

PFIZER Inc.

BNT162b2 - COMIRNATY (Vaccino COVID-19, mRNA)

## Valutazione di una terza dose di richiamo

Comitato Consultivo su Vaccini e Prodotti Biologici Correlati  
Verbale di Riunione del 17 settembre 2021

### SOMMARIO

Il vaccino a tecnologia RNA per la profilassi contro SARS-CoV-2 [BNT162b2 - COMIRNATY (Vaccino COVID-19, mRNA)], sviluppato da Pfizer Inc. e BioNTech SE, ha ricevuto l'approvazione della FDA in data 23 agosto 2021 per la prevenzione della malattia COVID-19 in individui di età maggiore o uguale a 16 anni. BNT162b2 viene ad oggi somministrato per via intramuscolare (IM) in una serie di due dosi da 30 µg (0.3 mL ciascuna) a distanza di tre settimane. Il vaccino Pfizer-BioNTech è stato reso disponibile per la prevenzione della COVID-19 in individui di almeno 16 anni a partire dal dicembre 2020 sotto Autorizzazione all'Uso Emergenziale (EUA 27034; 11 dicembre 2020). In data 27 agosto 2021, Pfizer e BioNTech Manufacturing GmbH hanno richiesto una licenza per applicazione di prodotti biologici supplementare (sBLA) per richiedere l'approvazione di una terza dose di richiamo del BNT162b2 per individui di almeno 16 anni, da somministrare per via intramuscolare approssimativamente 6 mesi dopo la seconda dose.

La COVID-19 è una infezione umana severa e potenzialmente fatale o a rischio-vita. I dati provenienti dal principale studio clinico di Fase 3 (C4591001) mostravano che 2 dosi del vaccino BNT162b2 somministrate a 3 settimane di distanza conferivano protezione verso la malattia COVID-19 sia sintomatica che severa<sup>1</sup>. La durata di tale protezione è tuttora sconosciuta; comunque, un'analisi di efficacia fino a 6 mesi dopo la seconda dose mostra che l'iniziale efficacia vaccinale (96.2% dal 7° giorno dalla dose 2 fino a 2 mesi dopo tale dose) diminuisce via via nel tempo, fino al 90.1% tra 2 e 4 mesi dopo l'ultima dose, e all'83.7% dopo il quarto mese dalla seconda dose.

Dati recenti provenienti da Israele e Stati Uniti nel contesto della circolazione predominante della variante Delta suggeriscono che la protezione data dal vaccino contro l'infezione viene meno approssimativamente da 6 a 8 mesi dopo la seconda dose. Uno studio retrospettivo di coorte condotto al Kaiser Permanente Southern California suggerisce che l'erosione osservata dell'efficacia vaccinale con tutta probabilità è dovuta principalmente al calo dell'efficacia più che al fatto che la Delta sfugge alla protezione del vaccino, dal momento che: 1) l'efficacia contro l'infezione Delta era >90% finora; 2) l'efficacia del vaccino diminuisce al passare del tempo dal completamento del ciclo, indipendentemente dalla variante; 3) l'efficacia nel prevenire ospedalizzazioni provocate da variante Delta è rimasta elevata per tutto l'intervallo temporale dello studio.

Il fatto che l'efficacia vaccinale svanisca nel tempo è inoltre supportato da una recente analisi post-hoc richiesta dalla FDA sui casi *breakthrough* nello studio clinico principale di fase 3 C4591001. L'analisi è stata eseguita sui casi COVID-19 avvenuti durante l'attuale insorgenza Delta (es. durante un periodo temporale definito a partire dal primo luglio 2021 e fino al 31 agosto 2021). L'analisi ha messo a confronto partecipanti

di almeno 16 anni di età che erano stati randomizzati per ricevere BNT162b2 e che quindi hanno ricevuto il vaccino all'inizio dello studio (gruppo originario) verso partecipanti randomizzati al placebo e successivamente passati al BNT162b2 (gruppo crossover). Il tempo medio tra la dose 2 di BNT162b2 e il primo luglio 2021 era approssimativamente di 5 mesi per il gruppo crossover e di 10 mesi per il gruppo originario. I risultati hanno mostrato che l'incidenza di casi *breakthrough* era più alta tra gli individui che avevano ricevuto la dose 2 almeno da 8 mesi prima del primo luglio 2021, a confronto di coloro che avevano ricevuto la dose 2 da meno di 4 mesi al primo luglio 2021, confermando quindi la diminuzione nel tempo dell'efficacia del vaccino.

L'insieme dei dati disponibili supporta la necessità per la salute pubblica di una terza dose di richiamo di BNT162b2 all'incirca a distanza di 6 mesi dopo la seconda dose di BNT162b2, per individui di 16 anni o più.

