo studio C4591001 ha due endpoint primari:

Primo endpoint primario: Incidenza di COVID-19 per 1000 anni-persona di follow-up nei partecipanti

senza evidenza sierologica o virologica di una pregressa infezione da SARS-CoV-2 prima e durante il regime di vaccinazione
- casi confermati ≥ 7 giorni dopo la dose 2

Secondo endpoint primario: Incidenza di COVID-19 per 1000 anni-persona di follow-up in

partecipanti con e senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 prima e durante il regime di vaccinazione
- casi confermati ≥ 7 giorni dopo la dose 2

Endpoint secondari di efficacia

Lo studio C4591001 ha endpoint secondari basati su diversi approcci ai criteri di valutazione del caso COVID-19 come segue:

COVID-19 confermato almeno 14 giorni dopo la dose 2: Incidenza di COVID-19 per 1000 persone
anni di follow-up nei partecipanti (1) senza o (2) con e senza evidenza sierologica o virologica di pregressa
infezione da SARS-CoV-2 prima e durante il regime di vaccinazione - casi confermati ≥ 14 giorni dopo la dose 2

Grave COVID-19: incidenza per 1000 anni-persona di follow-up nei partecipanti
(1) senza o (2) con e senza evidenza di infezione pregressa da SARS-CoV-2 prima e durante il regime di vaccinazione
- casi confermati (1) ≥ 7 giorni dopo la dose 2 o (2) ≥ 14 giorni dopo la dose 2

COVID-19 definito da CDC: incidenza per 1000 anni-persona di follow-up nei partecipanti (1)
senza oppure (2) con e senza evidenza di una pregressa infezione da SARS-CoV-2 prima e durante il regime vaccinale -
casi confermati (1) ≥ 7 giorni dopo la dose 2 o (2) ≥ 14 giorni dopo la dose 2.

Per l'endpoint primario di efficacia, la definizione di caso per un caso COVID-19 confermato era la presenza di almeno uno dei seguenti sintomi e un NAAT SARS-CoV-2 positivo entro 4 giorni dal periodo sintomatico:

- Febbre;
- Tosse nuova o aumentata;
- Mancanza di respiro nuova o aumentata; Brividi;
-
- Dolore muscolare nuovo o aumentato; Nuova
- perdita del gusto o dell'olfatto; Gola infiammata;
-
- Diarrea;
- Vomito.

Per un endpoint secondario di efficacia, una seconda definizione, che può essere aggiornata man mano che si apprende di più su COVID-19, includeva i seguenti sintomi aggiuntivi definiti da CDC (elencati a <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>):

- Fatica;
- Mal di testa;
- Congestione nasale o naso che cola; Nausea.
-

Per un altro endpoint secondario, la definizione di caso per un caso COVID-19 grave era un caso COVID-19 confermato con almeno uno dei seguenti:

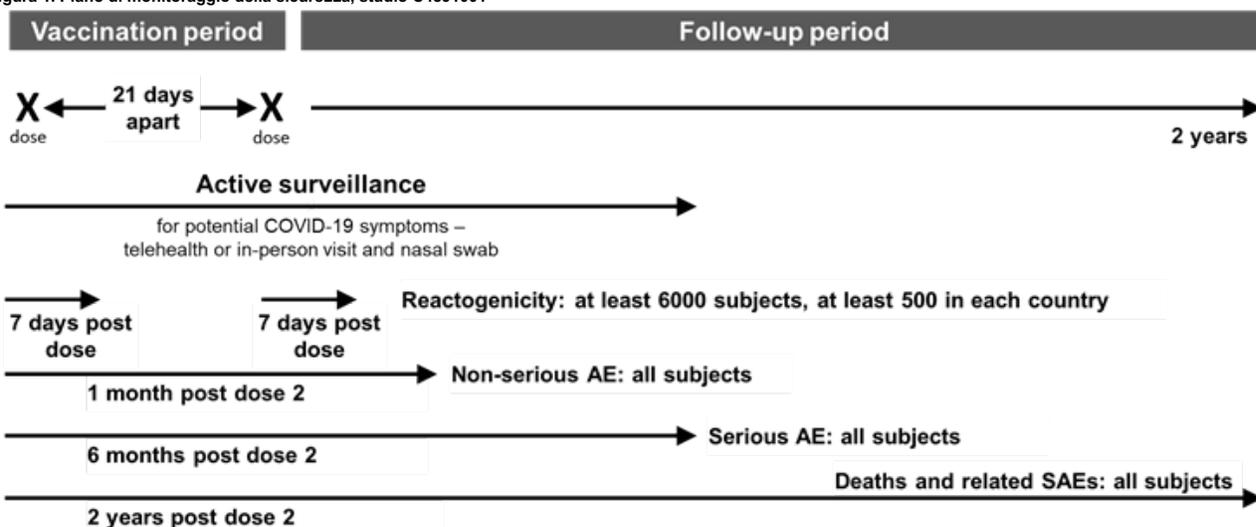
- Segni clinici a riposo indicativi di una grave malattia sistemica (RR ≥ 30 respiri al minuto, HR ≥ 125 battiti al minuto, SpO2 $\leq 93\%$ nell'aria ambiente a livello del mare o PaO2 / FiO2 < 300 mm Hg);
- Insufficienza respiratoria (definita come necessità di ossigeno ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica o ECMO);
- Evidenza di shock (SBP < 90 mm Hg, DBP < 60 mm Hg, o che richiede vasopressori) Disfunzione renale,
- epatica o neurologica acuta significativa;
- Ammissione in terapia intensiva;
- Morte.

Valutazione della sicurezza

L'obiettivo primario di sicurezza per tutte le fasi era descrivere la sicurezza del vaccino (i) BNT162 in adulti sani dopo 1 o 2 dosi. Tutti i partecipanti alla fase 1 (n = 30), quindi 6653 partecipanti statunitensi (360 fase 2, 6293 fase 3) e i primi ~ 500 partecipanti di fase 3 / per paese con iscrizione fino al 9 ottobre 2020 (Argentina, Brasile e Sud Africa) reazioni locali registrate, eventi sistemici e uso di farmaci antipiretici / antidolorifici dal giorno 1 al giorno 7 dopo ogni dose. Gli eventi avversi indesiderati (EA) vengono raccolti dalla dose da 1 a 1 mese dopo l'ultima dose e gli eventi avversi gravi (SAE) dalla dose da 1 a 6 mesi dopo l'ultima dose. [figura 1](#)

di seguito è riportato il piano di monitoraggio della sicurezza dello studio.

Figura 1. Piano di monitoraggio della sicurezza, studio C4591001



Le valutazioni della reattività includevano reazioni sollecitate al sito di iniezione (dolore, arrossamento, gonfiore) e eventi avversi sistemici (febbre, affaticamento, mal di testa, brividi, vomito, diarrea, dolore muscolare nuovo o peggiorato e dolore articolare nuovo o peggiorato) e uso di farmaci antipiretici / antidolorifici sono stati registrati in un diario elettronico. Alla data di cut-off dei dati per l'EUA, gli eventi di reattogenicità non sono stati raccolti da adolescenti di età compresa tra 16 e 17 anni (arruolati prima dell'implementazione dell'emendamento del protocollo

9, finalizzato il 29 ottobre 2020) utilizzando un diario elettronico ma sono stati rilevati e segnalati come eventi avversi non richiesti. Per tutti i partecipanti di fase 3 che non erano nel sottogruppo di reattogenicità, le reazioni locali e gli eventi sistemici coerenti con la reattogenicità sono stati rilevati e segnalati come eventi avversi non richiesti. I partecipanti sieropositivi e gli adolescenti dai 12 ai 15 anni di età sono stati inclusi nel sottogruppo di reattogenicità con l'implementazione dell'emendamento 6 del protocollo (finalizzato l'8 settembre

2020) e l'emendamento 7 (finalizzato il 6 ottobre 2020), rispettivamente. I dati richiesti sulla reattogenicità negli adolescenti di età compresa tra 16 e 17 anni non sono disponibili per il periodo di riferimento. I dati sulla reattività di un totale di 100 adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni arruolati nella fase 2/3 di C4591001 sono stati forniti nella sottomissione EUA. Tuttavia, lo sponsor non ha richiesto l'inclusione di questo gruppo di età nell'UE perché i dati disponibili, compreso il numero di partecipanti e la durata del follow-up, non erano sufficienti a supportare una determinazione favorevole del rapporto rischio-beneficio in questo momento. Pertanto, i dati sulla reattogenicità per i partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni non sono presentati in questo documento.

I test clinici di laboratorio sono stati valutati nella fase 1 a 1 settimana dalla vaccinazione. Il follow-up di sicurezza pianificato per gli adolescenti e gli adulti attualmente iscritti è fino a 24 mesi dopo la vaccinazione # 2.

Le potenziali malattie da COVID-19 e le loro conseguenze non dovevano essere segnalate come eventi avversi, ad eccezione delle malattie che soddisfacevano i criteri normativi per la gravità e non erano state confermate come COVID-19. Queste malattie sono state valutate e segnalate come SAE.

Nella fase 2/3, il monitoraggio del rischio di malattia potenziata da vaccino è stato eseguito da un team non in cieco che supportava il Comitato di monitoraggio dei dati che ha riesaminato i casi di COVID-19 grave man mano che venivano ricevuti e rivisto gli eventi avversi almeno settimanalmente per ulteriori potenziali casi di COVID grave -19. La regola di interruzione è stata attivata quando la probabilità unilaterale di osservare la stessa suddivisione del caso o una divisione del caso più estrema era del 5% o inferiore quando la vera incidenza della malattia grave era la stessa per i partecipanti al vaccino e al placebo e i criteri di allerta erano attivati quando questa probabilità era inferiore all'11%.

Popolazioni di analisi

Ai fini dell'analisi, vengono definite le seguenti popolazioni:

Popolazione	Descrizione
Iscritti	Tutti i partecipanti che hanno un documento di consenso informato firmato. Tutti i partecipanti a
Randomizzato	cui viene assegnato un numero di randomizzazione.
Efficacia valutabile	Tutti i partecipanti randomizzati ammissibili che ricevono tutte le vaccinazioni come randomizzate all'interno della finestra predefinita e non hanno altre deviazioni importanti dal protocollo come determinato dal medico.
Tutta l'efficacia disponibile	1. Tutti i partecipanti randomizzati che ricevono almeno 1 vaccinazione. 2. Tutti i partecipanti randomizzati che completano 2 dosi di vaccinazione.

Le popolazioni dell'analisi di sicurezza di fase 2/3 erano le seguenti:

- Popolazione di fase 2/3 interamente arruolata: composta da un totale di 43.448 partecipanti (21720 vaccino, 21728 placebo) \geq 16 anni di età, indipendentemente dalla durata del follow-up, per i quali è stato ottenuto il consenso informato scritto. L'iscrizione iniziale comprendeva individui di età pari o superiore a 18 anni, quindi includeva individui di età pari o superiore a 16 anni e individui con HIV noto (emendamento del protocollo 6; finalizzato l'8 settembre 2020). A partire da novembre 14, 2020, il 43,9% e il 79,5% dei destinatari del vaccino hanno completato almeno 2 mesi (\geq 8 settimane) e almeno 1 mese (\geq 4 settimane), rispettivamente, di follow-up di sicurezza dopo la dose 2. Le percentuali di destinatari del placebo che hanno completato almeno 2 mesi (\geq 8 settimane) e almeno 1 mese (\geq 4 settimane) erano simili al gruppo vaccino.
- Popolazione di sicurezza di fase 2/3 (tempo mediano di follow-up di 2 mesi dopo la vaccinazione n. 2): composta da un totale di 37586 (18801 vaccino, 188785 placebo) partecipanti di età $>$ 16 anni arruolati entro il 9 ottobre 2020 e ricevuti almeno 1 dose di vaccino in studio o placebo; nel complesso, il 98,1% dei partecipanti ha completato la serie a 2 dosi. A partire dal 14 novembre 2020, il 50,6% e il 91,6% dei destinatari del vaccino hanno completato almeno 2 mesi ($>$ 8 settimane) e almeno 1 mese ($>$ 4 settimane), rispettivamente, di follow-up di sicurezza dopo la Dose 2. Le percentuali di destinatari del placebo che hanno completato almeno 2 mesi ($>$ 8 settimane) e almeno 1 mese ($>$ 4 settimane) erano simili al gruppo del vaccino. Un totale di 283 (138 vaccini, 145 placebo) individui avevano un'età compresa tra 16 e $<$ 18 anni. Gli individui HIV positivi sono stati inclusi nella popolazione tutta arruolata, ma non nella popolazione di sicurezza di fase 2/3 perché il numero di partecipanti arruolati entro il 9 ottobre 2020 era ridotto ($n = 120$) e la durata mediana del follow-up di sicurezza era corto.

5.2.2. Valutazione della FDA della durata del follow-up di fase 2/3

Lo studio C4591001 inizialmente ha arruolato circa 30.000 partecipanti e poi, diversi mesi dopo, ha iniziato l'arruolamento di circa 14.000 partecipanti aggiuntivi, inclusi adolescenti e partecipanti con infezioni croniche e stabili da HIV, epatite B o epatite C. A causa del divario nell'arruolamento, l'intera popolazione in studio arruolata ha avuto un follow-up mediano inferiore a 2 mesi dalla data limite per la presentazione dei dati EUA del 14 novembre 2020. Tuttavia, le analisi presentate a sostegno di questa richiesta EUA soddisfano l'aspettativa per la durata mediana del tempo di follow-up, come segue:

- Le analisi di sicurezza inviate per i partecipanti iscritti fino al 9 ottobre 2020 e seguite fino al 14 novembre 2020 (indicata da Pfizer e in questo documento come popolazione di sicurezza di fase 2/3 e includendo un totale di 37.586 partecipanti), rappresentano un follow- fino a 2 mesi. Inoltre, questo database sulla sicurezza è più ampio rispetto all'iscrizione pianificata iniziale di circa 30.000 partecipanti.
- La data per il cut-off dei dati per la prima analisi ad interim per l'efficacia era il 4 novembre 2020, quando sono stati accumulati un totale di 94 casi COVID-19 confermati. Tutti i partecipanti inclusi nella prima analisi ad interim di efficacia avevano almeno 7 giorni di follow-up dopo la Dose 2 e quindi sono stati arruolati non oltre il 7 ottobre 2020. Tutti i partecipanti alla prima analisi ad interim di efficacia sono stati quindi inclusi nella fase 2/3 della popolazione di sicurezza definita sopra. Sebbene la durata mediana del follow-up per i partecipanti inclusi nella prima analisi ad interim di efficacia fosse leggermente inferiore a 2 mesi al 4 novembre 2020, questi partecipanti sono stati inclusi anche nelle analisi finali di efficacia con cut-off dei dati del 14 novembre 2020, che ha esteso il follow-up mediano per questi partecipanti a più di 2 mesi.

2020, indicano che le conclusioni della prima analisi ad interim di efficacia non cambierebbero se si includesse un follow-up aggiuntivo fino al 14 novembre 2020.

La data per il cut-off dei dati per l'analisi finale di efficacia era il 14 novembre 2020, quando sono stati accumulati un totale di 170 casi COVID-19 confermati. Come notato sopra, la durata mediana del follow-up dopo il completamento del regime vaccinale completo per tutti i partecipanti arruolati in quel momento era inferiore a 2 mesi sia per la popolazione di sicurezza che per quella di efficacia, a causa di un divario nell'arruolamento. Poiché i dati per l'analisi di efficacia finale potrebbero essere presentati a sostegno della richiesta EUA e potrebbero fornire dati da un numero maggiore di partecipanti rispetto all'analisi ad interim, la FDA ha concentrato la sua revisione sui dati di efficacia dalle analisi di efficacia finali. Sono state inoltre riviste ulteriori analisi di sicurezza da questo database più ampio di tutti i partecipanti arruolati per valutare le differenze rispetto alla popolazione di sicurezza di fase 2/3 più piccola.

5.2.3. Disposizione e inclusione dei soggetti nelle popolazioni di analisi

Le tabelle di disposizione sono presentate di seguito in [tavolo 2](#) (popolazioni di analisi di efficacia) e [tavolo 3](#) (popolazione di sicurezza fase 2/3). Nel complesso, pochi partecipanti sono stati interrotti o persi al follow-up e queste e altre esclusioni di popolazione dell'analisi erano generalmente bilanciate tra i gruppi di trattamento. Dei 43.448 partecipanti nella popolazione di fase 2/3 tutta arruolata, il 94,2% dei destinatari del vaccino e il 94,1% dei destinatari del placebo hanno completato 2 dosi (dati non mostrati).

Tabella 2. Popolazioni di efficacia, gruppi di trattamento randomizzati

	BNT162b2		Placebo	Totale
	(30 µg)			
	n a (%)		n a (%)	n a (%)
Randomizzato ^b	21823 (100,0)	21828 (100,0)	43651 (100,0)	21768 (99,7)
Dose 1 per tutta la popolazione di efficacia disponibile	21783 (99,8)	43551 (99,8)	20314 (93,1)	20296 (93,0)
Partecipanti senza evidenza di infezione prima della Dose 1	(93,0)			
Partecipanti esclusi dalla popolazione di efficacia disponibile per la dose 1	55 (0,3)		45 (0,2)	100 (0,2)
Motivo dell'esclusione ^c				
Non ha ricevuto almeno 1 vaccinazione Non ha fornito il consenso informato Dose 2 per tutta la popolazione di efficacia disponibile	54 (0,2)		45 (0,2)	99 (0,2)
Partecipanti senza evidenza di infezione prima di 7 giorni dopo la Dose 2	1 (0,0)		0	1 (0,0)
Partecipanti senza evidenza di infezione prima di 14 giorni dopo la Dose 2	20566 (94,2)	20536 (94,1)	41102 (94,2)	18701 (85,7)
Partecipanti esclusi dalla popolazione per tutta l'efficacia disponibile della dose 2	18678 (85,6)	18563 (85,0)	37241 (85,3)	2549 (5,8)
Motivo dell'esclusione ^c				
Non ha ricevuto 2 vaccinazioni Non ha fornito il consenso informato Efficacia valutabile (7 giorni) popolazione Efficacia valutabile (14 giorni) popolazione	1256 (5,8)		1292 (5,9)	2548 (5,8)
Partecipanti esclusi dalla popolazione con efficacia valutabile (7 giorni)	1 (0,0)		0	1 (0,0)
Partecipanti esclusi dalla popolazione con efficacia valutabile (14 giorni)	20033 (91,8)	20244 (92,7)	40277 (92,3)	20033 (91,8)
Partecipanti esclusi dalla popolazione con efficacia valutabile (14 giorni)	(92,7)	40276 (92,3)		
Motivo dell'esclusione ^c				
Randomizzato ma non ha soddisfatto tutti i criteri di ammissibilità Non ha fornito il consenso informato	36 (0,2)		26 (0,1)	62 (0,1)
Non ha ricevuto tutte le vaccinazioni come randomizzato o non ha ricevuto la dose 2 entro la finestra predefinita (19-42 giorni dopo la dose 1)	1 (0,0)		0	1 (0,0)
Ha avuto altre importanti deviazioni dal protocollo durante o prima di 7 giorni dopo la dose 2	1550 (7,1)		1561 (7,2)	3111 (7,1)
Ha avuto altre importanti deviazioni dal protocollo durante o prima di 14 giorni dopo la dose 2	311 (1,4)		60 (0,3)	371 (0,8)
Ha avuto altre importanti deviazioni dal protocollo durante o prima di 14 giorni dopo la dose 2	311 (1,4)		61 (0,3)	372 (0,9)

^a n = Numero di partecipanti con la caratteristica specificata.

