****

**FÁZE 1/2/3, PLACEBOKONTROLOVANÁ, RANDOMIZOVANÁ, SLEDOVÁNÍ SLEVY, DÁVKOVÁNÍ - HODNOCENÍ KE HODNOCENÍ BEZPEČNOSTI, TOLERABILITY, IMUNOGENICITY A ÚČINNOSTI INDIKÁTORŮ VAKCINY SARS-COV-2 PROTI KANDIDÁTŮM PROTI KANDIDÁTŮM 19**

**Sponzor studia: BioNTech**

**Studie provedená: Pfizer**

**Číslo studijní intervence: PF-07302048**

**Název studijní intervence: Vakcíny COVID-19 na bázi RNA**

**Číslo US IND: 19736**

**Číslo EudraCT: 2020-002641-42**

**Číslo protokolu: C4591001**

**Fáze: 1/2/3**

**Krátký název:** Fáze 1/2/3 studie hodnotící bezpečnost, snášenlivost, imunogenicitu a účinnost kandidátů na vakcínu RNA proti COVID-19 u zdravých jedinců

**OBSAH**

Seznam tabulek …………………………………………………………………. 8

1. Souhrn protokolu ……………………………………………………....……… 9

1.1. Souhrn ………………………………………….…………………………….. 9

1.2. Schema .................................................................................................................... 17

1.3. Schedule of Activities ............................................................................................. 18

1.3.1. Phase 1 ........................................................................................................ 18

1.3.2. Phase 2/3 ..................................................................................................... 23

2. INTRODUCTION ............................................................................................................... 26

2.1. Study Rationale ....................................................................................................... 26

2.2. Background ............................................................................................................. 26

2.2.1. Clinical Overview ....................................................................................... 27

2.3. Benefit/Risk Assessment ......................................................................................... 27

2.3.1. Risk Assessment ......................................................................................... 29

2.3.2. Benefit Assessment ..................................................................................... 31

2.3.3. Overall Benefit/Risk Conclusion ................................................................ 31

3. OBJECTIVES, ESTIMANDS, AND ENDPOINTS ........................................................... 31

3.1. For Phase 1 .............................................................................................................. 31

3.2. For Phase 2/3 ........................................................................................................... 33

4. STUDY DESIGN................................................................................................................. 36

4.1. Overall Design ......................................................................................................... 36

4.1.1. Phase 1 ........................................................................................................ 36

4.1.2. Phase 2/3 ..................................................................................................... 37

4.2. Scientific Rationale for Study Design ..................................................................... 39

4.3. Justification for Dose .............................................................................................. 39

4.4. End of Study Definition .......................................................................................... 40

5. STUDY POPULATION ...................................................................................................... 40

5.1. Inclusion Criteria ..................................................................................................... 40

5.2. Exclusion Criteria .................................................................................................... 41

5.3. Lifestyle Considerations .......................................................................................... 44

5.3.1. Contraception .............................................................................................. 44

5.4. Screen Failures ........................................................................................................ 44

5.5. Criteria for Temporarily Delaying Enrollment/Randomization/Study

Intervention Administration ...................................................................................... 44

6. STUDY INTERVENTION .................................................................................................. 45

6.1. Study Intervention(s) Administered ........................................................................ 46

6.1.1. Manufacturing Process ............................................................................... 46

6.1.2. Administration ............................................................................................ 46

6.2. Preparation/Handling/Storage/Accountability ........................................................ 47

6.2.1. Preparation and Dispensing ........................................................................ 48

6.3. Measures to Minimize Bias: Randomization and Blinding..................................... 48

6.3.1. Allocation to Study Intervention ................................................................ 48

6.3.2. Blinding of Site Personnel .......................................................................... 48

6.3.3. Blinding of the Sponsor .............................................................................. 49

6.3.4. Breaking the Blind ...................................................................................... 50

6.4. Study Intervention Compliance ............................................................................... 50

6.5. Concomitant Therapy .............................................................................................. 50

6.5.1. Prohibited During the Study ....................................................................... 50

6.5.2. Permitted During the Study ........................................................................ 51

6.6. Dose Modification ................................................................................................... 51

6.7. Intervention After the End of the Study .................................................................. 52

7. DISCONTINUATION OF STUDY INTERVENTION AND PARTICIPANT DISCONTINUATION/WITHDRAWAL ........................................................................... 52

7.1. Discontinuation of Study Intervention .................................................................... 52

7.2. Participant Discontinuation/Withdrawal From the Study ....................................... 53

7.2.1. Withdrawal of Consent ............................................................................... 53

7.3. Lost to Follow-up .................................................................................................... 54

8. STUDY ASSESSMENTS AND PROCEDURES ............................................................... 54

8.1. Efficacy and/or Immunogenicity Assessments ....................................................... 55

8.1.1. Biological Samples ..................................................................................... 58

8.2. Safety Assessments ................................................................................................. 58

8.2.1. Clinical Safety Laboratory Assessments (Phase 1 Participants Only) ....... 59

8.2.2. Electronic Diary .......................................................................................... 59

8.2.2.1. Grading Scales ........................................................................... 60

8.2.2.2. Local Reactions ......................................................................... 60

8.2.2.3. Systemic Events ........................................................................ 61

8.2.2.4. Fever .......................................................................................... 62

8.2.2.5. Antipyretic Medication ............................................................. 62

8.2.3. Phase 1 Stopping Rules .............................................................................. 62

8.2.4. Surveillance of Events That Could Represent Enhanced COVID-19

and Phase 2/3 Stopping Rule ........................................................................... 64

8.2.5. Randomization and Vaccination After a Stopping Rule Is Met ................. 64

8.2.6. Pregnancy Testing ...................................................................................... 65

8.3. Adverse Events and Serious Adverse Events .......................................................... 65

8.3.1. Time Period and Frequency for Collecting AE and SAE Information ....... 65

8.3.1.1. Reporting SAEs to Pfizer Safety ............................................... 66

8.3.1.2. Recording Nonserious AEs and SAEs on the CRF ................... 66

8.3.2. Method of Detecting AEs and SAEs .......................................................... 66

8.3.3. Follow-up of AEs and SAEs ....................................................................... 66

8.3.4. Regulatory Reporting Requirements for SAEs ........................................... 67

8.3.5. Exposure During Pregnancy or Breastfeeding, and Occupational Exposure ............... 67

8.3.5.1. Exposure During Pregnancy ...................................................... 67

8.3.5.2. Exposure During Breastfeeding ................................................ 69

8.3.5.3. Occupational Exposure ............................................................. 69

8.3.6. Cardiovascular and Death Events ............................................................... 70

8.3.7. Disease-Related Events and/or Disease-Related Outcomes

Not Qualifying as AEs or SAEs.............................................................................. 70