Per investigare la necessità di una terza dose di richiamo contro la COVID-19, Pfizer-BioNTech hanno progettato un sotto-studio del C4591001 che sia conforme alla Guida per l'Industria dell'FDA del 25 maggio 2021: Autorizzazione all'Uso in Emergenza per Vaccini per la prevenzione di COVID-19, e supporta l'utilizzo di una dose di richiamo su individui di 16 o più anni<sup>2</sup>. La guida FDA specifica che lo studio sul richiamo deve essere adeguatamente disegnato per dimostrare che la risposta immune indotta dalla dose booster (anticorpi sierici neutralizzanti contro SARS-CoV-2, misurati come tassi di sieroconversione e GMT) sia statisticamente non inferiore a confronto di quella sollecitata dal vaccino nel ciclo principale. I criteri di successo specificati da FDA includono la dimostrazione di un margine di non-inferiorità del -10% per il tasso di sieroconversione e di un margine di 1,5 volte per le GMT. Sulla base di consultazioni con CBER, questi criteri sono inoltre considerati sufficienti per supportare l'autorizzazione di un richiamo in seguito ad approvazione definitiva per il ciclo primario.

La fase 1 di questo sotto-studio, condotta su 23 partecipanti da 24 a 75 anni di età, ha dimostrato che una terza dose di richiamo di 30 µg di BNT162b2, somministrata approssimativamente 6 mesi dopo la seconda vaccinazione con BNT162b2, ha mostrato un profilo di sicurezza accettabile ed ha sollecitato una robusta risposta immunitaria contro il ceppo selvaggio (linea di riferimento), così come contro le varianti Beta e Delta. La fase 3 di questo sotto-studio, condotta su 306 partecipanti da 18 a 55 anni di età, ha mostrato che il vaccino era altrettanto ben tollerato della seconda dose del ciclo primario, e che provocava risposta immune (50% di anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2) contro il ceppo selvaggio ad un mese dalla terza dose, che era non inferiore alla risposta immune osservata ad un mese dalla seconda dose del ciclo primario, rispettando i criteri di successo pre-specificati nel protocollo per GMT e sieroconversione. Inoltre, in accordo con la guida FDA, la efficacia e sicurezza della dose booster dimostrata per individui dai 18 ai 55 anni, sono state estrapolate per individui tra 16 e 17 anni e per individui over-55.

Infine, i dati di un programma di vaccinazione con terza dose iniziato recentemente sull'intera popolazione vaccinabile in Israele indicano che, di fronte alla perdita di immunità e nel periodo di predominanza della variante Delta, una dose booster di BNT162b2 ha un profilo di reattogenicità simile a quello osservato dopo la ricezione della seconda dose primaria e ripristina alti livelli di protezione contro gli eventi da COVID-19 (es si torna approssimativamente al 95% di protezione).

Sulla base di quanto descritto e di consultazioni con CBER, Pfizer-BioNTech richiede l'approvazione per una terza dose booster di BNT162b2 somministrata intramuscolo approssimativamente 6 mesi dopo la dose 2 su individui con età uguale o maggiore di 16 anni.

## 1. INFORMAZIONI DI BACKGROUND E NECESSITA' MEDICHE NON SODDISFATTE

BNT162b2 si è dimostrato efficace nel prevenire la COVID-19 e nello stimolare una risposta immune che conferisce tale protezione. Tuttavia, la durata di questa protezione è attualmente sconosciuta. I dati dei trials clinici dimostrano che il 50% degli anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 per il ceppo di riferimento declinano a partire da 1 mese fino a 6 mesi dopo la vaccinazione; comunque il significato di questo declino non è chiaro, dal momento che non è stato identificato nessun correlato condiviso sulla protezione contro infezioni *breakthrough*<sup>3</sup>. Nello studio clinico principale, un'analisi di efficacia fino a 6 mesi dopo la seconda dose ha mostrato che l'iniziale efficacia vaccinale (96.2% dal 7° giorno dalla dose 2 fino a 2 mesi dopo tale dose) diminuisce via via nel tempo, fino al 90.1% tra 2 e 4 mesi dopo l'ultima dose, e all'83.7% dopo il quarto mese dalla dose 2.

Tra gli operatori sanitari vaccinati, i diminuiti titoli anticorpali neutralizzanti sono stati associati con le infezioni *breakthrough* dei vaccinati, assieme ad una carica virale aumentata<sup>4</sup>. Come descritto sotto, i dati emergenti suggeriscono che la protezione del vaccino possa svanire all'incirca tra 6 ed 8 mesi dopo la seconda dose, e si sta consolidando evidenza a supporto che la somministrazione di una terza dose di richiamo di vaccino mRNA anti-COVID-19 sia un potenziale problema emergente di salute pubblica.