^b Questi valori sono i denominatori per i calcoli percentuali.

^c I partecipanti possono essere stati esclusi per più di 1 motivo.

Nota: 100 partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni con follow-up limitato sono inclusi nella popolazione randomizzata (49 nel gruppo vaccino e 51 nel gruppo placebo). Alcuni di questi soggetti sono stati inclusi nei denominatori delle analisi di efficacia, a seconda della popolazione analizzata, ma non hanno contribuito ai casi dell'endpoint primario e non influenzano le conclusioni sull'efficacia per i 16 anni e oltre.

Tabella 3. Disposizione di tutti i partecipanti randomizzati, popolazione di sicurezza di fase 2/3

Gruppo di trattamento	BNT162b2	Placebo	Totale
	N = 18904 n (%)	N = 18892 n (%)	N = 37796 n (%)
Randomizzato	18904 (100,0)	18892 (100,0)	37796 (100,0)
Vaccinato			
1 dose completata	18858 (99,8)	18849 (99,8)	37707 (99,8)
Completate 2 dosi	18555 (98,2)	18533 (98,1)	37088 (98,1)
Ritirato dallo studio	180 (1,0)	259 (1,4)	439 (1,2)
Motivo del ritiro			
Evento avverso	8 (0,0)	5 (0,0)	13 (0,0)
Morte	2 (0,0)	4 (0,0)	6 (0,0)
Recesso da parte del Soggetto	84 (0,4)	157 (0,8)	241 (0,6)
Perso per il follow-up	80 (0,4)	86 (0,5)	166 (0,4)
Non soddisfa più i criteri di ammissibilità	1 (0,0)	2 (0,0)	3 (0,0)
Rifiutato ulteriori procedure di studio	0	1 (0,0)	1 (0,0)

Fonte: EUA 27036, emendamento 3, tabella 2; c4591001-tabelle-di-sicurezza-cos-reacto.pdf, pagina 43.

Nota: un partecipante è stato randomizzato ma non ha firmato il consenso informato e quindi non è stato incluso in nessuna popolazione analizzata. Nota: 120 partecipanti HIV positivi inclusi in questa tabella. Le analisi della popolazione dell'HIV sono state riassunte separatamente dalle analisi basate sulla popolazione di sicurezza di fase 2/3, ma incluse nelle analisi della popolazione di tutti gli arruolati presentate in questo documento informativo. %: n / N. n = numero di soggetti con la caratteristica specificata. N = numero di partecipanti \geq 16 anni di età iscritti entro il 9 ottobre,

2020, inclusi 120 partecipanti sieropositivi, e hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino in studio o placebo. N è il denominatore utilizzato per i calcoli percentuali.

Data limite dell'analisi dei dati: 14 novembre 2020

Il numero di partecipanti randomizzati che contribuiscono alle analisi di efficacia presentate in questo documento include 100 partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni (49 nel gruppo vaccino e 51 nel gruppo placebo) che avevano un follow-up limitato al momento del 14 novembre 2020 interruzione dei dati. Tuttavia, lo sponsor non ha incluso questo gruppo di età nella richiesta EUA. Il numero di partecipanti presentati e utilizzati come denominatori per i calcoli di efficacia non sono stati adeguati per rimuovere i partecipanti dai 12 ai 15 anni di età. Poiché il numero di partecipanti di età compresa tra 12 e 15 anni è molto piccolo rispetto alle popolazioni dell'analisi di efficacia complessiva e nessun caso di COVID-19 dell'endpoint primario si è verificato in questa fascia di età, le conclusioni sull'efficacia del vaccino non sono influenzate. Nessun partecipante di età compresa tra 12 e 15 anni è incluso nelle analisi di sicurezza. Però,

5.2.4. Dati demografici e altre caratteristiche di base

Complessivamente, la popolazione con efficacia valutabile di fase 2/3 comprendeva il 49,4% di donne, l'81,9% di 9,8% afroamericani, 4,4% asiatici partecipanti e <3% da altri gruppi razziali; Il 26,2% dei partecipanti era ispanico / latino; Il 21,4% dei partecipanti lo era \geq 65 anni di età. L'età media era di 51 anni. Le comorbidità riportate più frequentemente sono state obesità (35,1%), diabete (con e senza complicanze croniche, 8,4%) e malattia polmonare (7,8%). Geograficamente,

Il 76,7% dei partecipanti proveniva dagli Stati Uniti, il 15,3% dall'Argentina, il 6,1% dal Brasile e il 2% dal Sud Africa.

Le caratteristiche demografiche tra i partecipanti al vaccino e al placebo nella popolazione con efficacia disponibile erano simili alla popolazione con efficacia valutabile. Fare riferimento alla tabella sottostante.

Tabella 4. Caratteristiche demografiche, partecipanti con o senza evidenza di infezione prima di 7 giorni dopo la dose 2, popolazione di efficacia valutabile (7 giorni)

Caratteristica	BNT162b2	Placebo	Totale
	(N _a = 20033)	(N _a = 20244)	(N _a = 40277)
	N _b (%)	N _b (%)	N _b (%)
Sesso: femmina	9794 (48,9)	10107 (49,9)	19901 (49,4)
Il sesso maschile	10239 (51,1)	10137 (50,1)	20376 (50,6)
Età alla vaccinazione: anni medi (DS) Età alla vaccinazione: mediana (anni) Età alla vaccinazione: min, max (anni) Gruppo di età: da 16 a <18 anni	50,3 (15,73)	50,1 (15,78)	50,2 (15,76)
	51.0	51.0	51.0
	(12, 89)	(12, 91)	(12, 91)
	77 (0,4)	76 (0,4)	153 (0,4)
Gruppo di età: da 16 a 55 anni	11589 (57,8)	11743 (58,0)	23332 (57,9)
Gruppo di età: > 55 anni Gruppo di età: ≥65 anni Gruppo di età: ≥75 anni	8396 (41,9)	8454 (41,8)	16850 (41,8)
	4294 (21,4)	4319 (21,3)	8613 (21,38)
	860 (4,3)	852 (4,2)	1712 (4,3)
Razza: indiano americano o nativo dell'Alaska Razza: asiatica	131 (0,7)	122 (0,6)	253 (0,6)
	880 (4,4)	883 (4,4)	1763 (4,4)
Razza: nero o afroamericano Razza: nativo hawaiano o altro isolano del Pacifico	1957 (9,8)	1972 (9,7)	3929 (9,8)
	54 (0,3)	29 (0,1)	83 (0,2)
Razza: bianca	16387 (81,8)	16619 (82,1)	33006 (81,9)
Razza: multirazziale	523 (2,6)	493 (2,4)	1016 (2,5)
Razza: non riportata	101 (0,5)	126 (0,6)	227 (0,6)
Etnia: ispanica o latina. Etnia: non ispanica o latina. Etnia: non riportata	5272 (26,3)	5281 (26,1)	10553 (26,2)
	14652 (73,1)	14847 (73,3)	29499 (73,2)
	109 (0,5)	116 (0,6)	225 (0,6)
Comorbidità ^c : sì	9278 (46,3)	9314 (46,0)	18592 (46,2)
Comorbidità: no	10755 (53,7)	10930 (54,0)	21685 (53,8)
Comorbidità: obesità	6934 (34,6)	7093 (35,0)	14027 (34,8)

un. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato o campione totale. Questo valore è il denominatore per i calcoli percentuali.

b. n = numero di partecipanti con la caratteristica specificata.

c. Numero di partecipanti che hanno 1 o più comorbidità che aumentano il rischio di grave malattia COVID-19: definito come i pazienti che avevano almeno uno dell'indice di comorbidità di Charlson (Appendice B, pagina 52) categoria o solo obesità (BMI ≥30 kg / m²).

Complessivamente, la popolazione di sicurezza della fase 2/3 includeva l'83,1% di bianchi, il 9,1% di afroamericani, il 4,3% di partecipanti asiatici e <3% di altri gruppi razziali; Il 28,0% dei partecipanti era ispanico / latino; Il 21,6% dei partecipanti aveva un'età > 65 anni. L'età mediana era di 52 anni e in questa presentazione sono stati inclusi i dati di sicurezza di un totale di 103 partecipanti di età compresa tra 16 e 17 anni. Le comorbidità riportate più frequentemente sono state obesità (35,1%), diabete (senza complicanze croniche, 7,8%) e malattia polmonare cronica (7,8%). Geograficamente, il 76,7% dei partecipanti proveniva dagli Stati Uniti, il 15,3% dall'Argentina, il 6,1% dal Brasile e il 2,0% dal Sud Africa.

Le caratteristiche demografiche tra i partecipanti al vaccino e al placebo nella popolazione tutta arruolata erano simili e sono stati arruolati anche da siti in Germania (1%) e Turchia (1%). Non ci sono stati squilibri significativi nelle caratteristiche demografiche e in altre caratteristiche basali tra la popolazione interamente arruolata e la popolazione di sicurezza di fase 2/3 con follow-up mediano di 2 mesi.

Tabella 5. Dati demografici e altri cap caratteristiche, Popolazione di sicurezza di fase 2/3

Caratteristica	BNT162b2				Placebo				Totale N = 37586 n (%)
	N = 18801 n (%)	BNT162b2 n (%)	BNT162b2 n (%)	BNT162b2 n (%)	N = 18785 n (%)	Placebo n (%)	Placebo n (%)	Placebo n (%)	
Età (anni)	Da 16 a <18	Da 18 a <65	Da 65 a <75	≥ 75	Da 16 a <18	Da 18 a <65	Da 65 a <75	≥ 75	
Età (anni)									
Significare	16.40	44.99	68.84	78.07	16.36	44.78	68.84	78.10	50.38
[SD]	[0.49]	[12.66]	[2.80]	[2.78]	[0.48]	[12.72]	[2.78]	[2.81]	[15.70]
Mediano	16	46	68	77	16	46	69	77	52
Minimo Massimo	16-17	18-64	65-74	75-89	16-17	18-64	65-74	75-91	16-91
Sesso									
Maschio	33 (0,2)	7385 (39,3)	1714 (9,1)	470 (2,5)	24 (0,1)	7153 (38,1)	1724 (9,2)	498 (2,7)	19001 (50,6)
Femmina	20 (0,1)	7305 (38,9)	1513 (8,0)	361 (1,9)	26 (0,1)	7539 (40,1)	1511 (8,0)	310 (1,7)	18585 (49,4)
Gara									
bianca	37 (0,2)	11895 (63,3)	2908 (15,5)	775 (4,1)	38 (0,2)	11891 (63,3)	2930 (15,6)	756 (4,0)	31230 (83,1)
africano	11 (0,1)	1477 (7,9)	186 (1,0)	20 (0,1)	7 (0,0)	1505 (8,0)	189 (1,0)	21 (0,1)	3416 (9,1)
americano									
asiatico	0 (0,0)	693 (3,7)	81 (0,4)	26 (0,1)	0 (0,0)	715 (3,8)	72 (0,4)	19 (0,1)	1606 (4,3)
Multirazziale	3 (0,0)	417 (2,2)	21 (0,1)	7 (0,0)	3 (0,0)	379 (2,0)	18 (0,1)	5 (0,0)	853 (2,3)
Non riportato	0 (0,0)	82 (0,4)	11 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)	98 (0,5)	10 (0,1)	5 (0,0)	207 (0,6)
americano	0 (0,0)	84 (0,4)	15 (0,1)	2 (0,0)	1 (0,0)	83 (0,4)	11 (0,1)	2 (0,0)	198 (0,5)
Indiano o Nativo dell'Alaska									
Nat. Ciao o altro Pac. Isl.	2 (0,0)	42 (0,2)	5 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	21 (0,1)	5 (0,0)	0 (0,0)	76 (0,2)
Etnia									
Ispanico o Latino	6 (0,0)	4595 (24,4)	549 (2,9)	103 (0,5)	5 (0,0)	4616 (24,6)	558 (3,0)	90 (0,5)	10522 (28,0) 707 (3,8)
Non- Ispanico / non Latino	47 (0,2)	10009 (53,2)	2658 (14,1)	722 (3,8)	44 (0,2)	10004 (53,3)	2652 (14,1)	26843 (71,4)	
Non riportato	0 (0,0)	86 (0,5)	20 (0,1)	6 (0,0)	1 (0,0)	72 (0,4)	25 (0,1)	11 (0,1)	221 (0,6)
Baseline Body									
Indice di massa (BMI)									
Obeso	3 (0,0)	5200 (27,7)	1079 (5,7)	248 (1,3)	14 (0,1)	5242 (27,9)	1147 (6,1)	235 (1,3)	13168 (35,0) 340 (1,8)
Sovrappeso	14 (0,1)	4901 (26,1)	1278 (6,8)	368 (2,0)	9 (0,0)	4857 (25,9)	1255 (6,7)	13022 (34,6)	

Caratteristica	BNT162b2				Placebo				Totale
	N = 18801 n (%)	BNT162b2 n (%)	BNT162b2 n (%)	BNT162b2 n (%)	N = 18785 n (%)	Placebo n (%)	Placebo n (%)	Placebo n (%)	N = 37586 n (%)
Età (anni)	Da 16 a <18	Da 18 a <65	Da 65 a <75	≥75	Da 16 a <18	Da 18 a <65	Da 65 a <75	≥75	
Baseline									
Prova di									
Precedente SARS-									
Infezione da CoV-2									
Negativo	48 (0,3)	13879 (73,8%)	3109 (16,5)	805 (4,3)	47 (0,3%)	13858 (73,8%)	3115 (16,6%)	788 (4,2%)	35649 (94,8%)
Positivo	3 (0,0)	473 (2,5%)	53 (0,3)	16 (0,1)	3 (0,0%)	520 (2,8%)	52 (0,3%)	5 (0,0%)	1125 (3,0%)
Mancante	2 (0,0)	338 (1,8%)	65 (0,3)	10 (0,1)	0 (0,0%)	314 (1,7%)	68 (0,4%)	15 (0,1%)	812 (2,2%)
Comorbidità									
No	48 (0,3)	12353 (65,7%)	2081 (11,1)	444 (2,4)	37 (0,2%)	12412 (66,1%)	2118 (11,3%)	470 (2,5%)	29963 (79,7%)
si	5 (0,0)	2337 (12,4%)	1146 (6,1)	387 (2,1)	13 (0,1%)	2280 (12,1%)	1117 (5,9%)	338 (1,8%)	7623 (20,3%)
Diabete	0 (0,0)	814 (4,3%)	497 (2,6)	156 (0,8)		849 (4,5%)	491 (2,6%)		2940 (7,8%)
Senza									
Cronico									
Complicazione									
Cronico	5 (0,0)	1093 (5,8%)	286 (1,5)	89 (0,5)	12 (0,1%)	1060 (5,6%)	309 (1,6%)	66 (0,4%)	2920 (7,8%)
Polmonare									
Patologia									
Miocardico	0 (0,0)	82 (0,4%)	71 (0,4)	41 (0,2)	0 (0,0%)	73 (0,4%)	83 (0,4%)	31 (0,2%)	381 (1,0%)
Infarto									
Periferica	0 (0,0)	26 (0,1%)	67 (0,4)	31 (0,2)	0 (0,0%)	29 (0,2%)	52 (0,3%)	33 (0,2%)	238 (0,6%)
Vascolare									
Patologia									
Malattia del fegato (blando, moderato o acuto)	0 (0,0)	83 (0,4%)	34 (0,2)	7 (0,0)	0 (0,0%)	67 (0,4%)	17 (0,1%)	6 (0,0%)	214 (0,6%)
Diabete	0 (0,0)	47 (0,2%)	36 (0,2)	15 (0,1)	0 (0,0%)	47 (0,3%)	47 (0,3%)	18 (0,1%)	210 (0,6%)
Con Chronic									
Complicazione									
Congestivo	0 (0,0)	44 (0,2%)	26 (0,1)	17 (0,1)	0 (0,0%)	36 (0,2%)	30 (0,2%)	16 (0,1%)	169 (0,4%)
Insufficienza cardiaca									
AIDS / HIV	0 (0,0)	0 (0,0%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0%)	1 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,0%)

Caratteristica	BNT162b2				Placebo				Totale
	N = 18801	BNT162b2	BNT162b2	BNT162b2	N = 18785	Placebo	Placebo	Placebo	N = 37586
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Età (anni)	Da 16 a <18	Da 18 a <65	Da 65 a <75	≥ 75	Da 16 a <18	Da 18 a <65	Da 65 a <75	≥ 75	
Ipertensione solo	0 (0,0)	2569 (13,7%)	1528 (8.1)	488 (2,6)	1 (0,0%)	2621 (14,0%)	1569 (8,4%)	432 (2,3%)	9208 (24,5%)

Fonte: tabella generata dalla FDA.