8.3.8. Adverse Events of Special Interest ............................................................. 70

8.3.8.1. Lack of Efficacy ........................................................................ 70

8.3.9. Medical Device Deficiencies ...................................................................... 70

8.3.10. Medication Errors ..................................................................................... 70

8.4. Treatment of Overdose ............................................................................................ 71

8.5. Pharmacokinetics .................................................................................................... 72

8.6. Pharmacodynamics .................................................................................................. 72

8.7. Genetics ................................................................................................................... 72

8.8. Biomarkers .............................................................................................................. 72

8.9. Immunogenicity Assessments ................................................................................. 72

8.10. Health Economics ................................................................................................. 72

8.11. Study Procedures ................................................................................................... 72

8.11.1. Phase 1 ...................................................................................................... 72

8.11.1.1. Screening: (0 to 28 Days Before Visit 1) ................................ 72

8.11.1.2. Visit 1 – Vaccination 1: (Day 1) ............................................. 74

8.11.1.3. Visit 2 – Next-Day Follow-up Visit (Vaccination1): (1to3 Days After Visit1) ...... 76

8.11.1.4. Visit 3 – 1-Week Follow-up Visit (Vaccination 1): (6 to8 Days After Visit 1)........ 78

8.11.1.5. Visit 4 – Vaccination 2: (19 to 23 Days After Visit 1) ........... 79

8.11.1.6. Visit 5 – 1-Week Follow-up Visit (Vaccination 2): (6to8 Days After Visit 4)......... 81

8.11.1.7. Visit 6 – 2-Week Follow-up Visit (Vaccination 2): (12 to16 Days After Visit 4) ... 82

8.11.1.8. Visit 7 – 1-Month Follow-up Visit: (28 to 35 Days After Visit 4) .......................... 83

8.11.1.9. Visit 8 – 6-Month Follow-up Visit: (175 to 189 Days After Visit 4) ...................... 84

8.11.1.10. Visit 9 – 12-Month Follow-up Visit: (350 to 378 Days After Visit 4) .................. 84

8.11.1.11. Visit 10 – 24-Month Follow-up Visit: (714 to 742 Days After Visit 4).............. 85

8.11.2. Phase 2/3 ................................................................................................... 85

8.11.2.1. Visit 1 – Vaccination 1: (Day 1) ............................................. 85

8.11.2.2. Visit 2 – Vaccination 2: (19 to 23 Days After Visit 1) ........... 88

8.11.2.3. Visit 3–1-Month Follow-up Visit (Aft Vaccination 2): (28to35 Days After Visit2). 90

8.11.2.4. Visit 4 – 6-Month Follow-up Visit: (175 to 189 Days After Visit 2) ..................... 91

8.11.2.5. Visit 5 – 12-Month Follow-up Visit: (350 to 378 Days After Visit 2) .................... 91

8.11.2.6. Visit 6 – 24-Month Follow-up Visit: (714 to 742 Days After Visit 2) .................. 92

8.12. Unscheduled Visit for a Grade 3 or Suspected Grade 4 Reaction ........................ 92

8.13. COVID-19 Surveillance (All Participants) ........................................................... 93

8.13.1. Potential COVID-19 Illness Visit: (Optimally Within 3 Days After

Potential COVID-19 Illness Onset) ................................................................. 95

8.13.2. Potential COVID-19 Convalescent Visit: (28 to 35 Days After Potential

COVID-19 Illness Visit) .................................................................. 96

8.14. Communication and Use of Technology ............................................................... 96

8.15. SARS-CoV-2 NAAT Results From Visits 1 and 2 and Potential

COVID-19 Illness Visits .......................................................................................... 97

9. STATISTICAL CONSIDERATIONS ................................................................................ 98

9.1. Estimands and Statistical Hypotheses ..................................................................... 98

9.1.1. Estimands .................................................................................................... 98

9.1.2. Statistical Hypotheses ................................................................................. 99

9.1.2.1. Statistical Hypothesis Evaluation for Efficacy .......................... 99

9.1.2.2. Statistical Hypothesis Evaluation for Immunogenicity ............. 99

9.2. Sample Size Determination ..................................................................................... 99

9.3. Analysis Sets ......................................................................................................... 101

9.4. Statistical Analyses ............................................................................................... 102

9.4.1. Immunogenicity Analyses ........................................................................ 102

9.4.2. Efficacy Analyses ..................................................................................... 107

9.4.3. Safety Analyses ........................................................................................ 109

9.4.4. Other Analyses .......................................................................................... 110

9.5. Interim Analyses ................................................................................................... 111

9.5.1. Analysis Timing........................................................................................ 114

9.6. Data Monitoring Committee or Other Independent Oversight Committee ........... 114

10. SUPPORTING dokumentation and operational considerations ....................................... 116

10.1. Appendix 1: Regulatory, Ethical, and Study Oversight Considerations ............. 116

10.1.1. Regulatory and Ethical Considerations .................................................. 116

10.1.1.1. Reporting of Safety Issues and Serious Breaches of the Protocol or ICH GCP ...... 116

10.1.2. Informed Consent Process ...................................................................... 117

10.1.3. Data Protection ....................................................................................... 118

10.1.4. Dissemination of Clinical Study Data .................................................... 118

10.1.5. Data Quality Assurance .......................................................................... 119

10.1.6. Source Documents .................................................................................. 120

10.1.7. Study and Site Start and Closure ............................................................ 121

10.1.8. Sponsor’s Qualified Medical Personnel ................................................. 121

10.2. Appendix 2: Clinical Laboratory Tests ............................................................... 123

10.3. Appendix 3: Adverse Events: Definitions and

Procedures for Recording, Evaluating, Follow-up, and Reporting ................................ 125