Da notare che nel contesto dello studio principale C4591001, nel quale partecipanti adulti e sani hanno ricevuto una terza dose di BNT162b2 (30 µg), i termini "booster" e "terza dose" sono usati in modo intercambiabile, dal momento che per questi partecipanti era stata osservata una robusta risposta immune al ciclo di 2 dosi, e quindi la terza dose è effettivamente un richiamo (boost). Nel contesto più ampio della popolazione generale, la dose 3 può non necessariamente essere una dose di richiamo, se un individuo è immunodepresso oppure non ha sviluppato una adeguata risposta immune dopo la seconda dose.

### 1.1. EFFICACIA NEL MONDO REALE E BISOGNI INSODDISFATTI DOVUTI A INFEZIONI BREAKTHROUGH

Da quando la variante Delta è divenuta ampiamente diffusa, i casi di COVID-19 sono di nuovo in aumento negli USA e nel resto del mondo. Sebbene gli individui non vaccinati continuino ad essere la maggior parte dei casi di infezione anche severa da SARS-CoV-2, i dati dal mondo reale suggeriscono che i tassi delle infezioni *breakthrough* possano essere in aumento e che l'efficacia vaccinale (VE) possa svanire nel tempo. Un recente studio retrospettivo di coorte condotto in Israele ha mostrato una correlazione tra il tempo intercorso dalla vaccinazione e l'incidenza di infezioni *breakthrough* tra individui completamente vaccinati con più di 16 anni<sup>5</sup>. Lo studio ha utilizzato dati sanitari provenienti da una organizzazione sanitaria israeliana che fornisce copertura sanitaria per il 25% della popolazione israeliana e che rappresenta un campione rappresentativo. Lo studio valutava le infezioni *breakthrough* dal 1-06-2021 al 27-07-2021, un intervallo di tempo in cui il ceppo dominante di SARS-CoV-2 in circolazione in Israele era il B.1.617.2 (variante Delta), utilizzando due modelli di regressione logistica che correggevano per caratteristiche demografiche e cliniche. Il primo di tali modelli trovava un rischio di infezione *breakthrough* maggiore del 53% (95% CI: 40%-68%) confrontando i vaccinati recenti con quelli meno recenti ( $p < 0,001$ ), con risultati simili attraverso le varie fasce di età. Corrispondentemente, il secondo modello dimostrava rischi maggiori di infezione *breakthrough* per individui vaccinati nei mesi precedenti. Per esempio, individui vaccinati in gennaio 2021 avevano un rischio di infezione *breakthrough* aumentato di 2.26 volte (95% CI: 1.80-3.01) rispetto a quelli vaccinati ad aprile 2021. Per cui, il rischio di infezione *breakthrough* era significativamente più elevato per i soggetti vaccinati prima rispetto a quelli vaccinati dopo, suggerendo un abbassamento nel tempo dell'efficacia vaccinale.

Il Ministero della Salute dello stato di Israele (Israel MoH) ha condotto uno studio osservazionale per indagare l'efficacia di BNT162b2 contro vari indicatori di SARS-CoV-2 dal 20 giugno al 27 luglio 2021. La popolazione oggetto di studio consisteva in residenti in Israele (es la popolazione ufficialmente censita) con età maggiore o uguale a 16 anni. Usando metodologie precedentemente pubblicate<sup>6</sup>, venivano valutate stime

di VE verso indicatori di SARS-CoV-2 confermati gerarchicamente in laboratorio: qualsiasi infezione da SARS-CoV-2 (sintomatiche e asintomatiche); casi sintomatici di COVID-19; ospedalizzazioni correlate a COVID-19; ospedalizzazioni COVID-19 severe o critiche, e decessi. I soggetti venivano identificati come non vaccinati nel caso in cui non avessero mai ricevuto un vaccino COVID-19, mentre completamente vaccinati se erano passati almeno 7 giorni dalla somministrazione della seconda dose di BNT162b2. I tassi di incidenza sono stati calcolati per non vaccinati e completamente vaccinati per ciascuno degli indicatori SARS-CoV-2 dopo esclusione dei soggetti con precedenti infezioni da SARS-CoV-2 confermate in laboratorio. Un modello di regressione binomiale negativa è stato usato per derivare i rapporti dei tassi di incidenza col 95% CI per ciascun indicatore corretto per fascia di età, sesso e settimana di riferimento.