Abbreviazioni: n = numero di partecipanti con la caratteristica specificata; N = numero di partecipanti \geq 16 anni di età iscritti entro il 9 ottobre 2020 e ricevuto almeno 1 dose di vaccino o placebo, N è il denominatore per i calcoli percentuali; SD = deviazione standard; min, max = minimo, massimo; Nat. HI = Native Hawaiian; Pac. Isl. = Data limite per l'analisi dei dati delle isole del Pacifico: 14 novembre 2020.

5.2.5. Efficacia del vaccino

Analisi primaria di efficacia

Risultati di efficacia - Endpoint primario (popolazione di efficacia valutabile)

Per il primo endpoint primario di efficacia, l'efficacia del vaccino (VE) per BNT162b2 contro COVID-19 confermato è stata valutata nei partecipanti senza evidenza di una precedente infezione da SARS-CoV-2 prima di 7 giorni dopo la dose 2. Per il secondo endpoint primario di efficacia, VE per BNT162b2 contro COVID-19 confermato è stata valutata nei partecipanti con e senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 precedente 7 giorni dopo la dose 2. I casi sono stati contati da 7 giorni dopo la dose 2 per entrambi gli endpoint. Il criterio di successo è stato soddisfatto se la probabilità a posteriori che la vera efficacia del vaccino > 30% condizionata dai dati disponibili fosse > 99,5% all'analisi finale.

Per i partecipanti senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 prima di 7 giorni dopo la dose 2, VE contro COVID-19 confermato che si verificava almeno 7 giorni dopo la dose 2 era del 95,0%. La suddivisione del caso è stata di 8 casi COVID-19 nel gruppo BNT162b2 rispetto a 162 casi COVID-19 nel gruppo placebo ([tavolo 6](#)). L'intervallo credibile al 95% per l'efficacia del vaccino era del 90,3% a 97,6%, indicando che il vero VE è almeno del 90,3% con una probabilità del 97,5%, che ha soddisfatto il criterio di successo predefinito.

Tabella 6. Analisi finale dell'efficacia di BNT162b2 contro COVID-19 confermato da 7 giorni dopo la dose 2 in partecipanti senza evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2 - Popolazione di efficacia valutabile

Fascia d'età pre-specificata	BNT162b2 N _a = 18198		Placebo N _a = 18325		Incontrato Predefinito Successo Criterio*
	Casi n1 ^b		Casi n1 ^b		
	Tempo c (n2 ^d)	Tempo c (n2 ^d)	Vaccino Efficacia% (IC 95%)		
Tutti i partecipanti	8	162	95.0		sì
	2.214 (17411)	2.222 (17511)	(90,3, 97,6) ^e		
16 a 55 anni	5	114	95.6		N / A
	1.234 (9897)	1.239 (9955)	(89,4, 98,6) ^f		
> 55 anni e più	3	48	93.7		N / A
	0,980 (7500)	0,983 (7543)	(80,6, 98,8) ^f		

* Criterio di successo: la probabilità a posteriori che la vera efficacia del vaccino > 30% condizionata dai dati disponibili sia > 99,5% all'analisi finale

^a N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

^b n1 = Numero di partecipanti che soddisfano la definizione dell'endpoint.

^c Tempo di sorveglianza totale in 1000 anni-persona per l'endpoint dato tra tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per

l'accumulo di casi COVID-19 va da 7 giorni dopo la Dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

^d n2 = Numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

^e L'intervallo credibile per VE è stato calcolato utilizzando un modello beta-binomiale con beta precedente (0,700102, 1) aggiustato per il tempo di sorveglianza.

^f L'intervallo di confidenza (CI) per VE è derivato in base al metodo Clopper e Pearson adattato al tempo di sorveglianza.

Per i partecipanti con e senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 prima e durante il regime di vaccinazione, VE contro COVID-19 confermato che si verificava almeno 7 giorni dopo la Dose 2 era del 94,6%, con 9 e 169 casi rispettivamente nei gruppi BNT162b2 e placebo ([tavolo 7](#)). La probabilità a posteriori era > 99,99% per il vero VE maggiore del 30%. L'intervallo credibile del 95% per l'efficacia del vaccino era compreso tra 89,9% e 97,3%, indicando che il vero VE è almeno dell'89,9% con una probabilità del 97,5% dati i dati disponibili.

Tabella 7. Efficacia di BNT162b2 contro COVID-19 confermato da 7 giorni dopo la dose 2 in partecipanti con e senza evidenza di precedente infezione da SARS-CoV-2, popolazione di efficacia valutabile

Fascia d'età pre-specificata	BNT162b2	Placebo	Vaccino Efficacia% (IC 95%)	Incontrato Predefinito Successo Criterio*
	N _a = 19965 Casi n1 ^b Sorveglianza Tempo ^c (n2 ^d)	N _a = 20172 Casi n1 ^b Sorveglianza Tempo ^c (n2 ^d)		
Tutti i partecipanti	9 2.332 (18559)	169 2.345 (18708)	94.6 (89,9, 97,3) ^e	si
16 a 55 anni	6 1.309 (10653)	120 1.317 (10738)	95.0 (88,7, 98,2) ^f	N / A
> 55 anni e più	3 1.022 (7892)	49 1.028 (7956)	93.8 (80,9, 98,8) ^f	N / A

* Criterio di successo: la probabilità a posteriori che la vera efficacia del vaccino > 30% condizionata dai dati disponibili sia > 99,5% all'analisi finale

^an N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

^bn1 = Numero di partecipanti che soddisfano la definizione dell'endpoint.

^cTempo di sorveglianza totale in 1000 anni-persona per l'endpoint dato tra tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per

l'accumulo di casi COVID-19 va da 7 giorni dopo la Dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

^dn2 = Numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

^eL'intervallo credibile per VE è stato calcolato utilizzando un modello beta-binomiale con beta precedente (0,700102, 1) aggiustato per il tempo di sorveglianza.

^fL'intervallo di confidenza (CI) per VE è derivato in base al metodo Clopper e Pearson adattato al tempo di sorveglianza.

Analisi di sottogruppi di efficacia del vaccino

Le analisi dei sottogruppi del secondo endpoint primario di efficacia forniscono ulteriori informazioni sul VE per i partecipanti con e senza evidenza di infezione prima della vaccinazione in specifiche popolazioni arruolate, che è l'endpoint considerato rappresentativo della popolazione generale che può ricevere il vaccino, come evidenza di base di una precedente infezione potrebbe non essere nota a tutte le persone che potrebbero ricevere il vaccino. I risultati vengono visualizzati di seguito in [tavolo 8](#). Le stime dei punti VE per le analisi dei sottogruppi erano paragonabili ai risultati per il primo endpoint primario di efficacia.

Le stime dei punti VE erano uniformemente elevate nei sottogruppi esaminati con l'eccezione dei partecipanti che si identificano come multirazziali e dei partecipanti con evidenza di una precedente infezione da SARS-CoV-2 all'arruolamento, per i quali si sono verificati troppo pochi casi di COVID-19 per interpretare i dati di efficacia per questi sottogruppi. Inoltre, il numero di partecipanti e casi in alcuni altri sottogruppi specifici, come il gruppo di età adolescenziale e i sottogruppi razziali, limita l'interpretabilità dei risultati VE a causa degli ampi intervalli credibili, ma vengono visualizzati per completezza.

Tabella 8: Analisi dei sottogruppi del secondo endpoint primario: prima comparsa di COVID-19 da 7 giorni dopo la dose 2, per sottogruppo, partecipanti con e senza evidenza di infezione prima di 7 giorni dopo la dose 2, popolazione con efficacia valutabile (7 giorni)

Endpoint di efficacia Sottogruppo	BNT162b2 N _a = 19965 Casi n1 ^b		Placebo N _a = 20172 Casi n1 ^b		Efficacia del vaccino% (IC 95%) ^e
	Tempo di sorveglianza ^c (n2 ^d)		Tempo di sorveglianza ^c (n2 ^d)		
Complessivamente	2.332 (18559)	9	2.345 (18708)	169	94,6 (89,6, 97,6)
Fascia d'età (anni)					
16-17	0,003 (58)	0	0,003 (61)	1	100,0 (-3969,9, 100,0)
18 a 64	1.799 (14443)	8	1.811 (14566)	149	94,6 (89,1, 97,7)
Da 65 a 74	0,424 (3239)	1	0,423 (3255)	14	92,9 (53,2, 99,8)
≥75	0,106 (805)	0	0,109 (812)	5	100,0 (-12,1, 100,0)
A rischio^f					
si	1.083 (8584)	4	1.084 (8609)	87	95,4 (87,8, 98,8)
No	1.250 (9975)	5	1.261 (10099)	82	93,8 (85,0, 98,1)
Fascia di età (anni) ea rischio					
16-64 e non a rischio	1.012 (8172)	5	1.019 (8239)	75	93,3 (83,6, 97,9)
16-64 e a rischio ≥65 e	0,790 (6329)	3	0,794 (6388)	75	96,0 (87,8, 99,2)
non a rischio ≥65 ea	0,238 (1794)	0	0,241 (1849)	7	100,0 (29,5, 100,0)
rischio	0,293 (2250)	1	0,290 (2218)	12	91,7 (44,2, 99,8)
Obeso^g					
si	0,810 (6445)	3	0,832 (6582)	68	95,5 (86,2, 99,1)
No	1.522 (12108)	6	1.513 (12120)	101	94,1 (86,7, 97,9)
Fascia di età (anni) e obesi					
16-64 e non obeso	1.163 (9380)	5	1.162 (9422)	89	94,4 (86,4, 98,2)
16-64 e obesi	0,637 (5116)	3	0,651 (5199)	61	95,0 (84,6, 99,0)
≥65 e non obesi ≥65 e	0,358 (2715)	1	0,351 (2685)	12	91,8 (44,7, 99,8)
obesi	0,172 (1328)	0	0,180 (1382)	7	100,0 (27,4, 100,0)
Sesso					
Femmina	1.149 (9102)	5	1.176 (9366)	84	93,9 (85,2, 98,1)
Maschio	1.183 (9457)	4	1.170 (9342)	85	95,3 (87,6, 98,8)
Etnia					
ispanico o latino	0,637 (5074)	3	0,638 (5090)	55	94,5 (83,2, 98,9)

Endpoint di efficacia Sottogruppo	BNT162b2 N _a = 19965 Casi n1 ^b	Placebo N _a = 20172 Casi n1 ^b	Efficacia del vaccino% (IC 95%) ^e
	Tempo di sorveglianza ^c (n2 ^d)	Tempo di sorveglianza ^c (n2 ^d)	
Non ispanico o latino	6 1.681 (13380)	114 1.693 (13509)	94,7 (88,1, 98,1)
Gara			
Indiano americano o nativo dell'Alaska	0 0,011 (104)	1 0,010 (104)	100,0 (-3511,0, 100,0)
asiatico	1 0,095 (796)	4 0,097 (808)	74,4 (-158,7, 99,5)
Nero o afroamericano	0 0,187 (1758)	7 0,188 (1758)	100,0 (30,4, 100,0)
Nativo hawaiano o altro isolano del Pacifico	0 0,006 (50)	1 0,003 (29)	100,0 (-2112,1, 100,0)
bianca	7 1.975 (15294)	153 1.990 (15473)	95,4 (90,3, 98,2)
Multirazziale	1 0,047 (467)	1 0,042 (424)	10,4 (-6934,9, 98,9)
Non riportato	0 0,010 (90)	2 0,013 (112)	100,0 (-581,6, 100,0)
Stato SARS-CoV-2 al basale			
Positivo ^h	1 0,056 (526)	1 0,060 (567)	- 7,1 (-8309,9, 98,6)
Negativo ^{io}	8 2.237 (17637)	164 2.242 (17720)	95,1 (90,1, 97,9)
Sconosciuto	0 0,039 (396)	4 0,043 (421)	100,0 (-68,9, 100,0)

un. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

b. n1 = Numero di partecipanti che soddisfano la definizione dell'endpoint.

c. Tempo di sorveglianza totale in 1000 anni-persona per l'endpoint dato tra tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per

l'accumulo di casi COVID-19 va da 7 giorni dopo la Dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

d. n2 = Numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

e. L'intervallo di confidenza (CI) per VE è derivato in base al metodo Clopper e Pearson adattato al tempo di sorveglianza.

f. A rischio è definito come avente almeno uno degli indici di comorbidità di Charlson (Appendice B, pagina 52) categoria o obesità (BMI ≥30 kg / m²).

g. L'obesità è definita come BMI ≥30 kg / m².

h. Risultato positivo dell'anticorpo N-legante alla Visita 1, risultato positivo NAAT alla Visita 1 o anamnesi medica di COVID-19.

io. Risultato negativo dell'anticorpo N-legante alla visita 1, risultato negativo NAAT alla visita 1 e nessuna storia medica di COVID-19.

I dati demografici dei partecipanti con casi COVID-19 confermati che contribuiscono all'analisi di efficacia primaria sono visualizzati di seguito in [tavolo 9](#).

Tabella 9. Caratteristiche demografiche, partecipanti con caso definito dal protocollo (senza evidenza di infezione prima di 7 giorni dopo la dose 2)

Caratteristica	BNT162b2	Placebo	Totale
	(N _a = 8) N _b (%)	(N _a = 162) N _b (%)	(N _a = 170) N _b (%)
Sesso: femmina	5 (62,5)	81 (50,0)	86 (50,6)
Il sesso maschile	3 (37,5)	81 (50,0)	84 (49,4)
Età alla vaccinazione: anni medi (DS) Età alla vaccinazione: mediana (anni) Età alla vaccinazione: min, max (anni) Gruppo di età: da 16 a <18 anni	51,4 (12,47)	47,4 (15,21)	47,6 (15,09)
	51	48	48
	(30, 69)	(18, 79)	(18, 79)
	0	0	0
Gruppo di età: da 18 a <65 anni Gruppo di età: da ≥ 65 a <75 anni Gruppo di età: ≥ 75 anni	7 (87,5)	143 (88,3)	150 (88,2)
	1 (12,5)	14 (8,6)	15 (8,8)
	0	5 (3,1)	5 (2,9)
Razza: indiano americano o nativo dell'Alaska Razza: asiatica	0	1 (0,6)	1 (0,6)
	1 (12,5)	4 (2,5)	5 (2,9)
Razza: nero o afroamericano	0	7 (4,3)	7 (4,1)
Razza: nativo hawaiano o altri isolani del Pacifico Razza: bianco	0	1 (0,6)	1 (0,6)
	7 (87,5)	146 (90,1)	153 (90,0)
Razza: multirazziale	0	1 (0,6)	1 (0,6)
Razza: non riportata	0	2 (1,2)	2 (1,2)
Etnia: ispanica o latina. Etnia: non ispanica o latina. Etnia: non riportata	3 (37,5)	53 (32,7)	56 (32,9)
	5 (62,5)	109 (67,3)	114 (67,1)
	0	0	0
Comorbidità ^c : sì	4 (50,0)	86 (53,1)	90 (52,9)
Comorbidità: no	4 (50,0)	76 (46,9)	80 (47,1)
Comorbidità: obesità	3 (37,5)	67 (41,4)	70 (41,2)

^a N = numero di partecipanti nel gruppo specificato o campione totale. Questo valore è il denominatore per i calcoli percentuali.

^b n = Numero di partecipanti con la caratteristica specificata.

^c Numero di partecipanti che hanno 1 o più comorbidità che aumentano il rischio di grave malattia COVID-19: definito come i pazienti che avevano almeno uno dell'indice di comorbidità di Charlson (Appendice B, pagina 52) categoria o solo obesità (BMI ≥30 kg / m²).

Solo il 3% dei partecipanti aveva evidenza di infezione precedente all'arruolamento nello studio e ulteriori analisi hanno mostrato che pochissimi casi di COVID-19 si sono verificati in questi partecipanti nel corso dell'intero studio (9 nel gruppo placebo e 10 nel gruppo BNT162b2, solo 1 dei quali si è verificato 7 o più giorni dopo il completamento del regime vaccinale - dati non mostrati). Il tasso di attacchi del gruppo placebo dall'arruolamento al 14 novembre 2020, data di cut-off dei dati era

1,3% sia per i partecipanti senza evidenza di infezione precedente all'arruolamento (259 casi su 19.818 partecipanti) sia per i partecipanti con evidenza di infezione precedente all'arruolamento (9 casi su 670 partecipanti). Sebbene limitati, questi dati suggeriscono che gli individui precedentemente infetti possono essere a rischio di COVID-19 (cioè, reinfezione) e potrebbero trarre beneficio dalla vaccinazione.

Sono state condotte ulteriori analisi del primo endpoint primario di efficacia per valutare l'efficacia del vaccino, in base allo stato di comorbidità. Le stime dei punti VE erano uniformemente alte tra le comorbidità esaminate, sebbene per alcune interpretazioni dei risultati sia limitato da un piccolo numero di partecipanti e / o casi.

Tabella 10. Efficacia del vaccino: prima comparsa di COVID-19 da 7 giorni dopo la dose 2, in base allo stato di comorbidità, tra i partecipanti Senza Evidenza di infezione prima di 7 giorni dopo la dose 2, popolazione di efficacia valutabile (7 giorni)

Endpoint di efficacia Sottogruppo	BNT162b2 (30 µg)	Placebo	Efficacia del vaccino% (IC 95% ^e)
	N _a = 18198 Casi n1 ^b Tempo di sorveglianza ^c (n2 ^d)	N _a = 18325 Casi n1 ^b Tempo di sorveglianza ^c (n2 ^d)	
Complessivamente	8 2.214 (17411)	162 2.222 (17511)	95.0 (90,0, 97,9)
Comorbidità			
Nessuna comorbidità	4 1.189 (9381)	76 1.197 (9482)	94.7 (85,9, 98,6)
Qualsiasi comorbidità ^f	4 1.025 (8030)	86 1.025 (8029)	95.3 (87,7, 98,8)
Qualsiasi neoplasia	1 0,092 (704)	4 0,090 (681)	75.7 (-145,8, 99,5)
Cardiovascolare	0 0,067 (534)	5 0,062 (492)	100.0 (-0,8, 100,0)
Polmonare cronico patologia	1 0,175 (1374)	14 0,171 (1358)	93.0 (54,1, 99,8)
Diabete	1 0,176 (1372)	19 0,176 (1374)	94.7 (66,8, 99,9)
Obeso (BMI≥30,0 kg / m ²)	3 0,763 (6000)	67 0,782 (6103)	95.4 (86,0, 99,1)
Ipertensione	2 0,567 (4413)	44 0,567 (4437)	95.4 (82,6, 99,5)
Diabete (incluso Diabete gestazionale)	1 0,177 (1381)	20 0,178 (1384)	95.0 (68,7, 99,9)

Abbreviazioni: N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici; SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2; VE = efficacia del vaccino.