10.3.1. Definition of AE ..................................................................................... 125

10.3.2. Definition of SAE ................................................................................... 126

10.3.3. Recording/Reporting and Follow-up of AEs and/or SAEs..................... 128

10.3.4. Reporting of SAEs .................................................................................. 131

10.4. Appendix 4: Contraceptive Guidance ................................................................. 132

10.4.1. Male Participant Reproductive Inclusion Criteria .................................. 132

10.4.2. Female Participant Reproductive Inclusion Criteria ............................... 132

10.4.3. Woman of Childbearing Potential .......................................................... 133

10.4.4. Contraception Methods ........................................................................... 134

10.5. Appendix 5: Liver Safety: Suggested Actions and Follow-up Assessments ...... 136

10.6. Appendix 6: Abbreviations ................................................................................. 138

10.7. Appendix 7: Stopping and Alert Rules for Enhanced COVID-19 ...................... 142

10.8. Appendix 8: Criteria for Allowing Inclusion of Participants

With Chronic Stable HIV, HCV, or HBV Infection ................................................. 145

11. REFERENCES ................................................................................................................ 146

**LIST OF TABLES**

Table 1. Local Reaction Grading Scale .................................................................. 60

Table 2. Systemic Event Grading Scale.................................................................. 61

Table 3. Scale for Fever .......................................................................................... 62

Table 4. Power Analysis for Noninferiority Assessment ..................................... 100

Table 5. Probability of Observing at Least 1 AE by Assumed True

Event Rates With Different Sample Sizes ........................................................ 101

Table 6. Interim Analysis Plan and Boundaries for Efficacy and Futility ............ 112

Table 7. Statistical Design Operating Characteristics:

Probability of Success or Failure for Interim Analyses ..................................................... 113

Table 8. Statistical Design Operating Characteristics:

Probability of Success for Final Analysis and Overall ......................................................... 113

Table 9. Laboratory Abnormality Grading Scale ................................................. 123

Table 10. Stopping Rule: Enrollment Is Stopped if the Number of Severe Cases in the

Vaccine Group Is Greater Than or Equal to the Prespecified Stopping Rule Value (S) ..... 143

Table 11. Alert Rule: Further Action Is Taken if the Number of Severe Cases in the Vaccine

Group Is Greater Than or Equal to the Prespecified Alert Rule Value (A) .................... 144

**1. SOUHRN PROTOKOLU**

**1.1. Souhrn**

Krátký název: Fáze 1/2/3 studie hodnotící bezpečnost, snášenlivost, imunogenicitu a účinnost kandidátů na vakcínu RNA proti COVID-19 u zdravých jedinců

**Odůvodnění**

Pneumonie neznámé příčiny zjištěná v čínském Wu-chanu byla poprvé hlášena v prosinci 2019. 8. ledna 2020 byl patogen způsobující toto ohnisko identifikován jako nový koronavirus 2019. Ohnisko bylo vyhlášeno jako naléhavá situace v oblasti veřejného zdraví dne 30. ledna 2020. Dne 12. února 2020 byl virus oficiálně pojmenován jako těžký akutní respirační syndrom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a WHO oficiálně pojmenovala onemocnění způsobené SARS-CoV-2 jako onemocnění koronavirem 2019 (COVID-19) . Dne 11. března 2020 WHO upgradovala status ohniska COVID-19 z epidemie na pandemii, která se nyní šíří globálně vysokou rychlostí.

V současné době neexistují žádné licencované vakcíny, které by zabránily infekci SARS-CoV-2 nebo COVID-19. Vzhledem k rychlému přenosu COVID-19 a výskytu onemocnění ve Spojených státech a jinde je rychlý vývoj účinné vakcíny nanejvýš důležitý.

BioNTech vyvinul kandidáty na vakcíny na bázi RNA pomocí přístupu platformy, který umožňuje rychlý vývoj vakcín proti vznikajícím virovým chorobám, včetně SARS-CoV-2. Každý kandidát na vakcínu je založen na platformě nukleosidem modifikované messengerové RNA (modRNA, BNT162b). Každý kandidát na vakcínu exprimuje 1 ze 2 antigenů: SARS-CoV-2 s plnou délkou, P2 mutant, prefúzní špičkový glykoprotein (P2 S) (verze 9) nebo trimerizovaná doména vázající špičkový glykoproteinový receptor SARS-CoV-2 (RBD). (verze 5). 2 kandidáti na vakcíny SARS-CoV-2, kteří budou testováni v této studii, jsou tedy:

BNT162b1 (varianta RBP020.3): modRNA kódující RBD;

BNT162b2 (varianta RBP020.2): modRNA kódující P2 S.

Všichni kandidáti jsou formulováni ve stejném složení lipidových nanočástic (LNP). Tato studie má za cíl zkoumat bezpečnost, imunogenicitu a účinnost těchto profylaktických vakcín BNT162 proti COVID-19.

**Cíle, odhady a koncové body**

**Pro fázi 1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Objectives** | **Estimands** | | | **Endpoints** |
| **Primary:** | **Primary:** | | | **Primary:** |
| To describe the safety and tolerability profiles of prophylactic BNT162 vaccines in healthy adults after 1 or 2 doses | In participants receiving at least 1 dose  of study intervention, the percentage of  participants reporting:  • Local reactions for up to 7 days  following each dose  • Systemic events for up to 7 days  Following each dose  • Adverse events (AEs) from  Dose 1 to 1 month after the last dose  • Serious AEs (SAEs) from Dose 1  to 6 months after the last dose | | | • Local reactions (pain at the injection site, redness, and swelling)  • Systemic events (fever, fatigue, headache, chills, vomiting, diarrhea, new or worsened muscle pain, and new or worsened joint pain)  • AEs  • SAEs |
| In addition, the percentage of  participants with:  • Abnormal hematology and  chemistry laboratory values 1 and  7 days after Dose 1; and 7 days  after Dose 2  • Grading shifts in hematology and  chemistry laboratory assessments  between baseline and 1 and 7 days  after Dose 1; and before Dose 2  and 7 days after Dose 2 | | Hematology and chemistry laboratory  parameters detailed in Section 10.2 | | |
| **Secondary:** | **Secondary:** | | | **Secondary:** |
| To describe the immune responses  elicited by prophylactic BNT162  vaccines in healthy adults after 1 or 2  doses | In participants complying with the key  protool criteria (evaluable participants)  at the following time points after receipt  of study intervention:  7 and 21 days after Dose 1; 7 and 14  days and 1, 6, 12, and 24 months after  Dose 2 | |
| • Geometric mean titers (GMTs) at  each time point  • Geometric mean fold rise (GMFR)  from before vaccination to each  subsequent time point after  vaccination  • Proportion of participants  achieving ≥4-fold rise from before  vaccination to each subsequent  time point after vaccination | | SARS-CoV-2 neutralizing titers | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Objectives** | **Estimands** | | **Endpoints** |
| • Geometric mean concentrations  (GMCs) at each time point  • GMFR from before vaccination to  each subsequent time point after  vaccination  • Proportion of participants  achieving ≥4-fold rise from before  vaccination to each subsequent time  point after vaccination | | S1-binding IgG levels and  RBD-binding IgG levels | |
| • Geometric mean ratio (GMR),  estimated by the ratio of the  geometric mean of SARS-CoV-2  neutralizing titers to the geometric  mean of binding IgG levels at each  time point | | • SARS-CoV-2 neutralizing titers  • S1-binding IgG levels  • RBD-binding IgG levels | |