In questa valutazione, tra individui con almeno 16 anni, l'efficacia di BNT162b2 contro le infezioni da SARS-CoV-2 era solo del 39.0% (95% CI: 9.0%-59.0%) e contro la malattia COVID-19 sintomatica del 40.5% (95% CI: 8.7%-61.2%) tra il 20 giugno e il 17 luglio 2021. Quindi era considerevolmente più bassa rispetto alle stime sull'efficacia pubblicate in un periodo di tempo antecedente. Nello specifico, tra il 24 gennaio e il 3 aprile 2021, la VE verso questi stessi indicatori era  $\geq 95\%$  per tutte le fasce di età<sup>6</sup>. Inoltre, le stime di efficacia dal 20 giugno al 27 luglio 2021 mostravano che la VE nei confronti di infezione da SARS-CoV-2 e di COVID-19 sintomatica diminuiva progressivamente all'aumentare del tempo trascorso dalla vaccinazione, con individui  $\geq 16$  anni vaccinati in gennaio che avevano solo un 16% di efficacia verso la malattia sintomatica, il che non differiva in modo statisticamente rilevante dallo zero. Al contrario, i soggetti completamente vaccinati in aprile 2021 avevano il 79% di efficacia contro la malattia sintomatica. Questi dati sono stati interpretati dal MoH nel senso di suggerire che il fattore che determinava in modo predominante la diminuzione della stima di efficacia non fosse l'introduzione della variante Delta (che è diventata il ceppo predominante in luglio), quanto piuttosto la perdita di protezione da parte del vaccino nel tempo<sup>7</sup>. In più, una successiva valutazione del MoH israeliano ha mostrato che tra il 20 giugno e il 7 agosto 2021 l'efficacia tra individui adulti  $\geq 65$  anni nei confronti della COVID-19 severa cadeva approssimativamente su valori  $< 60\%$  per persone vaccinate per prime nella campagna vaccinale israeliana (es a gennaio o febbraio) rispetto a coloro che sono stati vaccinati a marzo, per i quali l'efficacia era  $> 80\%$ <sup>8</sup>. Un'ulteriore analisi indipendente dei dati del MoH ha confermato che soggetti vaccinati da più tempo hanno sperimentato tassi più elevati di infezioni SARS-CoV-2 e di COVID-19 severa<sup>9</sup>. Lo studio utilizzava i dati di tutti i test PCR positivi tra i residenti israeliani che risultassero completamente vaccinati prima di giugno 2021, e confrontava i tassi di infezione SARS-CoV-2 e di COVID-19 severa tra soggetti vaccinati in periodi differenti, usando un'analisi di regressione di Poisson per correggere per fasce di età e altri possibili fattori confondenti. I tassi sia di infezione SARS-CoV-2 documentata, sia di COVID-19 severa, aumentavano via via che aumentava il tempo trascorso dall'ultima dose somministrata. I soggetti di età  $\geq 60$  anni che avevano ricevuto la seconda dose in marzo 2021 erano 1.6 volte (95% CI: 1.3-2.0) più protetti contro l'infezione e 1.7 volte (1.0-2.7) più protetti contro la malattia grave se confrontati con soggetti che avevano ricevuto la seconda dose in gennaio 2021. Risultati simili furono trovati per tutte le fasce di età. Gli autori conclusero che il loro studio confermava un forte effetto di calo dell'immunità per tutte le fasce di età dopo 6 mesi.

In data 18 agosto 2021, i CDC hanno pubblicato due studi<sup>10,11</sup> che mostravano simili riduzioni nell'efficacia contro le infezioni da SARS-CoV-2. Il primo di essi<sup>10</sup> stimava l'efficacia delle due dosi di BNT162b2 tra il primo marzo e il primo agosto 2021 tra i residenti in case di cura prendendo i dati dal National Healthcare Safety Network, che comprendeva più di 3800 case di cura negli Stati Uniti. Un metodo lineare misto generalizzato con una distribuzione di Poisson fu utilizzato per stimare il rapporto dei tassi di infezione tra residenti completamente vaccinati e non vaccinati dopo correzione per settimana del calendario, tasso di infezioni cumulative da SARS-CoV-2 a livello di struttura, incidenza settimanale di infezioni da SARS-CoV-2 nella contea locale, e per il valore del CDC Social Vulnerability Index relativo alla contea della struttura in esame.

L'efficacia di BNT162b2 contro il SARS-CoV-2 (misurata  $\geq 14$  giorni dopo la seconda dose) cadeva dal 74.7% (95% CI: 70.0%-78.8%) tra il 1 marzo e il 9 maggio 2021, al 53.1% (95% CI: 49.1%-56.7%) tra il 21 giugno e il 1 agosto 2021. Quest'ultimo periodo corrispondeva ad un periodo temporale nel quale molti residenti in case di cura erano stati completamente vaccinati grosso modo da 6 mesi, e la variante Delta era responsabile della maggior parte delle infezioni negli USA. Un andamento simile fu osservato per il vaccino Moderna COVID-19 mRNA-1273. Gli autori determinarono che gli effetti della perdita di immunità e