Nota: partecipanti che non avevano evidenza sierologica o virologica (prima di 7 giorni dal ricevimento dell'ultima dose) di infezione pregressa da SARS-CoV-2 (cioè, anticorpo legante N [siero] negativo alla Visita 1 e SARS-CoV-2 non rilevato da NAAT [tampone nasale] alle visite 1 e 2) e aveva NAAT (tampone nasale) negativo in qualsiasi visita non programmata prima di 7 giorni dopo che la dose 2 era stata inclusa nell'analisi.

^{un} N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

^b n1 = Numero di partecipanti che soddisfano la definizione dell'endpoint.

^c Tempo di sorveglianza totale in 1000 anni-persona per l'endpoint dato tra tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per l'accumulo di casi

COVID-19 va da 7 giorni dopo la Dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza.

^d n2 = Numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

^e L'intervallo di confidenza (CI) per VE è derivato in base al metodo Clopper e Pearson aggiustato per il tempo di sorveglianza.

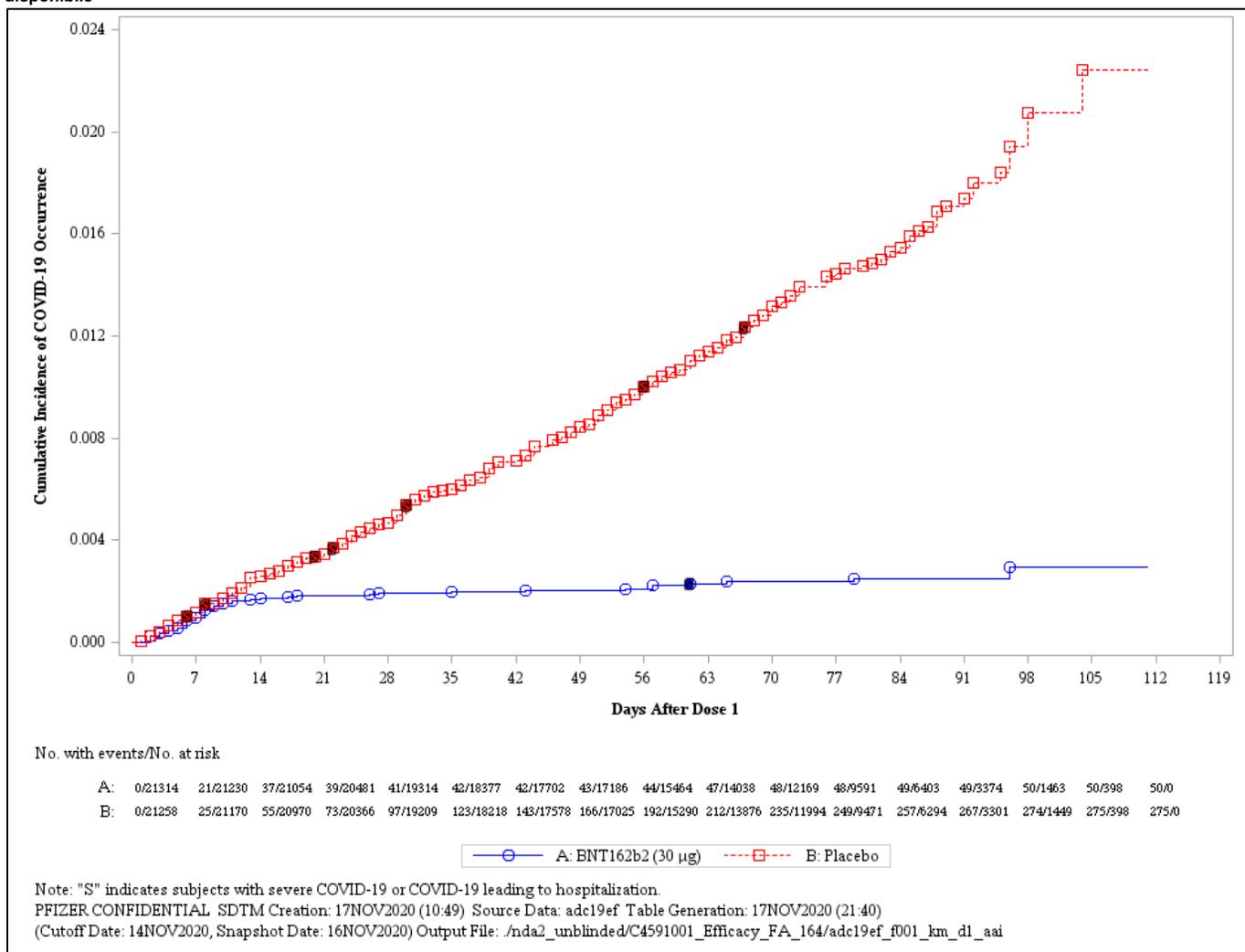
^f Soggetto che aveva 1 o più comorbidità che aumentano il rischio di grave malattia COVID-19: definiti come partecipanti che avevano almeno uno degli indici di comorbidità

di Charlson (Appendice B, pagina 52) categoria o BMI ≥30 kg / m².

Curve di incidenza cumulativa

Sulla base della curva di incidenza cumulativa per tutta la popolazione di efficacia disponibile dopo la dose 1, ([figura 2](#)), L'esordio della malattia COVID-19 sembra verificarsi in modo simile per entrambi i gruppi BNT162b2 e placebo fino a circa 14 giorni dopo la Dose 1, momento in cui le curve divergono, con più casi che si accumulano nel gruppo placebo rispetto al gruppo BNT162b2, e lì non sembra essere la prova di una diminuzione della protezione durante il periodo di follow-up di circa 2 mesi dopo la seconda dose che è in corso di valutazione in questo momento.

Figura 2. Curve di incidenza cumulativa per la prima occorrenza di COVID-19 dopo la dose 1, dose 1 per tutta la popolazione di efficacia disponibile



Analisi secondarie di efficacia

Gli endpoint secondari di efficacia valutano il VE di BNT162b2 per la prevenzione della malattia COVID-19 da 14 giorni dopo la Dose 2 e in base alla definizione del CDC di COVID-19 da 7 e 14 giorni dopo la Dose 2. Il caso suddivise e VE per ciascuno di questi endpoint secondari di efficacia erano ciascuno simile agli endpoint primari di efficacia sopra descritti.

Casi COVID-19 gravi

Nell'analisi finale della popolazione con efficacia valutabile (7 giorni), quattro partecipanti avevano una grave malattia COVID-19 almeno 7 giorni dopo la dose 2 (un soggetto che aveva ricevuto BNT162b2 e tre partecipanti che avevano ricevuto placebo). Il destinatario del vaccino che aveva una grave malattia COVID-19 ha soddisfatto la definizione di caso grave perché la saturazione di ossigeno alla visita della malattia COVID-19 era del 93% nell'aria ambiente. Il soggetto non è stato ricoverato in ospedale, non ha cercato ulteriori cure mediche e non aveva fattori di rischio per una malattia grave. I tre destinatari del placebo che avevano una grave malattia COVID-19 soddisfacevano la definizione di caso grave per i seguenti motivi: un soggetto aveva una saturazione di ossigeno del 92% nell'aria ambiente senza altri criteri di malattia grave, un soggetto era

ricoverato in ospedale per ventilazione a pressione positiva non invasiva con polmonite bilaterale e un soggetto aveva una saturazione di ossigeno del 92% e ricovero in terapia intensiva per blocco cardiaco. Uno di questi destinatari del placebo con malattia grave aveva anche un indice di massa corporea > 30 kg / m² come fattore di rischio, mentre gli altri due partecipanti non avevano fattori di rischio per una malattia grave. L'efficacia del vaccino di questo endpoint secondario di efficacia è mostrata in [Tabella 11](#).

Tabella 11. Prima comparsa grave di COVID-19 da 7 giorni dopo la dose 2 - Popolazione di efficacia valutabile

Efficacia secondaria Endpoint	BNT162b2	Placebo	Vaccino Efficacia% (IC 95%)	Incontrato Predefinito Successo Criterio*
	N _a = 18198 Casi n ₁ ^b Tempo di sorveglianza ^c (n ₂ ^d)	N _a = 18325 Casi n ₁ ^b Tempo di sorveglianza ^c (n ₂ ^d)		
Primo <u>acuto</u> COVID-19 occorrenza da 7 <u>giorni</u> dopo la dose 2 nei partecipanti <u>senza</u> t evidenza di una precedente infezione da SARS-CoV-2	1 2.215 (17411)	3 2.232 (17511)	66.4 (-124,8, 96,3) ^e	No

* Criterio di successo: la probabilità a posteriori che la vera efficacia del vaccino > 30% condizionata dai dati disponibili è > 98,6% all'analisi finale.

^{un} N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

^b n₁ = Numero di partecipanti che soddisfano la definizione dell'endpoint.

^c Tempo di sorveglianza totale in 1000 anni-persona per l'endpoint dato tra tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per l'accumulo di casi COVID-19 va da 7 o 14 giorni dopo la Dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza a seconda dell'endpoint specificato.

^d n₂ = Numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

^e L'intervallo credibile per VE è stato calcolato utilizzando un modello beta-binomiale con beta precedente (0,700102, 1) aggiustato per il tempo di sorveglianza.

^f L'intervallo di confidenza (CI) per VE è derivato in base al metodo Clopper e Pearson adattato al tempo di sorveglianza.

Nella popolazione con efficacia disponibile, dieci partecipanti hanno avuto una grave malattia COVID-19 dopo la dose 1 (un soggetto che ha ricevuto BNT162b2 e nove partecipanti che hanno ricevuto placebo). Cinque dei rimanenti sei destinatari del placebo che avevano una grave malattia COVID-19 sono stati ricoverati, due dei quali sono stati ricoverati in un'unità di terapia intensiva. Cinque di questi rimanenti sei destinatari del placebo che avevano una malattia grave avevano almeno un fattore di rischio per la malattia grave. Il numero totale di casi gravi è piccolo, il che limita le conclusioni generali che possono essere tratte; tuttavia, la suddivisione del caso suggerisce la protezione dalla grave malattia COVID-19.

Tabella 12. Prima comparsa grave di COVID-19 dopo dose 1 - Popolazione con efficacia disponibile per dose 1

Endpoint secondario di efficacia	BNT162b2	Placebo	Efficacia del vaccino% (IC 95%)
	N _a = 21669 Casi n ₁ ^b Tempo di sorveglianza ^c (n ₂ ^d)	N _a = 21686 Casi n ₁ ^b Tempo di sorveglianza ^c (n ₂ ^d)	
Primo caso grave dopo la dose 1	1 4.021 (21314)	9 4.006 (21259)	88.9 (20,1, 99,7) ^f
Dopo la dose 1 fino a prima della dose 2	0	4	100,0 (-51,5, 100,0)
da 2 a 7 giorni dopo la dose 2 ≥7 giorni dopo la dose 2	0	4	1100,0 (-3800,0, 100,0)
dose 2	1	4	75,0 (-152,6, 99,5)

^{un} N = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

^b n₁ = Numero di partecipanti che soddisfano la definizione dell'endpoint.

^c Tempo di sorveglianza totale in 1000 anni-persona per l'endpoint dato tra tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per l'accumulo di casi COVID-19 va da 7 o 14 giorni dopo la Dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza a seconda dell'endpoint specificato.

^d n₂ = Numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

^e L'intervallo credibile per VE è stato calcolato utilizzando un modello beta-binomiale con beta precedente (0,700102, 1) aggiustato per il tempo di sorveglianza.

^f L'intervallo di confidenza (CI) per VE è derivato in base al metodo Clopper e Pearson adattato al tempo di sorveglianza.

Ulteriori analisi di efficacia

Sono state condotte ulteriori analisi del primo endpoint primario di efficacia per valutare l'intera popolazione di efficacia disponibile, per tutti i partecipanti indipendentemente dall'evidenza di infezione precedente fino a 7 giorni dopo la Dose 2 ([Tabella 13](#)).

Tabella 13. Endpoint primario di efficacia: popolazione con efficacia disponibile per tutti

Endpoint di efficacia	BNT162b2	Placebo	Efficacia del vaccino% (IC 95%)
	N _a = 21669 Casi n ₁ ^b	N _a = 21686 Casi n ₁ ^b	
	Tempo di sorveglianza ^c (n ₂ ^d)	Tempo di sorveglianza ^c (n ₂ ^d)	
Prima comparsa di COVID-19 dopo Dose 1 - Dose 1	50	275	82,0
Dopo la dose 1 fino a prima della dose 2	39	82	52,4 (29,5, 68,4)
da 2 a 7 giorni dopo la dose 2 ≥7 giorni dopo la dose 2	2	21	90,5 (61, 98,9)
	9	172	94,8 (89,8, 97,6)

^aN = numero di partecipanti nel gruppo specificato.

^bn₁ = Numero di partecipanti che soddisfano la definizione dell'endpoint.

^cTempo di sorveglianza totale in 1000 anni-persona per l'endpoint dato tra tutti i partecipanti all'interno di ciascun gruppo a rischio per l'endpoint. Il periodo di tempo per l'accumulo di casi COVID-19 va da 7 o 14 giorni dopo la Dose 2 fino alla fine del periodo di sorveglianza a seconda dell'endpoint specificato.

^dn₂ = Numero di partecipanti a rischio per l'endpoint.

^eL'intervallo credibile per VE è stato calcolato utilizzando un modello beta-binomiale con beta precedente (0,700102, 1) aggiustato per il tempo di sorveglianza.

^fL'intervallo di confidenza (CI) per VE è derivato in base al metodo Clopper e Pearson adattato al tempo di sorveglianza.

La VE nei partecipanti alla popolazione con efficacia disponibile era simile ai risultati nella popolazione con efficacia valutabile. Il VE per la prevenzione della malattia COVID-19 dopo la dose 1 è dell'82%, nella popolazione con efficacia disponibile. Sulla base del numero di casi accumulati dopo la dose 1 e prima della dose 2, sembra esserci una certa protezione contro la malattia COVID-19 dopo una dose; tuttavia, questi dati non forniscono informazioni sulla protezione a lungo termine oltre i 21 giorni dopo una singola dose.

Riepilogo dell'efficacia

I dati presentati in questa richiesta EUA erano coerenti con le raccomandazioni stabilite nella Guida della FDA sull'autorizzazione all'uso di emergenza per i vaccini per prevenire COVID-19 e soddisfacevano i criteri di successo prespecificati stabiliti nel protocollo. Nelle analisi intermedie e finali pianificate, l'efficacia del vaccino dopo 7 giorni dopo la dose 2 è stata del 95% (95% CI 90,3; 97,6) nei partecipanti senza precedente evidenza di infezione da SARS-CoV-2 e> 94% nel gruppo di partecipanti con o senza precedente infezione. I risultati di efficacia sono stati costantemente robusti (≥ 93%) nei sottogruppi demografici.

L'efficacia contro COVID-19 grave che si verificava dopo la prima dose era dell'88,9% (IC 95% 20,1, 99,7), con un VE stimato del 75,0% (IC 95% -152,6, 99,5) (1 caso nel gruppo BNT162b2 e 4 casi nel gruppo placebo gruppo) contro COVID-19 grave che si manifesta almeno 7 giorni dopo la dose 2.

Tra tutti i partecipanti (indipendentemente dall'evidenza di infezione prima o durante il regime di vaccinazione), 50 casi di COVID-19 si sono verificati dopo la Dose 1 nel gruppo BNT162b2 rispetto ai 275 casi nel gruppo placebo, indicando una VE stimata dell'82% (95% CI: 75,6%, 86,9%) contro COVID-19 confermato che si verifica dopo la dose 1, con VE del 52,4% (95% CI: 29,5%, 68,4%) tra la dose 1 e la dose 2. L'efficacia osservata dopo la dose 1 e prima della dose 2, da un'analisi post-hoc, non può supportare una conclusione sull'efficacia di una singola dose del vaccino, perché il tempo di osservazione è limitato dal fatto che la maggior parte dei partecipanti ha ricevuto un

seconda dose dopo tre settimane. Lo studio non prevedeva un braccio monodose per effettuare un confronto adeguato.

5.2.6. Sicurezza

Panoramica sugli eventi avversi

Tabella 14 di seguito presenta una panoramica di tutti gli eventi avversi nella popolazione di sicurezza di fase 2/3. Una percentuale più alta di soggetti vaccinati ha riportato eventi avversi rispetto a quelli che hanno ricevuto placebo, e questo squilibrio è stato determinato dalla reattogenicità (eventi avversi sollecitati) segnalati nei 7 giorni successivi alla vaccinazione e da eventi avversi non richiesti corrispondenti a sintomi di reattogenicità tra i partecipanti non nel sottogruppo di reattogenicità (vedere presentazione di eventi avversi non richiesti in una sezione successiva). Le proporzioni di partecipanti con eventi avversi gravi, decessi e ritiri a causa di eventi avversi sono state bilanciate tra i gruppi di trattamento.

Tabella 14. Panoramica sulla sicurezza dello studio C4591001 - Dai 16 anni in su

Partecipanti che sperimentano almeno uno:	BNT162b2 n / N (%)	Placebo n / N (%)
AE immediato non richiesto Entro 30 minuti dalla vaccinazione ^{un}		
Dose n. 1	78/18801 (0,4)	66/18785 (0,4)
Dose n. 2	52/18494 (0,3)	39/18470 (0,2)
Reazione al sito di iniezione sollecitata entro 7 giorni ^b		
Dose n. 1	3216/4093 (78,6)	525/4090 (12,8)
Dose n. 2	2748/3758 (73,1)	396/3749 (10,6)
AE sistemico richiesto entro 7 giorni ^b		
Dose n. 1	2421/4093 (59,1)	1922/4090 (47,0)
Dose n. 2	2627/3758 (69,9)	1267/3749 (33,8)
Dalla dose 1 a 1 mese dopo la dose 2 ^{un}		
EA non grave non richiesto	5071/18801 (27,0)	2356/18785 (12,5)
SAE	103/18801 (0,5)	81/18785 (0,4)
Dalla Dose 1 fino alla data limite (popolazione di sicurezza)		
SAE	124/18801 (0,7)	101/18785 (0,5)
Dalla Dose 1 fino alla data limite (tutti iscritti) ^c		
Ritiro di eventi avversi dovuti	37/21621 (0,6)	30/21631 (0,5)
SAE	126/21621 (0,6)	111/21631 (0,5)
Deceduti	2/21621 (0,0)	4/21631 (0,0)

Fonte: c4591001-safety-tables-ae3.pdf pagine 216,446,459,463; c4591001-tabelle-di-sicurezza-cos-reacto.pdf, pagine 113-114. n = numero di partecipanti con la reazione o AE specificata.