**For Phase 2/3**

**Objectivesa Estimands Endpoints**

**Primary Efficacy**

To evaluate the efficacy of In participants complying with the COVID-19 incidence per 1000

prophylactic BNT162b2 against key protocol criteria (evaluable person-years of follow-up based on

confirmed COVID-19 occurring from participants) at least 7 days after central laboratory or locally

7 days after the second dose in receipt of the second dose of study confirmed NAAT in participants with

participants without evidence of intervention: no serological or virological evidence

infection before vaccination 100 × (1 – IRR) [ratio of active (up to 7 days after receipt of the

vaccine to placebo] second dose) of past SARS-CoV-2

infection

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| To evaluate the efficacy of prophylactic BNT162b2 against confirmed COVID-19 occurring from 7 days after the second dose in participants with and without evidence of infection before vaccination | In participants complying with the key protocol criteria (evaluable participants) at least 7 days after receipt of the second dose of study intervention:  100 × (1 – IRR) [ratio of active vaccine to placebo] | COVID-19 incidence per 1000 person-years of follow-up based on central laboratory or locally confirmed NAAT |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Primary Safety** | | |
| To define the safety profile of  prophylactic BNT162b2 in the first  360 participants randomized (Phase 2) | In participants receiving at least 1 dose of study intervention, the percentage of participants reporting:  • Local reactions for up to 7 days  following each dose  • Systemic events for up to 7 days  following each dose   * AEs from Dose 1 to 7 days after   the second dose  • SAEs from Dose 1 to 7 days after  the second dose | • Local reactions (pain at the  injection site, redness, and swelling)  • Systemic events (fever, fatigue,  headache, chills, vomiting,  diarrhea, new or worsened  muscle pain, and new or  worsened joint pain)  • AEs  • SAEs |

**Celkový design**

Toto je multicentrická, mnohonárodnostní, randomizovaná, placebem kontrolovaná, slepě pozorovatelská studie zaměřená na výběr dávky a očkovací látku a účinnost u zdravých jedinců.

Studie se skládá ze 2 částí: Fáze 1: identifikace preferovaných kandidátů na vakcíny a úrovně dávky; Fáze 2/3: rozšířená kohorta a část týkající se účinnosti. Tyto části a postup mezi nimi jsou podrobně popsány ve schématu (část 1.2).

Studie vyhodnotí bezpečnost, snášenlivost a imunogenicitu 2 různých kandidátů na vakcíny proti SARS-CoV-2 RNA proti COVID-19 a účinnost 1 kandidáta:

• Jako 2-dávkový (oddělený 21 dny) plán;

• Při různých úrovních dávky ve fázi 1;

• Ve 3 věkových skupinách (Fáze 1: 18 až 55 let, 65 až 85 let; Fáze 2/3: ≥ 12 let [stratifikováno jako 12-15, 16-55 nebo> 55 let]).

V závislosti na údajích o bezpečnosti a / nebo imunogenicitě získaných v průběhu této studie nebo studie BioNTech provedené v Německu (BNT162-01) je možné, že skupiny ve fázi 1 mohou být zahájeny s další nejvyšší dávkou, skupiny nemusí být zahájeny, skupiny mohou být ukončeny dříve a / nebo mohou být přidány skupiny s úrovněmi dávek pod nejnižší uvedenou dávkou nebo mezi nejnižšími a nejvyššími uvedenými dávkami.

Kandidátem na vakcínu vybraným pro hodnocení fáze 2/3 je BNT162b2 v dávce 30 μg.

**Počet zúčastněných**

Každá skupina ve Fázi 1 bude zahrnovat 15 účastníků (12 dostávající aktivní vakcínu a 3 dostávající placebo). V této fázi bude studováno 13 skupin, což odpovídá celkem 195 účastníkům.

Kandidát na vakcínu vybraný pro fázi 2/3, BNT162b2 v dávce 30 μg, bude zahrnovat 21 999 příjemců vakcíny. 12–15letá vrstva bude zahrnovat až přibližně 2 000 účastníků (1 000 příjemců vakcín) zapsaných na vybraných vyšetřovacích místech. Předpokládá se, že minimálně 40% účastníků bude ve vrstvě> 55 let. Stejný počet účastníků obdrží placebo, tj. Randomizované v poměru 1: 1.

**Intervenční skupiny a doba trvání**

Studie vyhodnotí 2-dávkový (oddělený 21 dny) rozvrh různých různých dávkových úrovní 2 zkoumaných kandidátů na RNA vakcínu pro aktivní imunizaci proti COVID-19 ve 3 věkových skupinách (Fáze 1: 18 až 55 let, 65 až 85 let; Fáze 2/3: ≥12 let [stratifikováno jako 12-15, 16-55 nebo> 55 let]]:

• BNT162b1 (vakcína BNT162 RNA-LNP využívající modRNA a kódující RBD): 10 μg, 20 μg, 30 μg, 100 μg

• BNT162b2 (vakcína BNT162 RNA-LNP využívající modRNA a kódující P2 S): 10 μg, 20 μg, 30 μg

Kandidátem na vakcínu vybraným pro hodnocení fáze 2/3 je BNT162b2 v dávce 30 μg.

Očekává se, že účastníci se zúčastní maximálně přibližně 26 měsíců. Doba sledování studie může být kratší u účastníků zařazených do ramen s dávkováním fáze 1, kteří nejsou hodnoceni ve fázi 2/3.