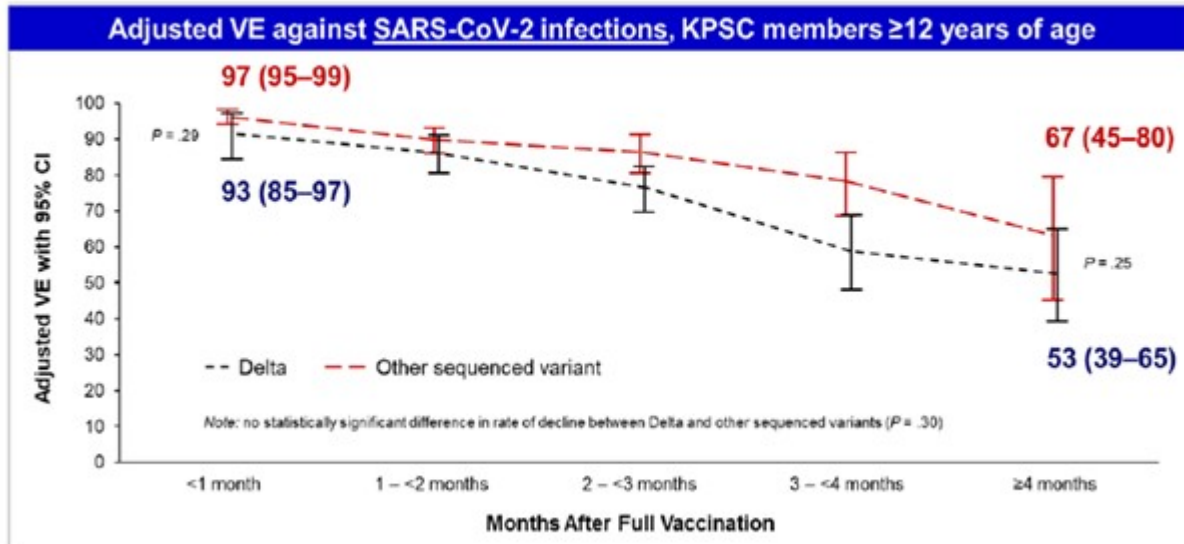
dell'introduzione della variante Delta non potevano essere totalmente separati, ma che "una dose addizionale di vaccino COVID potrebbe essere presa in considerazione per le case di cura e i residenti in strutture di degenza a lungo termine per ottimizzare una risposta immunitaria protettiva".

Il secondo studio dei CDC<sup>11</sup>, che si basava su una analisi retrospettiva su 4 database collegati che includevano informazioni sui tassi registrati di infezioni da SARS-CoV-2 e sulla copertura vaccinale per i residenti nello stato di New York con più di 18 anni, mostrava conclusioni simili. Tra i residenti adulti nello stato di New York, la VE contro l'infezione per i completamente vaccinati scendeva dal 91% circa nel mese di maggio, a <80% dopo il 12 luglio 2021. Queste scoperte non erano vaccino-specifiche; tuttavia, il 91% dei soggetti presi in esame aveva ricevuto un vaccino a mRNA. Di nuovo, gli autori determinarono che gli effetti del calo dell'immunità e della introduzione della variante Delta non potevano del tutto essere separati. Per meglio differenziare l'impatto della Delta dalla potenziale perdita di immunità sulla complessiva riduzione della efficacia contro le infezioni da SARS-CoV-2, un altro recente studio condotto al Kaiser Permanente Southern California (KPSC), sistema sanitario integrato negli Stati Uniti, ha valutato l'efficacia reale complessiva e variante-specifica di BNT162b2 contro infezioni da SARS-CoV-2 e ospedalizzazioni correlate a COVID-19, con il tempo dalla vaccinazione<sup>12</sup>. Nello studio retrospettivo di coorte, i registri sanitari elettronici dal KPSC tra il 14 dicembre 2020 e l'8 agosto 2021 vennero analizzati per studiare l'efficacia di BNT162b2. I calcoli per l'efficacia erano basati sui rapporti di rischio da modelli Cox corretti. Nello studio KPSC, l'efficacia contro le infezioni calava dall' 88% (95% CI: 86-89) durante il primo mese successivo alla completa vaccinazione, al 47% (43-51) dopo  $\geq 5$  mesi. Tra le infezioni sequenziate, le stime di VE contro sia la Delta che altre varianti non-Delta erano elevate a  $\leq 1$  mese dalla vaccinazione (VE contro Delta: 93% [85-97], contro altre varianti: 97% [95-99],  $p=0.289$ ). A  $\geq 4$  mesi dalla vaccinazione completa, VE contro Delta diminuiva al 53% (39-65), e VE contro altre varianti al 67% (45-80),  $p=0.254$ .