^{un} N: numero di partecipanti alla popolazione di sicurezza della fase 2/3.

^b N: numero di partecipanti al sottogruppo di reattogenicità della popolazione di sicurezza di fase 2/3.

^c N: numero di partecipanti nella popolazione totale iscritta. Data limite

dell'analisi dei dati: 14 novembre 2020.

Reazioni locali sollecitate ed eventi avversi sistemici

Alla data limite, i dati sulla reattogenicità richiesti nei partecipanti di 16 e 17 anni di età non sono stati raccolti dal diario elettronico e non sono disponibili. I sintomi coerenti con la reattogenicità sollecitata che sono stati segnalati da questi partecipanti sono stati raccolti e analizzati come eventi avversi non richiesti e sono discussi con la revisione di quei dati.

S Reazioni locali olicitate

Per ciascun gruppo di età nel sottogruppo di reattogenicità (più giovane: da 18 a 55 anni, più vecchio: > 55 anni) e in generale (da 18 anni in su), l'inizio mediano delle reazioni locali nel gruppo vaccino era da 0 (giorno di vaccinazione) a 2 giorni dopo una delle due dosi ed è durato una durata mediana compresa tra 1 e 2 giorni.

Per entrambi i gruppi di età, il dolore al sito di iniezione è stata la reazione avversa locale sollecitata più frequentemente. Dopo la dose 2, il gruppo di età più giovane ha riportato dolore più frequentemente rispetto al gruppo di età più anziana (77,8% vs 66,1%) e dolore caratterizzato come moderato (27,1% vs 18,0%); un modello simile è stato osservato dopo la dose 1. L'arrossamento e il gonfiore nel sito di iniezione dopo ciascuna dose erano generalmente simili per entrambi i gruppi di età.

Analisi dei sottogruppi per età

Tabella 15. Frequenza delle reazioni locali sollecitate entro 7 giorni dopo ogni vaccinazione, sottogruppo di reattività della popolazione di fase 2/3 per la sicurezza *, da 18 a 55 anni di età

Reazione locale	BNT162b2	Placebo	BNT162b2	Placebo
	Dose 1 N = 2238 n (%)	Dose 1 N = 2248 n (%)	Dose 2 N = 2045 n (%)	Dose 2 N = 2053 n (%)
Dolore ^{un}				
Qualunque	1904 (83,1)	322 (14,0)	1632 (77,8)	245 (11,7)
Blando	1170 (51,1)	308 (13,4)	1039 (49,5)	225 (10,7)
Moderare	710 (31,0)	12 (0,5)	568 (27,1)	20 (1,0)
Acuto	24 (1,0)	2 (0,1)	25 (1,2)	0 (0,0)
Arrossamento ^o				
Qualunque	104 (4,5)	26 (1,1)	123 (5,9)	14 (0,7)
Blando	70 (3,1)	16 (0,7)	73 (3,5)	8 (0,4)
Moderare	28 (1,2)	6 (0,3)	40 (1,9)	6 (0,3)
Acuto	6 (0,3)	4 (0,2)	10 (0,5)	0 (0,0)
Rigonfiamento ^o				
Qualunque	132 (5,8)	11 (0,5)	132 (6,3)	5 (0,2)
Blando	88 (3,8)	3 (0,1)	80 (3,8)	3 (0,1)
Moderare	39 (1,7)	5 (0,2)	45 (2,1)	2 (0,1)
Acuto	5 (0,2)	3 (0,1)	7 (0,3)	0 (0,0)

Fonte: adattato da EUA 27034, emendamento 3, tabella 17. n = numero di partecipanti con la reazione specificata.

N = numero di partecipanti che hanno segnalato almeno 1 risposta sì o no per la reazione specificata dopo la dose specificata.

^{un} Lieve: non interferisce con l'attività; moderato: interferisce con l'attività; grave: impedisce l'attività quotidiana.

^o Lieve: da 2,0 a ≤ 5,0 cm; moderato: da 5,0 a ≤ 10,0 cm; grave: > 10,0 cm.

* Partecipanti al sottogruppo di reattogenicità della popolazione di sicurezza ≥ 16 anni di età iscritti entro il 9 ottobre 2020 e hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino o placebo.

Data limite dell'analisi dei dati: 14 novembre 2020.

Tabella 16. Frequenza delle reazioni locali sollecitate entro 7 giorni dopo ogni vaccinazione, sottogruppo di reattività della popolazione di fase 2/3 per la sicurezza *, > 55 anni di età e oltre

Reazione locale	BNT162b2	Placebo	BNT162b2	Placebo
	Dose 1	Dose 1	Dose 2	Dose 2
	N = 1802	N = 1792	N = 1660	N = 1646
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dolore^{un}				
Qualunque	1282 (71,1)	166 (9,3)	1098 (66,1)	127 (7,7)
Blando	1008 (55,9)	160 (8,9)	792 (47,7)	125 (7,6)
Moderare	270 (15,0)	6 (0,3)	298 (18,0)	2 (0,1)
Acuto	4 (0,2)	0 (0,0)	8 (0,5)	0 (0,0)
Arrossamento^b				
Qualunque	85 (4,7)	19 (1,1)	120 (7,2)	12 (0,7)
Blando	55 (3,1)	12 (0,7)	59 (3,6)	8 (0,5)
Moderare	27 (1,5)	5 (0,3)	53 (3,2)	3 (0,2)
Acuto	3 (0,2)	2 (0,1)	8 (0,5)	1 (0,1)
Rigonfiamento^b				
Qualunque	118 (6,5)	21 (1,2)	124 (7,5)	11 (0,7)
Blando	71 (3,9)	10 (0,6)	68 (4,1)	5 (0,3)
Moderare	45 (2,5)	11 (0,6)	53 (3,2)	5 (0,3)
Acuto	2 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,2)	1 (0,1)

Fonte: EUA 27036, emendamento 3, tabella 21.

n = numero di partecipanti con la reazione specificata.

N = numero di partecipanti che hanno segnalato almeno 1 risposta sì o no per la reazione specificata dopo la dose specificata.

^{un} Lieve: non interferisce con l'attività; moderato: interferisce con l'attività; grave: impedisce l'attività quotidiana.

^b Lieve: da 2,0 a ≤ 5,0 cm; moderato: da 5,0 a ≤ 10,0 cm; grave: > 10,0 cm.

* Partecipanti al sottogruppo di reattogenicità della popolazione di sicurezza ≥ 16 anni di età iscritti entro il 9 ottobre 2020 e hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino o placebo.

Data limite dell'analisi dei dati: 14 novembre 2020.

Sollecitato Eventi avversi sistemici

Per ciascun gruppo di età nel sottogruppo di reattogenicità (più giovane: da 18 a 55 anni, più vecchio: > 55 anni) e in generale (da 18 anni in poi), l'insorgenza mediana di eventi avversi sistemici nel gruppo vaccino in generale è stata di 1 o 2 giorni dopo dose ed è durata una durata mediana di 1 giorno.

La frequenza e la gravità degli eventi avversi sistemici erano maggiori nei gruppi di età più giovane rispetto a quelli più anziani. All'interno di ciascun gruppo di età, la frequenza e la gravità degli eventi avversi sistemici erano maggiori dopo la dose 2 rispetto alla dose 1, ad eccezione di vomito e diarrea, che erano generalmente simili indipendentemente dalla dose. Per entrambi i gruppi di età, affaticamento, mal di testa e dolore muscolare nuovo / peggiorato erano i più comuni.

Analisi dei sottogruppi per età

Tabella 17. Frequenza degli eventi avversi sistemici richiesti entro 7 giorni dopo ogni vaccinazione - Sottogruppo di reattività della popolazione di fase 2/3 per la sicurezza *, da 18 a 55 anni di età

Evento avverso	BNT162b2	Placebo	BNT162b2	Placebo
	Dose 1	Dose 1	Dose 2	Dose 2
	N = 2238	N = 2248	N = 2045	N = 2053
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Febbre				
≥38,0 °C	85 (3,7)	20 (0,9)	331 (15,8)	10 (0,5)
> 38,0 °C a 38,4 °C	64 (2,8)	10 (0,4)	194 (9,2)	5 (0,2)
> 38,4 °C a 38,9 °C	15 (0,7)	5 (0,2)	110 (5,2)	3 (0,1)
> 38,9 °C a 40,0 °C	6 (0,3)	3 (0,1)	26 (1,2)	2 (0,1)
> 40,0 °C	0 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,0)	0 (0,0)

Evento avverso	BNT162b2	Placebo	BNT162b2	Placebo
	Dose 1 N = 2238 n (%)	Dose 1 N = 2248 n (%)	Dose 2 N = 2045 n (%)	Dose 2 N = 2053 n (%)
Fatica^{un}				
Qualunque	1085 (47,4)	767 (33,4)	1247 (59,4)	479 (22,8)
Blando	597 (26,1)	46 (20,3)	442 (21,1)	248 (11,8)
Moderare	455 (19,9)	289 (12,6)	708 (33,7)	217 (10,3)
Acuto	33 (1,4)	11 (0,5)	97 (4,6)	14 (0,7)
Mal di testa^{un}				
Qualunque	959 (41,9)	775 (33,7)	1085 (51,7)	506 (24,1)
Blando	628 (27,4)	505 (22,0)	538 (25,6)	321 (15,3)
Moderare	308 (13,4)	251 (10,9)	480 (22,9)	170 (8,1)
Acuto	23 (1,0)	19 (0,8)	67 (3,2)	15 (0,7)
Brividi^{un}				
Qualunque	321 (14,0)	146 (6,4)	737 (35,1)	79 (3,8)
Blando	230 (10,0)	111 (4,8)	359 (17,1)	65 (3,1)
Moderare	82 (3,6)	33 (1,4)	333 (15,9)	14 (0,7)
Acuto	9 (0,4)	2 (0,1)	45 (2,1)	0 (0,0)
Vomito^b				
Qualunque	28 (1,2)	28 (1,2)	40 (1,9)	25 (1,2)
Blando	24 (1,0)	22 (1,0)	28 (1,3)	16 (0,8)
Moderare	4 (0,2)	5 (0,2)	8 (0,4)	9 (0,4)
Acuto	0 (0,0)	1 (0,0)	4 (0,2)	0 (0,0)
Diarrea^c				
Qualunque	255 (11,1)	270 (11,7)	219 (10,4)	177 (8,4)
Blando	206 (9,0)	217 (9,4)	179 (8,5)	144 (6,8)
Moderare	46 (2,0)	52 (2,3)	36 (1,7)	32 (1,5)
Acuto	3 (0,1)	1 (0,0)	4 (0,2)	1 (0,0)
Nuovo o peggiorato				
dolore muscolare^{un}				
Qualunque	487 (21,3)	249 (10,8)	783 (37,3)	173 (8,2)
Blando	256 (11,2)	175 (7,6)	326 (15,5)	111 (5,3)
Moderare	218 (9,5)	72 (3,1)	410 (19,5)	59 (2,8)
Acuto	13 (0,6)	2 (0,1)	47 (2,2)	3 (0,1)
Dolore articolare nuovo o peggiorato^{un}				
Qualunque	251 (11,0)	138 (6,0)	459 (21,9)	109 (5,2)
Blando	147 (6,4)	95 (4,1)	205 (9,8)	54 (2,6)
Moderare	99 (4,3)	43 (1,9)	234 (11,2)	51 (2,4)
Acuto	5 (0,2)	0 (0,0)	20 (1,0)	4 (0,2)
Uso di farmaci antipiretici o antidolorifici				
	638 (27,8)	332 (14,4)	945 (45,0)	266 (12,6)

Fonte: adattato da EUA 27036, emendamento 3, tabella 19. n = numero di partecipanti con la reazione specificata.

N = numero di partecipanti al sottogruppo di reattogenicità che hanno segnalato almeno 1 risposta sì o no per la reazione specificata dopo la dose specificata.

^{un} Lieve: non interferisce con l'attività; moderato: una certa interferenza con l'attività; grave: impedisce l'attività quotidiana.

^b Lieve: da 1 a 2 volte in 24 ore; moderato: > 2 volte in 24 ore; grave: richiede idratazione endovenosa.

^c Lieve: da 2 a 3 feci molli in 24 ore; moderato: da 4 a 5 feci molli in 24 ore; grave: 6 o più feci molli in 24 ore.

* Partecipanti al sottogruppo di reattogenicità della popolazione di sicurezza \geq 16 anni di età iscritti entro il 9 ottobre 2020 e hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino o placebo.

Data limite dell'analisi dei dati: 14 novembre 2020.

Tabella 18. Frequenza degli eventi avversi sistemici richiesti entro 7 giorni dopo ogni vaccinazione - Sottogruppo di reattività della popolazione di fase 2/3 per la sicurezza *, > 55 anni di età e oltre

Evento avverso	BNT162b2	Placebo	BNT162b2	Placebo
	Dose 1	Dose 1	Dose 2	Dose 2
	N = 1802	N = 1792	N = 1660	N = 1646
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Febbre				
≥38,0 °C	26 (1,4)	7 (0,4)	181 (10,9)	4 (0,2)
> 38,0 °C a 38,4 °C	23 (1,3)	2 (0,1)	131 (7,9)	2 (0,1)
> 38,4 °C a 38,9 °C	1 (0,1)	3 (0,2)	45 (2,7)	1 (0,1)
> 38,9 °C a 40,0 °C	1 (0,1)	2 (0,1)	5 (0,3)	1 (0,1)
> 40,0 °C	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatica un				
Qualunque	615 (34,1)	405 (22,6)	839 (50,5)	277 (16,8)
Blando	373 (20,7)	252 (14,1)	351 (21,1)	161 (9,8)
Moderare	240 (13,3)	150 (8,4)	442 (26,6)	114 (6,9)
Acuto	2 (0,1)	3 (0,2)	46 (2,8)	2 (0,1)
Mal di testa un				
Qualunque	454 (25,2)	325 (18,1)	647 (39,0)	229 (13,9)
Blando	348 (19,3)	242 (13,5)	422 (25,4)	165 (10,0)
Moderare	104 (5,8)	80 (4,5)	216 (13,0)	60 (3,6)
Acuto	2 (0,1)	3 (0,2)	9 (0,5)	4 (0,2)
Brividi un				
Qualunque	113 (6,3)	57 (3,2)	377 (22,7)	46 (2,8)
Blando	87 (4,8)	40 (2,2)	199 (12,0)	35 (2,1)
Moderare	26 (1,4)	16 (0,9)	161 (9,7)	11 (0,7)
Acuto	0 (0,0)	1 (0,1)	17 (1,0)	0 (0,0)
Vomito b				
Qualunque	9 (0,5)	9 (0,5)	11 (0,7)	5 (0,3)
Blando	8 (0,4)	9 (0,5)	9 (0,5)	5 (0,3)
Moderare	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Acuto	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Diarrea c				
Qualunque	147 (8,2)	118 (6,6)	137 (8,3)	99 (6,0)
Blando	118 (6,5)	100 (5,6)	114 (6,9)	73 (4,4)
Moderare	26 (1,4)	17 (0,9)	21 (1,3)	22 (1,3)
Acuto	3 (0,2)	1 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,2)
Nuovo o peggiorato				
dolore muscolare un				
Qualunque	251 (13,9)	149 (8,3)	477 (28,7)	87 (5,3)
Blando	168 (9,3)	100 (5,6)	202 (12,2)	57 (3,5)
Moderare	82 (4,6)	46 (2,6)	259 (15,6)	29 (1,8)
Acuto	1 (0,1)	3 (0,2)	16 (1,0)	1 (0,1)
Dolore articolare nuovo o peggiorato un				
Qualunque	155 (8,6)	109 (6,1)	313 (18,9)	61 (3,7)
Blando	101 (5,6)	68 (3,8)	161 (9,7)	35 (2,1)
Moderare	52 (2,9)	40 (2,2)	145 (8,7)	25 (1,5)
Acuto	2 (0,1)	1 (0,1)	7 (0,4)	1 (0,1)

	BNT162b2	Placebo	BNT162b2	Placebo
	Dose 1	Dose 1	Dose 2	Dose 2
	N = 1802	N = 1792	N = 1660	N = 1646
Evento avverso	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Uso di farmaci antipiretici o antidolorifici	358 (19,9)	213 (11,9)	625 (37,7)	161 (9,8)

Fonte: EUA 27036, emendamento 3, tabella 23.

n = numero di partecipanti con la reazione specificata.

N = numero di partecipanti al sottogruppo di reattogenicità che hanno segnalato almeno 1 risposta sì o no per la reazione specificata dopo la dose specificata.

^{un} Lieve: non interferisce con l'attività; moderato: una certa interferenza con l'attività; grave: impedisce l'attività quotidiana.

^b Lieve: da 1 a 2 volte in 24 ore; moderato: > 2 volte in 24 ore; grave: richiede idratazione endovenosa.

^c Lieve: da 2 a 3 feci molli in 24 ore; moderato: da 4 a 5 feci molli in 24 ore; grave: 6 o più feci molli in 24 ore.

* Partecipanti al sottogruppo di reattogenicità della popolazione di sicurezza \geq 16 anni di età iscritti entro il 9 ottobre 2020 e hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino o placebo.

Data limite dell'analisi dei dati: 14 novembre 2020.