Výbor pro sledování údajů nebo jiný nezávislý výbor pro dohled

Studie bude využívat IRC, interní výbor Pfizer, který bude přezkoumávat data, aby umožnil zvyšování dávky nebo změny v pokračování konkrétních skupin.

Bude vytvořen výbor pro externí monitorování údajů (DMC), který bude v průběhu studie posuzovat kumulativní nezaslepené údaje.

**Statistické metody**

Velikost vzorku pro 1. fázi studie není založena na žádném statistickém testování hypotéz.

Pro Fázi 2/3 bude primárním cílem hodnocení VE. VE je definována jako VE = 100 × (1 - IRR), kde IRR se počítá jako poměr první potvrzené míry onemocnění COVID-19 ve skupině s vakcínou k odpovídající míře nemoci ve skupině s placebem. S předpoklady skutečné VE 60% a plánovanými 4 IA poskytne 164 případů COVID-19 90%

schopnost uzavřít skutečnou VE> 30%. Toho by bylo dosaženo u celkem 43 999 účastníků (21 999 příjemců vakcín), na základě předpokladu 1,3% ročního výskytu ve skupině s placebem, kumulace 164 případů primárního cílového parametru během 6 měsíců a 20% účastníků je neocenitelných . Pokud je míra útoku mnohem vyšší, dalo by se očekávat, že přírůstek případů bude rychlejší, což umožní vyhodnotit primární koncový bod studie mnohem dříve. Celkový počet účastníků zařazených do Fáze 2/3 se může lišit v závislosti na výskytu COVID-19 v době registrace, skutečné základní VE a potenciálním brzkém zastavení účinnosti nebo marnosti.

VE bude hodnocena pomocí beta-binomického modelu a bude posouzena zadní pravděpodobnost, že VE bude> 30%.

Ve fázi 3 se předpokládá, že ve věku od 12 do 15 let bude až přibližně 2 000 účastníků. Neiniorita imunitní odpovědi na profylaktické BNT162b2 u účastníků ve věku 12 až 15 let na odpověď u účastníků ve věku 16 až 25 let bude hodnocena na základě GMR neutralizačních titrů SARS-CoV-2 s použitím 1,5násobného okraje. Velikost vzorku 200 hodnotitelných účastníků (nebo 250 příjemců vakcín) na věkovou skupinu poskytne 90,8% moc deklarovat noninioritu z hlediska GMR (dolní hranice 95% CI pro GMR> 0,67).

Primární cíl bezpečnosti bude hodnocen popisnou souhrnnou statistikou pro místní reakce, systémové události, AE / SAE a abnormální laboratorní parametry hematologie a chemie (pouze fáze 1) pro každou skupinu vakcín. Ke shrnutí nežádoucích účinků ve fázi 2/3 bude použit třístupňový přístup.

Kromě cíle vyhodnotit neinferioritu imunitní odpovědi u účastníků ve věku 12 až 15 let ve srovnání s účastníky ve věku 16 až 25 let budou ostatní cíle imunogenity popisně hodnoceny pomocí GMT, GMC, GMFR, procenta účastníků s ≥ 4 -násobný vzestup, procento účastníků s ≥ specifikovanou prahovou hodnotou a poměrem GMC a souvisejícími 95% intervaly spolehlivosti (CI) pro neutralizační titry SARS-CoV-2, hladiny IgG vázající S1 a / nebo hladiny IgG vázající RBD v různých časových bodech.

1.3. Harmonogram činností

Tabulka SoA poskytuje přehled návštěv protokolu a postupů. Podrobnější informace o jednotlivých postupech a posouzeních vyžadovaných pro soulad s protokolem najdete v části protokolu HODNOCENÍ A POSTUPY STUDIÍ.

Zkoušející může naplánovat návštěvy (neplánované návštěvy) kromě těch, které jsou uvedeny v tabulce SoA, za účelem provedení hodnocení nebo hodnocení potřebných k ochraně blahobytu účastníka.

1.3.1. Fáze 1

Neplánovaná potenciální návštěva nemoci COVID-19 a neplánovaná potenciální rekonvalescentní návštěva COVID-19 jsou vyžadovány kdykoli mezi návštěvou 1 (očkování 1) a návštěvou 10 (24měsíční následná návštěva), u nichž je podezření na COVID-19.

**2. ÚVOD**

Vakcíny COVID-19 na bázi RNA BNT162 se v současné době zkoumají z hlediska prevence COVID-19 u zdravých jedinců.

**2.1. Odůvodnění studie**

Účelem studie je rychle popsat bezpečnost, snášenlivost a imunogenicitu 2 kandidátů na vakcínu COVID-19 na bázi BNT162 RNA proti COVID-19 a účinnost 1 kandidáta u zdravých jedinců. V současné době neexistují žádné licencované vakcíny, které by zabránily infekci SARS-CoV-2 nebo COVID-19. Vzhledem ke globální krizi COVID-19 a rychlému šíření nemoci ve Spojených státech i jinde je rychlý vývoj účinné vakcíny nanejvýš důležitý.

**2.2. Pozadí**

V prosinci 2019 došlo v čínském Wu-chanu k vypuknutí pneumonie neznámé příčiny. V lednu 2020 vyšlo najevo, že základní příčinou byl nový koronavirus (2019-nCoV). Později v lednu byla genetická sekvence 2019-nCoV dostupná pro Světovou zdravotnickou organizaci (WHO) a veřejnost (MN908947.3) a virus byl zařazen do podrodiny Betacoronavirus. Podle sekvenční analýzy fylogenetický strom odhalil užší vztah k izolátům viru těžkého akutního respiračního syndromu (SARS) než k jinému koronaviru infikujícímu člověka, viru respiračního syndromu na Středním východě (MERS).

Infekce SARS-CoV-2 a výsledné onemocnění COVID-19 se rozšířily po celém světě a ovlivnily rostoucí počet zemí.