La differenza nel tasso di diminuzione di VE tra Delta e non-Delta non è stata statisticamente significativa ( $p=0.303$ , fig.1). VE contro ospedalizzazioni per Delta a tutte le età rimaneva alta in ogni caso (93% [85-97]). Per cui, l'analisi variante-specifica suggeriva che la diminuzione nell'efficacia di BNT162b2 nel tempo era con tutta probabilità dovuta principalmente alla perdita di immunità piuttosto che alla capacità di Delta di sfuggire al vaccino, dato che 1) l'efficacia contro le infezioni da Delta era >90% all'inizio; 2) le riduzioni dell'efficacia nel tempo a partire dal completamento della vaccinazione erano osservate indipendentemente dalla variante, e 3) l'efficacia verso le ospedalizzazioni da Delta restava elevata per tutto il periodo di studio. Se lo studio KPSC e gli studi recenti dei CDC hanno mostrato che la VE contro l'ospedalizzazione è rimasta alta (quasi sempre >90%) nonostante l'introduzione della variante Delta e la potenziale diminuzione, essa dovrebbe essere attentamente monitorata, dal momento che i dati da Israele (come descritto prima) suggeriscono che un'efficacia ridotta nei confronti della malattia grave potrebbe in ultima analisi seguire le riduzioni osservate di efficacia contro le infezioni da SARS-CoV-2<sup>13</sup>. Inoltre, cali di efficacia verso l'infezione potrebbero portare ad un aumento della trasmissibilità, specie nei riguardi della altamente contagiosa variante Delta. I politici dovranno continuare a monitorare la VE nel tempo e potrebbero dover riconsiderare le raccomandazioni verso dosi di richiamo per riportare la protezione ai valori elevati iniziali osservati all'inizio del programma di vaccinazione, e per aiutare a controllare la trasmissione della variante Delta nel momento in cui si avvicina la stagione epidemica autunnale/invernale.



Figure 1. Adjusted VE Against SARS-CoV-2 Infections: KPSC Members ≥12 Years of Age



\*Whole genome sequencing was performed on all PCR+ samples collected Mar 4, 2021 – Jul 21, 2021.

## 2.3.2.2. EVENTI AVVERSI

### 2.3.2.2.1. Panoramica degli eventi avversi

La popolazione dello studio di sicurezza di fase 3 per la dose booster ha incluso 306 persone con una durata mediana di 6.8 mesi tra la ricezione della seconda e la terza dose (tab.3). Il tempo mediano di follow-up dopo la ricezione della terza dose era 2.6 mesi (range: 1.1-2.8 mesi) (Tab.9)

**Table 9. Follow-up Time After Booster Dose – Phase 3 – BNT162b2-Experienced Subjects Who Were Rerandomized to Receive 1 Booster Dose of BNT162b2 (30 µg)**

	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (30 µg) (N <sup>a</sup> =306) n <sup>b</sup> (%)	
<b>Total exposure from booster vaccination to cutoff date</b>		
<2 Months	1 (0.3)	
≥2-<4 Months	305 (99.7)	
Mean (SD)	2.7 (0.15)	
Median	2.6	
Min, max	(1.1, 2.8)	
<b>Total exposure from Dose 2 to cutoff date</b>		
≥6-<8 Months	4 (1.3)	
≥8-<10 Months	248 (81.0)	
≥10 Months	54 (17.6)	
Mean (SD)	9.4 (0.57)	
Median	9.5	
Min, max	(7.5, 10.8)	

a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.  
b. n = Number of subjects with the specified characteristic.

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 29JUL2021 (23:01) Source Data: adsl Table Generation: 16AUG2021 (23:05)  
(Data Cutoff Date: 17JUN2021, Database Snapshot Date: 27JUL2021) Output File:  
./nda2\_unblinded/C4591001\_G1/adsl\_fu\_d2\_p3\_g1

## **Riepilogo degli eventi avversi dalla terza dose al mese successivo**

Dalla ricezione della dose 3 ad un mese dopo, tra i 306 partecipanti allo studio di sicurezza, 44 (14.4%) hanno riportato almeno un evento avverso, e 24 (7.8%) hanno riportato almeno un evento avverso considerato dai progettisti dello studio come correlato all'intervento oggetto di studio. Un partecipante (0.3%) ha riportato eventi avversi severi (linfadenopatia; insorta 2 giorni dopo la dose 3 e risolta/guarita a 5 giorni dall'insorgenza). Nessun evento immediato è stato riportato entro i 30 minuti dalla somministrazione. Nessun decesso o evento avverso a rischio vita (Grado 4) è stato riportato. Nessun evento avverso che ha causato ritiro dallo studio è stato riportato.