Eventi avversi non richiesti (non gravi)

Una frequenza più alta di eventi avversi non richiesti e non gravi è stata segnalata nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo ed è stata principalmente attribuita a reazioni locali ed eventi avversi sistemici in soggetti non nel sottogruppo di reattogenicità e sono coerenti con le reazioni / eventi sollecitati riportati dalla reattogenicità sottogruppo di partecipanti durante i primi 7 giorni successivi alla vaccinazione. [Tabella 19](#) di seguito presenta eventi avversi non richiesti segnalati da almeno l'1% dei partecipanti a qualsiasi gruppo di trattamento [per la popolazione di sicurezza di fase 2/3](#).

Le segnalazioni di linfadenopatia erano sbilanciate con un numero notevolmente maggiore di casi nel gruppo vaccino (64) rispetto al gruppo placebo (6), il che è plausibilmente correlato alla vaccinazione. La paralisi di Bell è stata segnalata da quattro partecipanti al vaccino e nessuno nel gruppo placebo. Questi casi si sono verificati a 3,

9, 37 e 48 giorni dopo la vaccinazione. Un caso (insorgenza a 3 giorni dopo la vaccinazione) è stato segnalato come risolto con sequele entro tre giorni dall'esordio, e gli altri tre sono stati segnalati come continuativi o risolutivi a partire dal cut-off dei dati del 14 novembre 2020 con durate continue di 10,

15 e 21 giorni, rispettivamente. La frequenza osservata della paralisi di Bell segnalata nel gruppo vaccino è coerente con il tasso di base atteso nella popolazione generale e non esiste una base chiara su cui concludere una relazione causale in questo momento, ma la FDA raccomanderà la sorveglianza per i casi di paralisi di Bell con la distribuzione del vaccino in popolazioni più ampie. Non c'erano altri pattern o squilibri numerici notevoli tra i gruppi di trattamento per categorie specifiche (classificazione per sistemi e organi o termine preferito) di eventi avversi non gravi, inclusi altri eventi neurologici, neuroinfiammatori e trombotici, che suggerissero una relazione causale con BNT162b2 vaccino.

Tabella 19. Frequenza di eventi avversi non richiesti con insorgenza in $\geq 1\%$ dei partecipanti in qualsiasi gruppo di trattamento dalla dose 1 a 1 mese dopo la dose 2, popolazione di sicurezza di fase 2/3 *, 16 anni di età e più

Classe per sistemi e organi Termine preferito	BNT162b2	Placebo	Totale
	N = 18801 n (%)	N = 18785 n (%)	N = 37586 n (%)
Disturbi generali e amministrazione condizioni del posto	3521 (18,7)	737 (3,9)	4258 (11,3)
Dolore al sito di iniezione	2125 (11,3)	286 (1,5)	2411 (6,4)
Fatica	1029 (5,5)	260 (1,4)	1289 (3,4)
Piressia	1146 (6,1)	61 (0,3)	1207 (3,2)
Brividi	999 (5,3)	87 (0,5)	1086 (2,9)
Dolore	455 (2,4)	36 (0,2)	491 (1,3)
Tessuto muscoloscheletrico e connettivo disturbi	1387 (7,4)	401 (2,1)	1788 (4,8)
Mialgia	909 (4,8)	126 (0,7)	1035 (2,8)
Artralgia	212 (1,1)	82 (0,4)	294 (0,8)
Disturbi del sistema nervoso	1158 (6,2)	460 (2,4)	1618 (4,3)
Mal di testa	973 (5,2)	304 (1,6)	1277 (3,4)
Disordini gastrointestinali	565 (3,0)	368 (2,0)	933 (2,5)
Diarrea	194 (1,0)	149 (0,8)	343 (0,9)
Nausea	216 (1,1)	63 (0,3)	279 (0,7)

Fonte: analisi FDA.

Eventi avversi in qualsiasi PT = almeno un evento avverso sperimentato (indipendentemente dal termine preferito MedDRA): n / N. n = numero di partecipanti che hanno segnalato almeno 1 occorrenza dell'evento specificato.

di qualsiasi evento. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato. Questo valore è il denominatore per i calcoli percentuali.

* Partecipanti ≥ 16 anni di età iscritti entro il 9 ottobre 2020 e hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino o placebo. Data limite dell'analisi dei dati: 14 novembre 2020.

Analisi dei sottogruppi per età

16 e 17 anni di età: la tabella seguente rappresenta un riepilogo generato dalla FDA di eventi avversi non richiesti coerenti con la reattogenicità e eventi avversi che si sono verificati a $\geq 1\%$ e oltre nel gruppo vaccino BNT162b2, classificati in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e termine preferito.

Tabella 20. Frequenza di eventi avversi non richiesti con insorgenza in $\geq 1\%$ dei partecipanti in qualsiasi gruppo di trattamento dalla dose 1 a 1 mese dopo la dose 2, popolazione di sicurezza di fase 2/3 *, 16 e 17 anni di età

Classe per sistemi e organi Termine preferito	BNT162b2	Placebo	Totale
	N = 53 n (%)	N = 50 n (%)	N = 103 n (%)
Patologie sistemiche e sito di somministrazione condizioni	7 (13,2)	3 (6,0)	10 (9,7)
Dolore al sito di iniezione	5 (9,4)	2 (4,0)	7 (6,8)
Piressia	5 (9,4)	0	5 (4,9)
Dolore	2 (3,8)	0	2 (1,9)
Brividi	1 (1,9)	0	1 (1,0)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	1 (1,9)	0	1 (1,0)
Concussione	1 (1,9)	0	1 (1,0)
Frattura delle ossa facciali	1 (1,9)	0	1 (1,0)
Incidente stradale	1 (1,9)	0	1 (1,0)
Indagini	1 (1,9)	0	1 (1,0)
La temperatura corporea è aumentata	1 (1,9)	0	1 (1,0)

Fonte: analisi FDA.

Eventi avversi in qualsiasi PT = almeno un evento avverso sperimentato (indipendentemente dal termine preferito MedDRA): n / N. n = numero di partecipanti che hanno segnalato almeno 1 occorrenza dell'evento specificato.

di qualsiasi evento. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato. Questo valore è il denominatore per i calcoli percentuali.

* Partecipanti ≥ 16 anni di età iscritti entro il 9 ottobre 2020 e hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino o placebo. Data limite dell'analisi dei dati: 14 novembre 2020.

Tabella 21. Frequenza di eventi avversi non richiesti con insorgenza in $\geq 1\%$ dei partecipanti in qualsiasi gruppo di trattamento dalla dose 1 a 1 mese dopo la dose 2, popolazione di sicurezza di fase 2/3 *, di età pari o superiore a 65 anni

Classe per sistemi e organi Termine preferito	BNT162b2 (N = 4058) n (%)	Placebo (N = 4043) n (%)	Totale (N = 8101) n (%)
Disturbi generali e sito di amministrazione condizioni	577 (14,2)	118 (2,9)	695 (8,6)
Dolore al sito di iniezione	361 (8,9)	39 (1,0)	400 (4,9)
Fatica	175 (4,3)	44 (1,1)	219 (2,7)
Brividi	143 (3,5)	19 (0,5)	162 (2,0)
Piressia	148 (3,6)	10 (0,2)	158 (2,0)
Dolore	60 (1,5)	7 (0,2)	67 (0,8)
Muscoloscheletrico e tessuto connettivo disturbi	231 (5,7)	83 (2,1)	314 (3,9)
Mialgia	125 (3,1)	23 (0,6)	148 (1,8)
Artralgia	42 (1,0)	21 (0,5)	63 (0,8)
Dolore alle estremità	33 (0,8)	10 (0,2)	43 (0,5)
Disturbi del sistema nervoso	179 (4,4)	87 (2,2)	266 (3,3)
Mal di testa	127 (3,1)	45 (1,1)	172 (2,1)
Disordini gastrointestinali	127 (3,1)	72 (1,8)	199 (2,5)
Diarrea	49 (1,2)	26 (0,6)	75 (0,9)
Nausea	40 (1,0)	13 (0,3)	53 (0,7)

Fonte: analisi FDA.

Eventi avversi in qualsiasi PT = almeno un evento avverso sperimentato (indipendentemente dal termine preferito MedDRA): n / N. n = numero di partecipanti che hanno segnalato almeno 1 occorrenza dell'evento specificato.

di qualsiasi evento. N = numero di partecipanti nel gruppo specificato. Questo valore è il denominatore per i calcoli percentuali.

* Partecipanti > 16 anni di età iscritti entro il 9 ottobre 2020 e hanno ricevuto almeno 1 dose di vaccino o placebo. Data limite dell'analisi dei dati: 14 novembre 2020.

La FDA ha condotto in modo indipendente le query MedDRA standard (SMQ) utilizzando il software sviluppato dalla FDA (MAED) per valutare le costellazioni di termini preferiti di eventi avversi non richiesti che potrebbero rappresentare varie malattie e condizioni, incluse ma non limitate a condizioni allergiche, neurologiche, infiammatorie e autoimmuni. Gli SMQ, condotti sulla popolazione di sicurezza di fase 2/3 tutta arruolata, hanno rivelato un leggero squilibrio numerico di eventi avversi che potenzialmente rappresentano reazioni allergiche, con più partecipanti che hanno segnalato eventi avversi correlati all'ipersensibilità nel gruppo vaccino (137 [0,63%]) rispetto con il gruppo placebo (111 [0,51%]). Nessuno squilibrio tra i gruppi di trattamento era evidente per nessuno degli altri SMQ valutati.

Eventi avversi immediati (popolazione di sicurezza di fase 2/3)

La frequenza di eventi avversi immediati riportati nel gruppo vaccino è stata dello 0,4% dopo la dose 1 e $< 0,3\%$ dopo la dose 2 ed era principalmente coerente con gli eventi di reattogenicità sollecitati. In entrambi i gruppi di studio, l'evento avverso immediato più frequentemente segnalato è stato il dolore al sito di iniezione (vaccino BNT162b2 0,3%, placebo 0,2%).

Ritiro dallo studio a causa di un evento avverso (popolazione interamente iscritta)

Dei 43.448 partecipanti arruolati, 37 (0,2%) destinatari del vaccino e 30 (0,1%) destinatari del placebo (0,1%) e nessun adolescente di età compresa tra 16 e < 18 anni, si è ritirato dallo studio a causa di un AE. Gli eventi avversi nel SOC dei disturbi generali e delle condizioni relative alla sede di somministrazione (7 vaccini, 3 placebo) erano comuni, con il dolore al sito di iniezione il più frequente (2 vaccini, 0 placebo).

Eventi avversi gravi

Deceduti

Un totale di sei (2 vaccini, 4 placebo) su 43.448 partecipanti arruolati (0,01%) sono morti durante il periodo di riferimento dal 29 aprile 2020 (primo partecipante, prima visita) al 14 novembre 2020 (data limite). Entrambi i destinatari del vaccino avevano un'età > 55 anni; uno ha subito un arresto cardiaco 62 giorni dopo la vaccinazione n. 2 ed è morto 3 giorni dopo, e l'altro è morto di arteriosclerosi 3 giorni dopo la vaccinazione n. 1. I destinatari del placebo sono morti per infarto miocardico (n = 1), ictus emorragico (n = 1) o cause sconosciute (n = 2); tre dei quattro decessi si sono verificati nel gruppo più anziano (> 55 anni di età). Tutti i decessi rappresentano eventi che si verificano nella popolazione generale delle fasce di età in cui si sono verificati, con una velocità simile.

SAE non fatali

Nella popolazione di tutti gli arruolati di (totale N = 43.448), le proporzioni di partecipanti che hanno segnalato almeno 1 SAE durante il periodo di tempo dalla dose 1 alla data limite dei dati (14 novembre 2020) sono state dello 0,6% nel gruppo vaccino BNT162b2 e 0,5% nel gruppo placebo. Gli eventi avversi gravi più comuni nel gruppo vaccino che erano numericamente più alti rispetto al gruppo placebo erano appendicite (0,04%), infarto miocardico acuto (0,02%) e accidente cerebrovascolare (0,02%) e nel braccio placebo numericamente più alto rispetto al braccio vaccino erano polmonite (0,03%), fibrillazione atriale (0,02%) e sincope (0,02%). Il verificarsi di eventi avversi gravi che coinvolgono classi per sistemi e organi e termini preferiti specifici sono stati altrimenti bilanciati tra i gruppi di trattamento, incluso nessuno squilibrio generale negli eventi avversi cardiovascolari gravi.

L'appendicite è stata segnalata come SAE per 12 partecipanti e numericamente più alta nel gruppo vaccino: 8 partecipanti al vaccino ([appendicite [n = 7], appendicite perforata [n = 1]) e 4 partecipanti al placebo (appendicite [n = 2], appendicite perforata [n = 1], appendicite complicata [n = 1]). Tutti i partecipanti al vaccino (n = 8) e 2 partecipanti al placebo avevano un'età inferiore ai 65 anni. I casi sono stati considerati non correlati alla vaccinazione dai ricercatori dello studio e si sono verificati non più frequentemente del previsto nei gruppi di età indicati. La FDA concorda sul fatto che non esiste una base chiara su cui sospettare che questo squilibrio rappresenti un rischio correlato al vaccino.

Tre eventi avversi gravi segnalati nel gruppo BNT162 sono stati considerati dallo sperimentatore come correlati alla somministrazione del vaccino o del vaccino: lesione alla spalla, aritmia ventricolare e linfadenopatia. Il ricercatore e lo sponsor pensavano che la lesione alla spalla fosse correlata alla somministrazione del vaccino. Due SAE nel gruppo BNT162b2 e nessuno nel gruppo placebo sono stati considerati dallo sperimentatore, ma non dallo Sponsor, in relazione alla vaccinazione dello studio: lesione alla spalla (n = 1), aritmia ventricolare in un partecipante con condizioni cardiache note (n = 1) e linfadenopatia temporalmente dopo la vaccinazione (n = 1). Secondo l'opinione della FDA in seguito alla revisione delle narrative degli eventi avversi, due di questi eventi sono stati considerati come possibilmente correlati al vaccino: lesioni alla spalla possibilmente correlate alla somministrazione del vaccino o al vaccino stesso, e linfadenopatia che coinvolge l'ascella controlaterale al sito di iniezione del vaccino. Per la linfadenopatia, l'evento è stato associato temporalmente e biologicamente plausibile.

Tra i partecipanti di età compresa tra 16 e 17 anni, c'era 1 partecipante nel gruppo del vaccino che ha subito un SAE di frattura delle ossa facciali, che non è stato considerato correlato all'intervento dello studio da parte dello sperimentatore.

Casi sospetti di COVID-19

Come specificato nel protocollo, i casi sospetti di COVID-19 sintomatico che non erano stati confermati dalla PCR non sono stati registrati come eventi avversi a meno che non soddisfacessero i criteri normativi di gravità. Sono stati segnalati due casi gravi di COVID-19 sospetto ma non confermato, entrambi nel gruppo vaccino, e le narrazioni sono state riviste. In un caso, un uomo di 36 anni senza comorbidità mediche ha manifestato febbre, malessere, nausea, mal di testa e mialgie a partire dal giorno della Dose 2 ed è stato ricoverato 3 giorni dopo per un'ulteriore valutazione di apparenti infiltrati alla radiografia del torace e per il trattamento di disidratazione. Un test PCR nasofaringeo per SARS-CoV-2 è risultato negativo il giorno del ricovero ed è stata riportata come normale una TC del torace. Il partecipante è stato dimesso dall'ospedale 2 giorni dopo il ricovero. Con reperti di imaging toracico difficili da riconciliare, è possibile che questo evento rappresentasse la reattogenicità a seguito della seconda vaccinazione, un caso COVID-19 con test falso negativo che si è verificato meno di 7 giorni dopo il completamento della serie di vaccinazioni, o un processo infettivo non correlato. Nell'altro caso, un maschio di 66 anni senza comorbidità mediche ha manifestato febbre, mialgie e mancanza di respiro a partire da 28 giorni dopo la Dose 2 ed è stato ricoverato un giorno dopo con una TC anormale del torace che mostrava un piccolo consolidamento del lato sinistro. È stato dimesso dall'ospedale 2 giorni dopo e più test PCR nasofaringei raccolti in un periodo di 10 giorni a partire da 2 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi sono risultati negativi. È possibile, sebbene altamente improbabile, che questo evento rappresenti un caso COVID-19 con più test falsi negativi che si sono verificati più di 7 giorni dopo il completamento del regime vaccinale,

Tra 3410 casi totali di COVID-19 sospetto ma non confermato nella popolazione complessiva dello studio, 1594 si sono verificati nel gruppo vaccino rispetto a 1816 nel gruppo placebo. I casi sospetti di COVID-19 che si sono verificati entro 7 giorni dopo qualsiasi vaccinazione sono stati 409 nel gruppo vaccino rispetto a 287 nel gruppo placebo. È possibile che lo squilibrio nei casi sospetti di COVID-19 che si verificano nei 7 giorni successivi alla vaccinazione rappresenti la reattogenicità del vaccino con sintomi che si sovrappongono a quelli di COVID-19. Nel complesso, tuttavia, questi dati non sollevano la preoccupazione che la segnalazione specificata dal protocollo di casi di COVID-19 sospetti ma non confermati possa aver mascherato eventi avversi clinicamente significativi che non sarebbero stati altrimenti rilevati.

Analisi dei sottogruppi

Non sono stati identificati problemi di sicurezza specifici nelle analisi dei sottogruppi per età, razza, etnia, comorbidità mediche o precedente infezione da SARS-CoV-2 e il verificarsi di eventi avversi gravi, non richiesti e richiesti in questi sottogruppi è stato generalmente coerente con lo studio complessivo popolazione.

Gravidanze

Le partecipanti di sesso femminile allo studio in età fertile sono state sottoposte a screening per la gravidanza prima di ogni vaccinazione, con un test positivo che ha comportato l'esclusione o l'interruzione dalla vaccinazione in studio. Lo studio sta raccogliendo i risultati per tutte le gravidanze segnalate che si verificano dopo la vaccinazione o prima della vaccinazione e non rilevate dai test di screening pre-vaccinazione. Ventitré gravidanze sono state segnalate fino alla data di cut-off dei dati del 14 novembre 2020 (12 vaccini, 11 placebo). La vaccinazione dello studio si è verificata prima dell'ultimo periodo mestruale (LMP) in 5 partecipanti (4 vaccini, 2 placebo), entro 30 giorni dopo LMP in 8 partecipanti (4 vaccini, 6 placebo), > 30 giorni dopo LMP in 1 partecipante (0 vaccini, 2 placebo) e data dell'LMP non nota in 5 partecipanti (4 vaccini, 1 placebo). Gli eventi avversi non richiesti correlati alla gravidanza includono l'aborto spontaneo e la ritenzione dei prodotti del concepimento, entrambi nel gruppo placebo. I risultati della gravidanza sono diversi

sconosciuto in questo momento.