Dne 11. března 2020 WHO charakterizovala ohnisko COVID-19 jako pandemii.1 Zpráva o situaci ze dne 30. března 2020 zaznamenala 693 224 potvrzených případů s 33 106 úmrtími na celém světě, včetně 142 081 potvrzených případů s 2457 úmrtími v Americe. Státy mají v současnosti celosvětově nejvíce hlášených případů. V době tohoto sdělení počet potvrzených případů celosvětově stále roste. V současné době neexistují žádné vakcíny ani účinná antivirotika k léčbě infekcí SARS-CoV-2 nebo nemocí, které způsobuje, COVID-19.3

Profylaktická vakcína SARS-CoV-2 na bázi RNA poskytuje jeden z nejflexibilnějších a nejrychlejších přístupů k imunizaci proti vznikajícímu viru.4,5

Vývoj vakcíny na bázi RNA kódující virový antigen, který je potom příjemcem vakcíny exprimován jako protein schopný vyvolat ochrannou imunitní odpověď, poskytuje oproti tradičním vakcínovým přístupům významné výhody. Na rozdíl od živých oslabených vakcín nenesou RNA vakcíny rizika spojená s infekcí a mohou být podávány lidem, kterým nemůže být podán živý virus (např. Těhotné ženy a osoby se sníženou imunitou). Vakcíny na bázi RNA se vyrábějí bezbuněčným transkripčním procesem in vitro, což umožňuje snadnou a rychlou produkci a vyhlídky na produkci vysokého počtu vakcinačních dávek v kratším časovém období, než jaké je dosažitelné tradičními vakcínovými přístupy. Tato funkce je klíčová, aby umožnila nejefektivnější reakci ve scénářích vypuknutí.

V této studii budou hodnoceny dvě vakcíny proti lipidovým nanočásticím (RNA-LNP) SARS-CoV-2 – RNA založené na platformě nukleosidem modifikované messengerové RNA (modRNA, BNT162b). Každý kandidát na vakcínu exprimuje 1 ze 2 antigenů: SARS-CoV-2 s plnou délkou, P2 mutant, prefúzní špičkový glykoprotein (P2 S) (verze 9) nebo trimerizovaná vazebná doména špičkového glykoproteinového receptoru SARS-CoV-2 (RBD). (verze 5). 2 kandidáti na vakcíny SARS-CoV-2, kteří budou testováni v této studii, jsou tedy:

• BNT162b1 (varianta RBP020.3): nukleosidem modifikovaná messengerová RNA (modRNA) s otupenou vrozenou imunitní senzorou - aktivační kapacita a rozšířená exprese kódující RBD.

• BNT162b2 (varianta RBP020.2): nukleosidem modifikovaná messenger RNA (modRNA), jak je uvedeno výše, ale kódující P2 S.

Kandidát na vakcínu vybraný pro hodnocení fáze 2/3 je BNT162b2.

**2.2.1. Klinický přehled**

Před touto studií, vzhledem k klinickým údajům z jiných podobně formulovaných liposomálních vakcín uRNA od společnosti BioNTech v onkologických studiích6 a nedávným zveřejněným výsledkům klinických studií s vakcínami proti chřipce modRNA od společnosti Moderna, 7 se očekávalo, že vakcíny BNT162 budou mít příznivý bezpečnostní profil s mírnými, lokalizovanými a přechodné účinky. Vakcíny BNT162 založené na modRNA byly nyní v této studii a ve studii BNT162-01 prováděné v Německu společností BioNTech podávány lidem v dávkách mezi 1 μg a 100 μg. Aktuálně dostupné údaje o bezpečnosti a imunogenicitě jsou uvedeny v BNT162 IB.

**2.3. Hodnocení přínosů a rizik**

Probíhá globální pandemie COVID-19 bez preventivních nebo terapeutických možností. I když na začátku této studie nebyly k dispozici žádné údaje z klinických studií o použití vakcín BNT162 u lidí, jsou k dispozici neklinické údaje o těchto vakcínách a údaje z neklinických studií a klinických studií se stejnými nebo příbuznými složkami RNA nebo antigeny, podpořila příznivý profil rizika a přínosu. Očekávalo se, že očekávané AE po očkování budou zvládnutelné pomocí rutinního standardu péče řízeného příznaky, jak stanovili vyšetřovatelé, a ve výsledku profil těchto kandidátů na očkování podpořil zahájení této klinické studie fáze 1/2/3.

Aktualizace jako součást změny protokolu 6:

• Aby byla celková populace studie fáze 3 co nejreprezentativnější a nejrůznější, je povoleno zahrnutí účastníků se známou chronickou stabilní infekcí HIV, HCV nebo HBV. Jedinci s chronickými virovými chorobami jsou vystaveni zvýšenému riziku komplikací COVID-19 a závažných onemocnění. Navíc, vzhledem k aktuálně dostupným terapiím pro jejich léčbu, je nepravděpodobné, že by mnoho jedinců s chronickou stabilní infekcí HIV, HCV a HBV mělo vyšší bezpečnostní riziko jako účastníkem této studie očkování než jedinci s jinými chronickými stabilními zdravotními problémy.

• Všichni účastníci s chronickým stabilním onemocněním HIV budou zahrnuti do podmnožiny reaktogenity (viz část 8.2.2).

Aktualizace jako součást změny protokolu 7:

• Minimální věk pro zařazení do Fáze 3 je snížen na 12 let, což umožňuje zahrnutí účastníků ve věku 12 až 15 let.

• U osob ve věku 12 až 15 let mohou být imunitní odpovědi v této věkové skupině vyšší a očekává se, že reaktogenita bude podobná jako u mladších dospělých ve věku 18 až 25 let. Zahrnutí jednotlivců ve věku 12 až 15 let bylo založeno na uspokojivém zaslepeném bezpečnostním profilu u účastníků ve věku 18 až 25 let.

• Všichni účastníci ve věku 12 až 15 let budou zahrnuti do podmnožiny reaktogenity (viz část 8.2.2).

Podrobnější informace o známých a očekávaných přínosech a rizicích a rozumně očekávaných AE vakcín COVID-19 založených na BNT162 RNA lze najít v IB, což je SRSD pro tuto studii.

**2.3.2. Hodnocení přínosů**

Mezi výhody pro jednotlivé účastníky patří:

• Příjem potenciálně účinné vakcíny COVID-19 během globální pandemie

• Přístup k diagnostickému testování COVID-19

• Příspěvek k výzkumu na pomoc ostatním v době globální pandemie

**2.3.3. Celkový přínos / riziko**

S ohledem na opatření přijatá k minimalizaci rizika pro účastníky účastnící se této studie jsou potenciální rizika identifikovaná ve spojení s vakcínou COVID-19 na bázi RNA BNT162 odůvodněna očekávanými výhodami, které mohou mít zdraví účastníci.