La maggior parte degli AE riportati nel periodo riflettono eventi di reattogenicità, registrati dai titolari dello studio come AE. La frequenza di tali indicatori di reattogenicità è stata:

- disturbi generici e legati al sito di iniezione: 2.6%
- disturbi muscolo-scheletrici e del tessuto connettivo: 2.3%
- disturbi del sistema nervoso: 1.6%
- disturbi gastro-intestinali: 1.3%

L'evento avverso più comune riportato è stato linfadenopatia, in 16/36 partecipanti (5.2%); la linfadenopatia è discussa più avanti in sez. 2.3.2.2.2, AE di interesse clinico

La linfadenopatia è stata anche l'evento avverso più frequentemente riportato e stabilito dai designatori dello studio come correlata all'intervento investigato. La maggior parte degli altri AE correlati erano eventi reattogenici e classificati tra i disturbi generici e del sito di somministrazione, riportati da 7/306 partecipanti (2.3%).

## **Riepilogo degli eventi avversi dalla dose 3 alla data di cut-off**

Dalla data della dose 3 alla data di cut-off (17 giugno 2021), che rappresenta un periodo di almeno 2 mesi di follow-up post-terza dose (durata mediana 2.6 mesi), solo un evento avverso aggiuntivo è stato riportato oltre il periodo di un mese di follow-up post terza dose. Tale evento è stato di tipo grave (SAE), (infarto miocardico acuto) riportato 62 giorni dopo la dose 3 da un soggetto sulla quarantina, e tale evento è stato considerato non-correlato dagli investigatori. Questo partecipante aveva una storia clinica pertinente con l'eziologia dell'infarto miocardico. L'infarto è stato registrato come guarito/risolto con sequele entro un giorno dall'insorgenza seguendo i trattamenti dovuti.

Alla data di cut-off, nessun partecipante allo studio di sicurezza di fase 3 si era ritirato dallo studio a causa di eventi avversi, e nessuno era deceduto.

Non ci sono state registrazioni di eventi avversi suggerenti alcun potenziale caso grave di COVID-19 tra i partecipanti nel gruppo booster.

Nessuna gravidanza è stata riportata nel gruppo booster dalla data della dose 3 alla data di cut-off (17 giugno 2021).

### **2.3.2.2.2. Eventi avversi di interesse clinico**

Nessun caso di: anafilassi, ipersensibilità, paralisi di Bell, appendicite, o pericardite/miocardite è stato riportato nello studio per il gruppo booster dalla dose 3 alla data di cut-off.

Complessivamente, a parte l'evento grave non correlato di infarto miocardico secondario ad abuso di stimolante, non ci sono stati altri eventi avversi che riflettessero le condizioni ricercate nella lista CDC in questo gruppo booster alla data del cut-off.

## **Reazioni Avverse al Farmaco**

Le reazioni avverse (ADR), definite come eventi avversi per i quali sussiste motivo di concludere che siano stati causati dal vaccino, sono state identificate dai dati dello studio clinico di sicurezza e sono specificate

nell'attuale etichettatura del prodotto. Nessuna nuova ADR è stata identificata dallo studio di sicurezza associata alla somministrazione della dose booster di BNT162b2 30 µg nel gruppo booster di fase 3. Una differenza rimarchevole per questo studio di fase 3 in popolazione adulta è stata la maggiore frequenza di linfadenopatia dopo la terza dose (5.2%) confrontata con la frequenza di linfadenopatia con le prime due dosi: 0.4% in soggetti  $\geq 16$  anni e 0.8% in adolescenti 12-15 anni.

### *Linfadenopatia*

Nella popolazione dello studio di fase 3, 16/306 partecipanti (5.2%) hanno avuto casi di linfadenopatia riportati tra la dose 3 e il mese successivo, per tutti i quali è stata considerata presente la correlazione. Tutti i casi di linfadenopatia hanno avuto insorgenza da 1 a 4 giorni dalla somministrazione della dose booster di BNT162b2, e la maggior parte di esse sono state registrate come risolte/guarite alla data di cut-off, la maggior parte entro  $\leq 5$  giorni dall'insorgenza. Questi casi sono avvenuti in modo predominante tra partecipanti di sesso femminile e localizzate sui linfonodi ascellari. Solo 1 partecipante che ha avuto linfadenopatia dopo ricezione della dose booster aveva anche avuto linfadenopatia precedentemente durante il periodo in cieco controllato da placebo (con insorgenza al quarto giorno dopo la dose 2). Nessun partecipante dello studio di sicurezza sulla dose booster riportava una pregressa storia clinica di linfadenopatia alla linea di base (cioè prima della dose 1).

Tutti i casi di linfadenopatia avvenuti dopo la dose 3 erano di grado 1, con una eccezione. Un caso di linfadenopatia è stato classificato come severo, e giudicato come correlato: linfadenopatia ascellare sinistra registrata per un soggetto nei primi 40 anni, con insorgenza 2 giorni post- dose 3 e durata 5 giorni, poi registrato come risolto. La classificazione di gravità si è basata sulla dichiarazione del partecipante che la linfadenopatia gli ha precluso l'uso del braccio affetto.