Valutazioni di laboratorio clinico

I test clinici di laboratorio (ematologia, chimica) sono stati valutati nello studio BNT162-01 e C4591001 di fase 1. L'unica anomalia di laboratorio comune riportata durante gli studi è stata la diminuzione transitoria dei linfociti 1-3 giorni dopo la dose 1, che è aumentata di frequenza con l'aumentare della dose, erano per lo più di grado 1-2, generalmente normalizzati alla successiva valutazione di laboratorio 6-8 giorni dopo la dose 1 e non si sono verificati dopo la dose 2. Tra i partecipanti alla fase 1 di C4591001 che hanno ricevuto la dose di 30 µg di BNT162b2, diminuzioni transitorie dei linfociti dopo la dose 1 si è verificato in 5 su 12 partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni e in 4 su 12 partecipanti di età compresa tra 65 e 85 anni. Questi cambiamenti ematologici transitori non erano associati a sintomi clinici.

Riepilogo sulla sicurezza

Le informazioni fornite dallo Sponsor erano adeguate per la revisione e per trarre conclusioni sulla sicurezza di BNT162b2 nel contesto dell'indicazione proposta e della popolazione per l'uso previsto ai sensi dell'EUA. Il numero di partecipanti nella popolazione di sicurezza di fase 2/3 (N = 37586; 18801 vaccino, 18785 placebo) soddisfa le aspettative della FDA's Guidance on Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 per l'efficacia e la durata mediana di almeno 11 mesi dopo il completamento della serie di vaccinazioni primarie a 2 dosi soddisfa le aspettative dell'agenzia nella Guida della FDA sull'autorizzazione all'uso di emergenza per i vaccini per prevenire COVID-19. L'intera popolazione arruolata conteneva più partecipanti di età > 16 anni, indipendentemente dalla durata del follow-up (43448; 21720 vaccino, 21728 placebo). Le caratteristiche demografiche e al basale di tutta la popolazione arruolata e della popolazione di sicurezza erano simili. Sebbene la durata mediana complessiva del follow-up nell'intera popolazione arruolata fosse inferiore a 2 mesi, poiché il protocollo è stato modificato per includere sottopopolazioni come individui con HIV e adolescenti, i dati di entrambe le popolazioni forniscono complessivamente un riepilogo completo della sicurezza.

Le reazioni del sito locale e gli eventi sistemici richiesti dopo la vaccinazione sono stati frequenti e per lo più da lievi a moderati. Le reazioni avverse sollecitate più comuni sono state reazioni al sito di iniezione (84,1%), affaticamento (62,9%), mal di testa (55,1%), dolore muscolare (38,3%), brividi (31,9%), dolore articolare (23,6%), febbre (14,2 %); reazioni avverse gravi si sono verificate dallo 0,0% al 4,6% dei partecipanti, sono state più frequenti dopo la dose 2 che dopo la dose 1 ed erano generalmente meno frequenti negli adulti di età ≥55 anni (≤2,8%) rispetto ai partecipanti più giovani (≤4,6%). Tra gli eventi avversi di particolare interesse, che potrebbero essere correlati al vaccino, la linfadenopatia è stata segnalata in 64 partecipanti (0,3%): 54 (0,5%) nel gruppo di età più giovane (da 16 a 55 anni); 10 (0,1%) nella fascia di età più anziana (> 55 anni); e 6 nel gruppo placebo. La durata media di questi eventi è stata di circa 10 giorni, con 11 eventi in corso al momento del cutoff dei dati. La paralisi di Bell è stata segnalata da quattro partecipanti al vaccino. Dalla dose 1 fino a 1 mese dopo la dose 2, ci sono state tre segnalazioni di paralisi di Bell nel gruppo vaccino e nessuna nel gruppo placebo. Questa frequenza osservata della paralisi di Bell riportata è coerente con il tasso di fondo previsto nella popolazione generale. Non c'erano altri schemi o squilibri numerici notevoli tra i gruppi di trattamento per categorie specifiche di eventi avversi non gravi (inclusi altri eventi neurologici, neuroinfiammatori e trombotici) che suggerissero una relazione causale con il vaccino BNT162b2. Dalla dose 1 fino a 1 mese dopo la dose 2, ci sono state tre segnalazioni di paralisi di Bell nel gruppo vaccino e nessuna nel gruppo placebo. Questa frequenza osservata della paralisi di Bell riportata è coerente con il tasso di fondo previsto nella popolazione generale. Non c'erano altri schemi o squilibri numerici notevoli tra i gruppi di trattamento per categorie specifiche di eventi avversi non gravi (inclusi altri eventi neurologici, neuroinfiammatori e trombotici) che suggerissero una relazione causale con il vaccino BNT162b2. Dalla dose 1 fino a 1 mese dopo la dose 2, ci sono state tre segnalazioni di paralisi di Bell nel gruppo vaccino e nessuna nel gruppo placebo. Questa frequenza osservata della paralisi di Bell riportata è coerente con il tasso di fondo previsto nella popolazione generale. Non c'erano altri schemi o squilibri numerici notevoli tra i gruppi di trattamento per categorie specifiche di eventi avversi non gravi (inclusi altri eventi neurologici, neuroinfiammatori e trombotici) che suggerissero una relazione causale con il vaccino BNT162b2.

Nel periodo di riferimento si sono verificati un totale di sei decessi (2 decessi nel gruppo vaccino, 4 nel placebo). Nel gruppo vaccino, un partecipante con obesità al basale e aterosclerosi preesistente è morto 3 giorni dopo la dose 1 e l'altro partecipante ha subito un arresto cardiaco

60 giorni dopo la dose 2 e morì 3 giorni dopo. Dei quattro decessi nel braccio placebo, la causa era sconosciuta per due di loro e gli altri due partecipanti sono morti rispettivamente per ictus emorragico (n = 1) e infarto del miocardio (n = 1); tre decessi si sono verificati nel gruppo più anziano (> 55 anni di età). Tutti i decessi rappresentano eventi che si verificano nella popolazione generale delle fasce di età in cui si sono verificati, con una velocità simile.

La frequenza di eventi avversi gravi non fatali è stata bassa (<0,5%), senza squilibri significativi tra i bracci dello studio. Gli eventi avversi più comuni nel braccio vaccino che erano numericamente più alti rispetto al braccio placebo erano appendicite (0,04%), infarto miocardico acuto (0,02%) e accidente cerebrovascolare (0,02%), e nel braccio placebo numericamente più alti rispetto al braccio braccio vaccino erano polmonite (0,03%), fibrillazione atriale (0,02%), fibrillazione atriale (0,02%) e sincope (0,02%). L'appendicite era il SAE più comune nel braccio del vaccino. C'erano 12 partecipanti con SAE di appendicite; 8 nel gruppo BNT162b2. Degli 8 casi di appendicite totale nel gruppo BNT162b2, 6 si sono verificati nel gruppo di età più giovane (da 16 a 55 anni) e 2 si sono verificati nel gruppo di età più anziano (> 55 anni) (uno dei casi nel gruppo di età più avanzata era perforato). Uno dei 6 partecipanti con appendicite nel gruppo di età più giovane aveva anche un ascesso peritoneale. I casi di appendicite nel gruppo vaccino non erano più frequenti del previsto nella popolazione generale.

6. Piani dello sponsor per il follow-up in cieco controllato con placebo

Lo sponsor prevede di offrire la vaccinazione ai partecipanti ≥ 16 anni di età che hanno ricevuto originariamente il placebo e che diventano idonei a ricevere BNT162b2 secondo le raccomandazioni locali o nazionali. Lo Sponsor propone che questi partecipanti saranno aperti su richiesta e avranno l'opportunità di ricevere BNT162b2 come parte dello studio. Lo sponsor propone inoltre che tutti i destinatari del placebo ≥ 16 anni di età saranno offerti BNT162b2 dopo aver completato 6 mesi di follow-up dopo la Dose 2, se non hanno richiesto e ricevuto il vaccino in precedenza. I partecipanti forniranno il consenso a ricevere la vaccinazione e a continuare il follow-up. Per questi partecipanti, lo Sponsor pianifica un periodo di follow-up totale di 18 mesi, con una visita di 1 mese dopo la vaccinazione e successivi contatti telefonici a 1, 6 e 18 mesi dopo la vaccinazione. Il monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia durante questo periodo includerà la raccolta di eventi avversi, SAE e lo screening e la diagnosi dei casi di COVID-19.

7. Attività di farmacovigilanza

Pfizer ha presentato un piano di farmacovigilanza (PVP) per monitorare i problemi di sicurezza che potrebbero essere associati al vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19. Lo sponsor ha identificato la malattia potenziata associata al vaccino, inclusa la malattia respiratoria potenziata associata al vaccino, come un rischio potenziale importante. L'uso durante la gravidanza e l'allattamento e l'efficacia del vaccino sono aree identificate dallo Sponsor come informazioni mancanti. Oltre ai problemi di sicurezza specificati dallo Sponsor, la FDA ha richiesto allo Sponsor di aggiornare il proprio PVP per includere le informazioni mancanti nei partecipanti pediatrici di età inferiore ai 16 anni.

Lo Sponsor condurrà attività di sorveglianza passiva e attiva per il monitoraggio continuo della sicurezza dei vaccini. Le attività di sorveglianza passiva includeranno l'invio di segnalazioni spontanee dei seguenti eventi al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) entro 15 giorni:

- Errori di somministrazione del vaccino associati o meno a un evento avverso
- Eventi avversi gravi (indipendentemente dall'attribuzione alla vaccinazione)
- Casi di sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini e negli adulti
- Casi di COVID-19 che provocano il ricovero in ospedale o la morte

Lo Sponsor condurrà inoltre una revisione periodica aggregata dei dati sulla sicurezza e invierà rapporti periodici sulla sicurezza a intervalli mensili. Ciascun rapporto periodico sulla sicurezza deve contenere informazioni descrittive che includono:

- Un riepilogo narrativo e un'analisi degli eventi avversi presentati durante l'intervallo di segnalazione, inclusi i conteggi dell'intervallo e cumulativi per gruppi di età, popolazioni speciali (p. Es., Donne in gravidanza) ed eventi avversi di particolare interesse
- Problemi di sicurezza recentemente identificati nell'intervallo
- Azioni intraprese dall'ultimo rapporto a causa di esperienze avverse (ad esempio, modifiche apportate alle schede informative del fornitore di vaccinazioni, modifiche apportate a studi o studi avviati)

Gli studi dello sponsor includeranno il completamento del follow-up a lungo termine degli studi clinici in corso, nonché i seguenti tre studi di sorveglianza attiva pianificati. Da notare, lo Sponsor presenterà piani per uno studio clinico per valutare la sicurezza e l'immunogenicità nelle donne in gravidanza e ha proposto studi di sorveglianza attiva progettati per monitorare la vaccinazione durante la gravidanza all'interno delle popolazioni che dovrebbero ricevere il vaccino ai sensi dell'EUA.

- Numero di protocollo dello studio C4591008. Lo Sponsor propone di interrogare 20.000 operatori sanitari statunitensi iscritti nel registro COVID-19 HERO, nonché operatori sanitari in alcune strutture sanitarie partecipanti, su eventi avversi di particolare interesse e altri eventi di interesse clinicamente significativi dopo la vaccinazione con Pfizer- Vaccino BioNTech COVID-19. I tassi di incidenza di questi eventi in questa coorte saranno confrontati con i tassi attesi. Gli intervistati riceveranno sondaggi di follow-up per un periodo di 30 mesi. Numero di protocollo dello studio C4591011. Questo studio è una valutazione di sorveglianza della sicurezza attiva condotta all'interno dei database del sistema sanitario del Dipartimento della difesa utilizzando dati derivati da cartelle cliniche elettroniche e dichiarazioni di servizi medici tra i militari statunitensi coperti e le loro famiglie. I tassi di eventi di sicurezza di interesse nei partecipanti vaccinati saranno confrontati con i comparatori non vaccinati. Lo studio sarà condotto per 30 mesi.
- Numero di protocollo dello studio C4591012. Questo studio è uno studio di sorveglianza attiva per eventi avversi di particolare interesse e altri eventi clinicamente significativi associati al vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 utilizzando il database delle cartelle cliniche elettroniche della Veteran's Health Administration. I partecipanti vaccinati saranno confrontati con i partecipanti non vaccinati o con i destinatari del vaccino contro l'influenza stagionale. Lo studio sarà condotto per 30 mesi.

Attualmente, l'obiettivo principale di tutti e tre gli studi proposti sopra è descrittivo e l'elenco degli eventi avversi negli studi non è stato finalizzato. La FDA fornirà feedback su questi studi dopo un'ulteriore revisione.

Segnalazione a VAERS e Pfizer, Inc.

I fornitori che somministrano il vaccino Pfizer-BioNTech COVID-19 devono segnalare a VAERS (come richiesto dal National Childhood Vaccine Injury Act) e a Pfizer le seguenti informazioni associate al vaccino di cui vengono a conoscenza:

- Errori di somministrazione del vaccino associati o meno a un evento avverso
- Eventi avversi gravi (indipendentemente dall'attribuzione alla vaccinazione)
- Casi di sindrome infiammatoria multisistemica nei bambini e negli adulti
- Casi di COVID-19 che provocano il ricovero in ospedale o la morte

Rapporti VAERS aggiuntivi

Un'ulteriore fonte di rapporti VAERS sarà attraverso un programma amministrato dal CDC noto come v-safe. V-safe è un nuovo programma opt-in basato su smartphone che utilizza messaggi di testo e sondaggi web di CDC per controllare i destinatari del vaccino per problemi di salute a seguito della vaccinazione COVID-19. Il sistema fornirà inoltre un follow-up telefonico a chiunque riferisca eventi avversi significativi dal punto di vista medico (importanti). Le risposte che indicano la mancanza di lavoro, l'incapacità di svolgere le normali attività quotidiane o che il destinatario ha ricevuto cure da un medico o da un altro operatore sanitario spingeranno il Call Center VAERS a contattare il partecipante e raccogliere informazioni per un rapporto VAERS, se appropriato.

8. Valutazione rischi / benefici nel contesto delle indicazioni e degli usi proposti nell'ambito dell'EUA

8.1. Benefici noti

I benefici noti tra i destinatari del vaccino proposto rispetto al placebo sono:

- Riduzione del rischio di COVID-19 confermato almeno 7 giorni dopo la dose 2
- Riduzione del rischio di COVID-19 confermato dopo la dose 1 e prima della dose 2
- Riduzione del rischio di COVID-19 grave confermato in qualsiasi momento dopo la dose 1

Il regime di vaccinazione a 2 dosi specificato dal protocollo è stato altamente efficace nel prevenire il verificarsi di COVID-19 confermato dalla PCR almeno 7 giorni dopo il completamento del regime di vaccinazione. Ulteriori analisi di efficacia primaria nella popolazione di efficacia disponibile, compresi i partecipanti che avevano violazioni del protocollo, hanno mostrato coerenza con i risultati nella popolazione di analisi primaria. I risultati sull'efficacia sono stati coerenti anche in vari sottogruppi, comprese le minoranze razziali ed etniche, i partecipanti di età pari o superiore a 65 anni e quelli con una o più delle seguenti condizioni: obesità, diabete, ipertensione e malattie cardiopolmonari croniche. Sebbene limitati, i dati disponibili suggeriscono che gli individui con precedente infezione da SARS-CoV-2 possono essere a rischio di COVID-19 (cioè reinfezione) e possono trarre beneficio dalla vaccinazione.

Tra i partecipanti senza evidenza di COVID-19 prima della vaccinazione, il vaccino è stato efficace nel ridurre il rischio di COVID-19 e COVID-19 grave dopo la dose 1. Sono stati osservati anche meno casi gravi nei destinatari del vaccino rispetto ai destinatari del placebo durante il periodo di follow-up dopo la dose 1. I risultati dopo la dose 1, da un'analisi post-hoc, non possono essere la base per valutare la potenziale efficacia del vaccino quando somministrato come dose singola perché il periodo di osservazione è limitato dal fatto che la maggior parte dei partecipanti ha ricevuto una seconda dose tre settimane dopo la prima.

8.2. Vantaggi sconosciuti / dati mancanti

Durata della protezione

Poiché le analisi intermedie e finali hanno una durata limitata del follow-up, non è possibile valutare l'efficacia sostenuta per un periodo superiore a 2 mesi.

Efficacia in alcune popolazioni ad alto rischio di COVID-19 grave

Sebbene la proporzione di partecipanti ad alto rischio di COVID-19 grave sia adeguata per la valutazione complessiva della sicurezza nel periodo di follow-up disponibile, il sottogruppo di alcuni gruppi come gli individui immunocompromessi (p. Es., Quelli con HIV / AIDS) è troppo piccolo per valutare i risultati di efficacia.

Efficacia in individui precedentemente infettati da SARS-CoV-2

L'endpoint primario è stato valutato in individui senza precedenti evidenze di malattia COVID-19 e pochissimi casi di COVID-19 confermato si sono verificati tra i partecipanti con evidenza di infezione prima della vaccinazione (sebbene più casi si siano verificati nel gruppo placebo rispetto al gruppo vaccino). Pertanto, i dati disponibili non sono sufficienti per trarre conclusioni sui benefici in individui con precedente infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, i dati disponibili, sebbene limitati, suggeriscono che gli individui precedentemente infetti possono essere a rischio di COVID-19 (cioè, reinfezione) e potrebbero trarre beneficio dalla vaccinazione.

Efficacia nella popolazione pediatrica

La rappresentanza dei partecipanti pediatrici nella popolazione in studio è troppo limitata per valutare adeguatamente l'efficacia nei gruppi di età pediatrica di età inferiore ai 16 anni. Non sono disponibili dati di efficacia da partecipanti di età pari o inferiore a 15 anni. Sebbene gli adolescenti di età compresa tra 16 e 17 anni siano stati inclusi nell'analisi di efficacia complessiva, in questo gruppo di età è stato segnalato solo un caso di COVID-19 confermato. Tuttavia, è biologicamente ragionevole estrapolare che l'efficacia in età compresa tra 16 e 17 anni sarebbe simile all'efficacia negli adulti più giovani. La sorveglianza sull'efficacia è continuata oltre il 14 novembre 2020 e lo Sponsor ha dichiarato che i dati aggiuntivi saranno forniti in un BLA.