**3. CÍLE, ODHADY A OBCHODY**

Tento protokol použije skupinu interních kontrolorů případů k určení, zda určité události hlášené vyšetřovatelem splňují definici cílových parametrů účinnosti souvisejících s onemocněním, a to pomocí předem definovaných kritérií koncových bodů.

U těch nežádoucích účinků, s nimiž se zachází jako s cílovými parametry účinnosti souvisejícími s onemocněním (které mohou zahrnovat i smrt), bude DMC v průběhu studie pravidelně provádět zaslepené kontroly (viz část 9.6).

Jakákoli AE, která je stanovena interními recenzenty případů NE splňovat kritéria koncového bodu, je hlášena zpět na místo výskytu vyšetřovatele. Pokyny k hlášení jakýchkoli takových AE, které splňují kritéria závažnosti, naleznete v části 8.3.1.1 pro Pfizer Safety.

**4. STUDIJNÍ DESIGN**

**4.1. Celkový design**

Jedná se o multicentrickou, nadnárodní, randomizovanou, placebem kontrolovanou, slepě pozorovatelskou fázi, studii zaměřenou na výběr dávky, výběr kandidátů na vakcínu a účinnost u zdravých jedinců.

Studie se skládá ze 2 částí. Fáze 1: identifikace preferovaných kandidátů na vakcíny a úrovně dávky; Fáze 2/3: rozšířená kohorta a část týkající se účinnosti. Tyto části a postup mezi nimi jsou podrobně popsány ve schématu (část 1.2).

Studie vyhodnotí bezpečnost, snášenlivost a imunogenicitu 2 různých kandidátů na vakcíny proti SARS-CoV-2 RNA proti COVID-19 a účinnost 1 kandidáta:

• Jako 2-dávkový (oddělený 21 dny) plán;

• Při různých úrovních dávky ve fázi 1;

• Ve 3 věkových skupinách (Fáze 1: 18 až 55 let, 65 až 85 let; Fáze 2/3: ≥ 12 let [stratifikováno jako 12-15, 16-55 nebo> 55 let ]).

V závislosti na údajích o bezpečnosti a / nebo imunogenicitě získaných v průběhu této studie nebo studie BioNTech provedené v Německu (BNT162-01) je možné, že skupiny ve fázi 1 mohou být zahájeny s další nejvyšší dávkou, skupiny nemusí být zahájeny, skupiny mohou být ukončeny dříve a / nebo mohou být přidány skupiny s úrovněmi dávek pod nejnižší uvedenou dávkou nebo mezi nejnižšími a nejvyššími uvedenými dávkami.

Studie je zaslepená pozorovatelem, protože fyzický vzhled zkoumaných kandidátů na vakcínu a placeba se může lišit. Účastník, zkoušející, koordinátor studie a další zaměstnanci pracoviště budou oslepeni. V místě studie jsou zaslepeni pouze výdejní stojany / administrátoři.

Aby se usnadnila rychlá kontrola dat v reálném čase, zaměstnanci sponzorů budou zaslepeni ohledně přidělování vakcín pro účastníky ve fázi 1.

**4.1.1. Fáze 1**

Každá skupina (kandidát na vakcínu / úroveň dávky / věková skupina) bude zahrnovat 15 účastníků; 12 účastníků bude randomizováno k léčbě aktivní vakcínou a 3 k léčbě placebem.

Pro každého kandidáta na vakcínu / úroveň dávky / věkovou skupinu platí následující:

• Další posouzení bezpečnosti (viz část 8.2)

• Řízená registrace (požadována pouze pro prvního studovaného kandidáta a / nebo studovanou hladinu dávky):

• První den nelze očkovat více než 5 účastníků (4 aktivní, 1 placebo)

• Prvních 5 účastníků musí být personálem oslepeného místa sledováni po dobu nejméně 4 hodin po očkování kvůli možným akutním reakcím

• Očkování zbývajících účastníků bude zahájeno nejdříve 24 hodin poté, co pátý účastník obdržel své očkování

• Uplatňování pravidel zastavení

• Přezkoumání bezpečnostních údajů IRC za účelem stanovení eskalace na další úroveň dávky v kohortě věku 18 až 55 let:

• Eskalace mezi úrovněmi dávky bude založena na hodnocení IRC nejméně 7 dnů po datu bezpečnosti po dávce 1 v této studii a / nebo na studii BioNTech provedené v Německu (BNT162-01)

• Všimněte si, že jelikož oba kandidáti jsou založeni na stejné platformě RNA, zvyšování dávky pro druhého studovaného kandidáta může být založeno na tom, že bezpečnostní profil prvního studovaného kandidáta je považován za přijatelný při stejné nebo vyšší úrovni dávky podle IRC

Skupiny účastníků ve věku 65 až 85 let nebudou zahájeny, dokud nebudou údaje o bezpečnosti pro platformu RNA považovány IRC za přijatelné ve stejné nebo vyšší úrovni dávky ve věkové skupině 18 až 55 let.

V této fázi bude studováno 13 skupin, což odpovídá celkem 195 účastníkům.

IRC vybere 1 kandidáta na vakcínu, který má ve fázi 1 stanovenou hladinu dávky na věkovou skupinu na základě indukce imunitní odpovědi po dávce 2, včetně neutralizace protilátek, u nichž se očekává, že budou spojeny s ochranou proti COVID-19, pro postup do fáze 2/3.

**4.1.2. Fáze 2/3**

Na základě údajů o bezpečnosti a / nebo imunogenicitě získaných v průběhu této studie a / nebo studie BioNTech provedené v Německu (BNT162-01) byl vybrán 1 kandidát na vakcínu, který postoupil do fáze 2/3. Účastníci v této fázi budou ve věku ≥ 12 let, stratifikovaní následovně: 12 až 15 let, 16 až 55 let nebo> 55 let. 12 až 15letá vrstva bude zahrnovat až přibližně 2 000 účastníků zapsaných na vybraných vyšetřovacích pracovištích. Předpokládá se, že minimálně 40% účastníků bude ve vrstvě> 55 let. Zahájení každé věkové vrstvy bude založeno na uspokojivých údajích o bezpečnosti a imunogenicitě po 2. dávce ve věku 18–55 let a 65–85 let ve Fázi 1, resp. Kandidátem na vakcínu vybraným pro hodnocení fáze 2/3 je BNT162b2 v dávce 30 μg.