La linfadenopatia è stata identificata come reazione avversa associata in modo casuale al vaccino, e si pensa sia correlata allo sviluppo della risposta immune al vaccino. Dato che la dose 3 è un richiamo, non sorprende che la stimolazione della reazione di un linfonodo tramite vaccinazione si potrebbe verificare, nel quadro di un significativo incremento di anticorpi neutralizzanti osservato dopo la dose 3. Sebbene correlata con la vaccinazione, questa reazione avversa è di solito moderata ed auto-limitante ed è improbabile che arrivi a impedire un programma vaccinale di richiamo.

### **2.2.3. Conclusioni sulla sicurezza**

#### *Fase 1*

I dati di fase 1 da 23 partecipanti 24-75 anni (11 nel gruppo più giovane 18-55 anni e 12 nel gruppo più avanzato 65-85 anni) che avevano ricevuto dose booster di BNT162b2 30 µg hanno mostrato che la terza dose era sicura e ben tollerata, basandosi sul profilo di reattogenicità per 7 giorni dopo la dose 3 ed il profilo di eventi avversi fino a un mese dopo la terza dose.

#### *Fase 3*

I dati di fase 3 da 306 partecipanti 18-55 anni che hanno ricevuto una dose booster di BNT162b2 30 µg hanno mostrato che la terza dose era sicura e ben tollerata, basandosi sul profilo di reattogenicità per 7 giorni dopo la dose 3 ed il profilo di eventi avversi fino a 1 mese dopo la dose 3 e fino alla data di cut-off del 17 giugno 2021 (che rappresenta almeno 2 mesi post-dose 3).

La reattogenicità dopo la dose 3 è stata per la maggior parte moderata/leggera e di breve durata (es. insorgenza mediana da 1 a 4 giorni dalla dose e risoltasi da 1 a 2 giorni dall'insorgenza). Reazioni locali dopo la dose 3 sono consistite principalmente in dolore al sito di iniezione. Eventi sistemici frequentemente riportati sono stati fatica, cefalea, dolori muscolari/articolari e brividi.

Il profilo di eventi avversi dopo dose 3 riflette per la maggior parte eventi di reattogenicità e linfadenopatia e non suggeriscono gravi problemi di sicurezza a breve termine per il richiamo vaccinale di BNT162b2. La



linfadenopatia è stata identificata in precedenza come reazione avversa di BNT162b2 ed è presente nella popolazione dello studio sul booster ma con una frequenza maggiore con la terza dose.

Dopo la dose 3, con l'eccezione di un evento grave non correlato di grado 3 di infarto miocardico acuto, non ci sono stati eventi avversi che cadevano nella lista del CDC in questo gruppo booster alla data di cut-off.

Nessun evento grave correlato, ritiri dovuto ad evento avverso, o decesso, sono stati riportati a seguito della somministrazione della dose 3.

#### **2.4. Una terza dose di BNT162b2 somministrata in uno studio clinico per descrivere co-somministrazione con Prevnar 20 (PCV20)**

Uno studio addizionale (NCT04887948) è stato condotto per descrivere la co-somministrazione di Prevnar-20 (vaccino coniugato anti-pneumococcico 20-valente, PCV20) e una terza dose booster di BNT162b2. Soggetti  $\geq 65$  anni che avevano ricevuto la dose 2 di BNT162b2 nello studio C4591001 da almeno 6 mesi, sono stati randomizzati per ricevere: 1) PCV20 e una terza dose di BNT162b2; 2) PCV20 e soluzione fisiologica; 3) la terza dose di BNT162b2 e soluzione salina (BNT162b2 gruppo di controllo), con circa 190 partecipanti randomizzati per gruppo.

I dati di sicurezza sono disponibili attraverso circa 1 mese dopo la vaccinazione in questo studio in atto. Tra i 372 partecipanti destinatari della dose booster di BNT162b2, sia con PCV20 (N=187) che con soluzione fisiologica (N=185), il vaccino era generalmente ben tollerato; la reattogenicità è stata generalmente bassa o moderata ed è stata simile a quanto osservato precedentemente in studi clinici del regime a doppia dose in adulti più avanti negli anni. Questi risultati forniscono dati addizionali a supporto di un buon profilo di tollerabilità per una terza dose di BNT162b2 somministrata ad almeno 6 mesi di distanza dalla seconda per individui con  $\geq 65$  anni.

Questi dati sono qui presentati solo a scopo informativo, quali dati di sicurezza supplementari in soggetti con 65 anni o più. Questi dati sono intesi come un complemento ai dati pubblicati a supporto della terza dose booster ma non sono stati presentati al CBER come parte della richiesta di autorizzazione supplementare.