Futura efficacia del vaccino influenzata dalle caratteristiche della pandemia, cambiamenti nel virus e / o potenziali effetti di coinfezioni

L'iscrizione allo studio e il follow-up si sono verificati nel periodo dal 27 luglio al 14 novembre 2020, in varie località geografiche. L'evoluzione delle caratteristiche della pandemia, come l'aumento dei tassi di attacco, l'aumento dell'esposizione delle sottopopolazioni, nonché i potenziali cambiamenti nell'infettività del virus, mutazioni antigenicamente significative della proteina S e / o l'effetto delle coinfezioni possono potenzialmente limitare la generalizzabilità delle conclusioni sull'efficacia nel tempo. La valutazione continua dell'efficacia del vaccino dopo il rilascio di una EUA e / o di una licenza sarà fondamentale per affrontare queste incertezze.

Efficacia del vaccino contro le infezioni asintomatiche

I dati sono limitati per valutare l'effetto del vaccino contro l'infezione asintomatica misurata mediante il rilevamento del virus e / o il rilevamento di anticorpi contro antigeni non vaccinali che indicherebbero un'infezione piuttosto che una risposta immunitaria indotta dal vaccino. Saranno necessarie ulteriori valutazioni per valutare l'effetto del vaccino nel prevenire l'infezione asintomatica, compresi i dati provenienti da studi clinici e dall'uso del vaccino dopo l'autorizzazione.

Efficacia del vaccino contro gli effetti a lungo termine della malattia COVID-19

La malattia COVID-19 può avere effetti a lungo termine su alcuni organi e al momento non è possibile valutare se il vaccino avrà un impatto su specifiche sequele a lungo termine della malattia COVID-19 in individui che sono infetti nonostante la vaccinazione. L'elevata efficacia dimostrata contro il COVID-19 sintomatico dovrebbe tradursi in una prevenzione globale delle sequele correlate a COVID-19 nelle popolazioni vaccinate, sebbene sia possibile che le infezioni asintomatiche non possano essere prevenute con la stessa efficacia delle infezioni sintomatiche e possano essere associate a sequele che sono o tardive -inset o non rilevato al momento dell'infezione (p. es., miocardite). Saranno necessarie valutazioni aggiuntive per valutare l'effetto del vaccino nel prevenire gli effetti a lungo termine del COVID-19, compresi i dati provenienti da studi clinici e dall'uso del vaccino dopo l'autorizzazione.

Efficacia del vaccino contro la mortalità

Sarebbe necessario un numero maggiore di individui ad alto rischio di COVID-19 e tassi di attacco più elevati per confermare l'efficacia del vaccino contro la mortalità. Tuttavia, i vaccini non COVID (ad esempio, l'influenza) che sono efficaci contro le malattie hanno anche dimostrato di prevenire la morte associata alla malattia.¹¹⁻¹⁴ I benefici nella prevenzione della morte dovrebbero essere valutati in ampi studi osservazionali dopo l'autorizzazione.

Efficacia del vaccino contro la trasmissione di SARS-CoV-2

I dati sono limitati per valutare l'effetto del vaccino contro la trasmissione di SARS-CoV-2 da individui che sono infetti nonostante la vaccinazione. L'elevata efficacia dimostrata contro il COVID-19 sintomatico può tradursi in una prevenzione globale della trasmissione in popolazioni con un assorbimento sufficientemente elevato del vaccino, sebbene sia possibile che se l'efficacia contro l'infezione asintomatica fosse inferiore all'efficacia contro l'infezione sintomatica, i casi asintomatici in combinazione con l'uso ridotto della maschera e l'allontanamento sociale potrebbe comportare una trasmissione continua significativa. Saranno necessarie valutazioni aggiuntive, compresi i dati provenienti da studi clinici e dall'uso del vaccino dopo l'autorizzazione, per valutare l'effetto del vaccino nel prevenire la diffusione e la trasmissione del virus, in particolare negli individui con infezione asintomatica.

8.3. Rischi noti

È stato dimostrato che il vaccino provoca un aumento delle reazioni avverse locali e sistemiche rispetto a quelle del braccio placebo, che di solito durano pochi giorni. Le reazioni avverse sollecitate più comuni sono state reazioni al sito di iniezione (84,1%), affaticamento (62,9%), mal di testa (55,1%), dolore muscolare (38,3%), brividi (31,9%), dolore articolare (23,6%), febbre (14,2 %). Le reazioni avverse caratterizzate come reattogenicità sono state generalmente da lievi a moderate. Il numero di soggetti che hanno segnalato eventi avversi correlati all'ipersensibilità è stato numericamente più alto nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo (137 [0,63%] vs 111 [0,51%]). Gravi reazioni avverse si sono verificate nello 0,0-4,6% dei partecipanti, sono state più frequenti dopo la dose 2 che dopo la dose 1 ed erano generalmente meno frequenti negli anziani (> 55 anni di età) ($\leq 2,8\%$) rispetto ai partecipanti più giovani ($\leq 4,6\%$). Tra gli eventi avversi non richiesti segnalati, la linfadenopatia si è verificata molto più frequentemente nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo ed è plausibilmente correlata alla vaccinazione.

Gli eventi avversi gravi, sebbene non comuni (<1,0%), rappresentavano eventi medici che si verificano nella popolazione generale con una frequenza simile a quella osservata nello studio. Tre SAE nel gruppo BNT162b2 sono stati considerati correlati dallo sperimentatore, ma non dallo sponsor, in quanto correlati alla vaccinazione dello studio: lesione alla spalla (n = 1), aritmia ventricolare in un partecipante con condizioni cardiache note (n = 1) e linfadenopatia temporale correlati dopo la vaccinazione (n = 1). Abbiamo considerato due degli eventi come possibilmente correlati al vaccino: la lesione alla spalla probabilmente dovuta alla somministrazione del vaccino o al vaccino stesso e la linfadenopatia. La linfadenopatia era temporalmente associata e biologicamente plausibile.

Non sono stati identificati problemi di sicurezza specifici nelle analisi dei sottogruppi per età, razza, etnia, comorbidità mediche o precedente infezione da SARS-CoV-2. Sebbene i partecipanti di età compresa tra 16 e 17 anni siano stati arruolati nello studio di fase 3, i dati sulla sicurezza per questo gruppo di età sono limitati. Tuttavia, i dati disponibili sono coerenti con il profilo di sicurezza nella popolazione adulta ed è biologicamente ragionevole estrapolare la maggiore esperienza in materia di sicurezza negli adulti, in particolare i giovani adulti, alla fascia di età pediatrica più anziana di 16-17 anni.

8.4. Rischi sconosciuti / dati mancanti

Sicurezza in alcune sottopopolazioni

Al momento non ci sono dati sufficienti per trarre conclusioni sulla sicurezza del vaccino in sottopopolazioni come i bambini di età inferiore ai 16 anni, le persone in gravidanza e in allattamento e le persone immunocompromesse.

Reazioni avverse che sono molto rare o che richiedono un follow-up più lungo per essere rilevate

A seguito dell'autorizzazione del vaccino, l'uso in un gran numero di individui può rivelare eventi avversi aggiuntivi, potenzialmente meno frequenti e / o più gravi non rilevati nella popolazione di sicurezza dello studio di quasi 44.000 partecipanti durante il periodo di follow-up in questo momento. La sorveglianza di sicurezza attiva e passiva continuerà durante il periodo successivo all'autorizzazione per rilevare nuovi segnali di sicurezza.

Un numero numericamente maggiore di casi di appendicite si è verificato nel gruppo vaccino ma non si è verificato più frequentemente del previsto nei gruppi di età indicati e non solleva una chiara preoccupazione in questo momento per una relazione causale con la vaccinazione in studio. Sebbene il database di sicurezza abbia rivelato uno squilibrio dei casi di paralisi di Bell (4 nel gruppo vaccino e nessuno nel gruppo placebo), la relazione causale è meno certa perché il numero di casi era piccolo e non più frequente di quanto previsto nella popolazione generale. Ulteriori sforzi di rilevamento del segnale per questi eventi avversi saranno informativi con un uso più diffuso del vaccino.

Malattia potenziata dai vaccini

I dati disponibili non indicano un rischio di malattia potenziata dal vaccino e, al contrario, suggeriscono l'efficacia contro la malattia grave entro il periodo di follow-up disponibile. Tuttavia, il rischio di malattia potenziata dal vaccino nel tempo, potenzialmente associato a un declino dell'immunità, rimane sconosciuto e deve essere valutato ulteriormente negli studi clinici in corso e negli studi osservazionali che potrebbero essere condotti dopo l'autorizzazione e / o la licenza.

9. Riferimenti

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Un nuovo Coronavirus da pazienti con polmonite in Cina, 2019. *Il giornale di medicina del New England*. 2020; 382 (8): 727-733. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. La specie Coronavirus correlato alla sindrome respiratoria acuta grave: classificazione 2019-nCoV e denominazione SARS-CoV-2.
2. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Caratterizzazione genomica ed epidemiologia del nuovo coronavirus del 2019: implicazioni per l'origine del virus e il legame del recettore. *Lancet (Londra, Inghilterra)*. 2020; 395 (10224): 565-574.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. L'ingresso di cellule SARS-CoV-2 dipende da ACE2 e TMPRSS2 ed è bloccato da un inibitore della proteasi clinicamente testato. *Cellula*. 2020; 181 (2): 271-280.e278.
4. Legge federale su alimenti, farmaci e cosmetici, 21 USC § 360bbb-3 e 360bbb-3b. (2011). FDA. Guida per l'industria: sviluppo e licenza di vaccini per prevenire COVID-19. giugno 2020. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19> .
- 5.
- 6.

7. Programma nazionale di risarcimento per lesioni da vaccino. Tabella delle lesioni da vaccino, rivista ed effettiva dal 21 marzo 2017. <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/vaccine-compensazione/vaccine-lesioni-table.pdf>.
8. Coalizione internazionale delle autorità di regolamentazione dei medicinali. Dichiarazione sulla continuazione delle sperimentazioni sui vaccini. <http://www.icmra.info/documenti/2020/19-dichiarazione-sulla-continuazione-delle-sperimentazioni-sui-vaccini>. 2020.
9. Krause PR, Fleming TR, Longini IM, et al. Prove controllate con placebo dei vaccini Covid-19: perché ne abbiamo ancora bisogno. *Il giornale di medicina del New England*. 2020. Wendler D, Ochoa J, Millum J, Grady C, Taylor HA. Etica della sperimentazione del vaccino COVID-19 una volta che abbiamo vaccini efficaci. *Scienza*. 2020: eabf5084.
- 10.
11. Roush SW, Murphy TV, Vaccine-Preventable Disease Table Working Group, the. Confronti storici di morbilità e mortalità per malattie prevenibili con vaccino negli Stati Uniti. *JAMA*. 2007; 298 (18): 2155-2163.
12. Verhees RAF, Dondorp W, Thijs C, Dinant GJ, Knottnerus JA. Vaccinazione antinfluenzale negli anziani: uno studio sulla mortalità è eticamente accettabile? *Vaccino*. 2018; 36 (21): 2991-2997. Flannery B, Reynolds SB, Blanton L, et al. Efficacia del vaccino influenzale contro i decessi pediatrici: 2010–2014. 2017; 139 (5): e20164244.
- 13.
14. Rolfes MA, Flannery B, Chung JR, et al. Effetti della vaccinazione antinfluenzale negli Stati Uniti durante la stagione influenzale 2017-2018. *Malattie infettive cliniche: una pubblicazione ufficiale della Infectious Diseases Society of America*. 2019; 69 (11): 1845-1853.

10. Appendice A. Studio BNT162-01 Design

Lo studio BNT162-01 è uno studio di fase 1 per la ricerca del livello di dose in corso, primo nell'uomo, condotto in Germania per valutare la sicurezza e l'immunogenicità di diversi vaccini candidati diversi, incluso BNT162b2. Dodici adulti di età compresa tra 18 e 55 anni hanno ricevuto 30ug BNT162b2.

Gli obiettivi secondari ed esplorativi sono stati specificati per descrivere la risposta immunitaria, misurata mediante titolo anticorpale funzionale, test di legame anticorpale e risposte immunitarie cellulo-mediate (citochine associate alle risposte Th1 e Th2 per valutare l'induzione di un sistema immunitario dominante bilanciato rispetto a Th1 o Th2 risposta) al basale e in vari momenti dopo la vaccinazione, in particolare 7 giorni dopo la Dose 2. Il monitoraggio degli eventi avversi è stato lo stesso dello studio C4591001.

Risultati

Nessun SAE è stato riportato nel database di sicurezza BNT162-01 incluso nella presentazione EUA e il profilo di sicurezza per BNT162b2 in questo studio era simile a quello nello studio molto più ampio, C4591001.

I dati ELISPOT valutabili erano disponibili da 39 partecipanti con livelli di dose di BNT162b2 (la data limite dei dati era il 17 settembre 2020). La colorazione delle citochine intracellulari valutabili e i dati FACS erano disponibili da 36 partecipanti attraverso i livelli di dose di BNT162b2 (la data limite era il 4 settembre 2020). I dati per i risultati sierologici per i titoli neutralizzanti del siero erano disponibili per 45 partecipanti attraverso i livelli di dose di BNT162b2 (la data limite dei dati era il 18 settembre 2020). La maggior parte dei partecipanti che hanno ricevuto entrambe le dosi di BNT162b2 avevano evidenza di risposte delle cellule T CD4+ (39/39, 100%) e CD8+ (35/39, 89,7%) specifiche della proteina SARS-CoV-2 S. Queste risposte delle cellule T erano dirette contro diverse parti dell'antigene, inclusi gli epitopi nel RBD, indicando l'induzione di risposte multiepitopiche da parte di BNT162b2. La funzionalità e la polarizzazione delle cellule T SARS-CoV-2 indotte da BNT162b2 S-specifiche sono state valutate mediante accumulo intracellulare di citochine IFN γ , IL-2 e IL-4 misurate dopo stimolazione con pool di peptidi sovrapposti che rappresentano la sequenza a lunghezza intera dell'intera Proteina SARS-CoV-2 S. Per il benchmarking, sono state utilizzate le frazioni PBMC di 15 pazienti convalescenti con COVID-19 confermato virologicamente. La polarizzazione Th1 della risposta T helper è stata caratterizzata dalla produzione di IFN γ e IL-2, e solo dalla produzione minore di IL-4, sulla ri-stimolazione antigene-specifica (pool di peptidi proteici SARS-CoV-2 S). Il titolo della media geometrica neutralizzante SARS-CoV-2 (GMT) è aumentato rispetto al basale dopo la dose 1, con un effetto boost dopo la dose 2 che era più pronunciato al livello di dose di 30 μ g. IL-2 e IL-4 misurate dopo la stimolazione con pool di peptidi sovrapposti che rappresentano la sequenza a lunghezza intera dell'intera proteina SARS-CoV-2 S. Per il benchmarking, sono state utilizzate le frazioni PBMC di 15 pazienti convalescenti con COVID-19 confermato virologicamente. La polarizzazione Th1 della risposta T helper è stata caratterizzata dalla produzione di IFN γ e IL-2, e solo dalla produzione minore di IL-4, sulla ri-stimolazione antigene-specifica (pool di peptidi proteici SARS-CoV-2 S). Il titolo della media geometrica neutralizzante SARS-CoV-2 (GMT) è aumentato rispetto al basale dopo la dose 1, con un effetto boost dopo la dose 2 che era più pronunciato al livello di dose di 30 μ g. IL-2 e IL-4 misurate dopo la stimolazione con pool di peptidi sovrapposti che rappresentano la sequenza a lunghezza intera dell'intera proteina SARS-CoV-2 S. Per il benchmarking, sono state utilizzate le frazioni PBMC di 15 pazienti convalescenti con COVID-19 confermato virologicamente. La polarizzazione Th1 della risposta T helper è stata caratterizzata dalla produzione di IFN γ e IL-2, e solo dalla produzione minore di IL-4, sulla ri-stimolazione antigene-specifica (pool di peptidi proteici SARS-CoV-2 S).

Pertanto, i risultati di immunogenicità dello studio BNT162-01 hanno mostrato evidenza di neutralizzazione SARS-CoV-2 mediata da anticorpi e una polarizzazione Th1 nelle risposte immunitarie cellulari cellulo-mediate in adulti sani di età compresa tra 18 e 55 anni, che supporta la selezione della dose finale e prospettiva di beneficio per l'iscrizione di un numero maggiore di partecipanti allo studio C4591001.

11. Appendice B. Indice di comorbidità di Charlson

Questo indice si basa su un elenco di 19 condizioni identificate dalle diagnosi nei dati ospedalieri e medici. A ciascuna condizione viene assegnato un peso da 1 a 6. Il punteggio indice è la somma dei pesi per tutte le condizioni identificate (Charlson et al., 1987). Un punteggio indice di 0 indica l'assenza di condizioni di comorbidità, mentre punteggi più alti indicano un livello maggiore di comorbidità.

Diagnosi dell'Indice di Charlson: cancro, malattia polmonare cronica, diabete senza complicazioni, insufficienza cardiaca congestizia, malattia cerebrovascolare, demenza, malattia renale, malattia vascolare periferica, infarto miocardico, diabete con complicazioni, paraplegia ed emiplegia, malattia del tessuto connettivo-malattia reumatica Malattia, malattia del fegato lieve, carcinoma metastatico, malattia del fegato moderata o grave, HIV / AIDS.

Riferimento: Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. Un nuovo metodo di classificazione delle comorbidità prognostiche negli studi longitudinali: sviluppo e validazione. J Chronic Dis. 1987; 40 (5): 373–383. [PubMed: 3558716]

12. Appendice C. Guida per l'industria: autorizzazione all'uso di emergenza di vaccini per prevenire COVID-19

[Autorizzazione all'uso di emergenza per vaccini per prevenire COVID-19](#)