Fáze 2/3 je řízena událostmi. Za předpokladu skutečné míry VE ≥ 60%, po druhé dávce zkoumaného produktu, cíl 164 případů primárního cílového parametru potvrzené COVID-19 kvůli SARS-CoV-2 vyskytujícím se nejméně 7 dní po druhé dávce primární série kandidátní vakcíny bude dostatečné k poskytnutí 90% síly k vyvození skutečné VE> 30% s vysokou pravděpodobností. Celkový počet účastníků zařazených do Fáze 2/3 se může lišit v závislosti na výskytu COVID-19 v době registrace, skutečné základní VE a potenciálním brzkém zastavení účinnosti nebo marnosti.

Za předpokladu míry napadení COVID-19 1,3% ročně ve skupině s placebem, nárůstu 164 případů prvního primárního cílového parametru během 6 měsíců, odhadované 20% neocenitelné míry a randomizace 1: 1, byl pro fázi 2 vybrán kandidát vakcíny BNT162b2 Očekává se, že / 3 bude zahrnovat přibližně 21 999 příjemců vakcín. Toto je počet účastníků původně zaměřených na Fázi 2/3 a může být upraven na základě doporučení z DMC analýz akumulace případů a procenta účastníků, kteří jsou na počátku séropozitivní. V závislosti na vývoji pandemie je možné, že míra útoku COVID-19 může být mnohem vyšší, v takovém případě by se očekávalo, že přírůstek bude rychlejší, což umožní vyhodnotit primární koncový bod studie mnohem dříve.

Prvních 360 účastníků (180 na aktivní vakcínu a 180 na placebo, stratifikováno rovnoměrně mezi 18 až 55 lety a> 55 až 85 let) bude zahrnovat část „Fáze 2“. Údaje o bezpečnosti do 7 dnů po 2. dávce a údaje o imunogenicitě do 1 měsíce po 2. dávce od těchto 360 účastníků budou analyzovány nezaslepeným statistickým týmem, zkontrolovány DMC a předloženy příslušným regulačním orgánům ke kontrole. Zápis může během tohoto období pokračovat a tito účastníci budou zahrnuti do hodnocení účinnosti v části „Fáze 3“ studie.

Ve fázi 3 se předpokládá, že ve věku od 12 do 15 let bude přibližně 2 000 účastníků zapsaných na vybraných místech. Neiniorita imunitní odpovědi na profylaktické BNT162b2 u účastníků ve věku 12 až 15 let na odpověď u účastníků ve věku 16 až 25 let bude hodnocena na základě GMR neutralizačních titrů SARS-CoV-2 s použitím 1,5násobného okraje. Velikost vzorku 200 hodnotitelných účastníků (nebo 250 příjemců vakcín) na věkovou skupinu poskytne 90,8% moc deklarovat noninioritu z hlediska GMR (dolní hranice 95% CI pro GMR> 0,67). Náhodný vzorek 250 účastníků z každé ze 2 věkových skupin (12 až 15 let a 16 až 25 let) bude vybrán jako podmnožina imunogenicity pro hodnocení noninioritity.

Původní BNT162b2 byl vyroben pomocí „procesu 1“; „Proces 2“ však byl vyvinut na podporu většího rozsahu výroby. Ve studii bude každá šarže BNT162b2 vyráběného „Procesem 2“ podána přibližně 250 účastníkům ve věku 16 až 55 let. Bude popsána bezpečnost a imunogenicita profylaktického BNT162b2 u osob ve věku 16 až 55 let očkovaných „procesem 1“ a každou šarží studie „procesu 2“. Náhodný vzorek 250 účastníků z nich očkovaní studijní intervencí vyrobenou výrobou „Procesu 1“ budou vybráni pro tuto deskriptivní analýzu.

Očekává se, že účastníci se zúčastní maximálně přibližně 26 měsíců. Doba sledování studie může být kratší u účastníků zařazených do ramen s dávkováním fáze 1, kteří nejsou hodnoceni ve fázi 2/3.

**4.2. Vědecké zdůvodnění návrhu studie**

V rámci studie bude proveden další dohled nad COVID-19 vzhledem k možnému riziku zesílení onemocnění. Pokud se u účastníka objeví příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13, dojde k nemoci COVID-19 a následné rekonvalescentní návštěvě. V rámci těchto návštěv budou odebrány vzorky (výtěr z nosu [midturbinate] a krev) pro posouzení antigenu a protilátek a také záznam klinických a laboratorních informací souvisejících s COVID-19 (včetně místní diagnózy).

Údaje o lidské reprodukční bezpečnosti nejsou pro vakcíny COVID-19 na bázi BNT162 RNA k dispozici, ale na základě zamýšleného mechanismu účinku této sloučeniny neexistuje žádné podezření na lidskou teratogenitu. Proto je nutné použít vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz dodatek 4).

**4.3. Odůvodnění dávky**

Vzhledem k požadavku na rychlou reakci na nově objevenou pandemii COVID-19 nebyly k dispozici dostatečné údaje pro experimentální ověření výběru dávky a počáteční počáteční dávky. Původní plánovaná počáteční dávka 10 μg (pro BNT162b1 i BNT162b2) v této studii byla proto založena na neklinických zkušenostech se stejnými RNA kódujícími jiné virové antigeny (jako jsou antigeny chřipky a HIV). Obecná bezpečnost a účinnost platforem uRNA a modRNA byla prokázána v onkologických klinických studiích s různými způsoby podávání (NCT02410733, NCT03871348). Dávky až 400 μg celkové uRNA byly podány intravenózně jako RNA lipoplex (RNA-LPX) a dávky až 1000 μg celkové nahé modRNA byly podány intratumorálně, obě bez známek nepředvídatelné nadměrné stimulace imunitního systému.

Na základě neklinických údajů o složkách RNA, s jinými liposomy nebo ve spojení s lipidovými nanočásticemi, jak budou klinicky testovány v této studii, se očekávalo, že dávky v rozmezí 1 až 5 μg budou imunogenní a indukují neutralizující protilátky; předpokládalo se však, že k vyvolání silnější protilátkové odpovědi budou pravděpodobně zapotřebí 3 až 10krát vyšší dávky. Na základě předchozích klinických a neklinických zkušeností se očekávalo, že dávky až 100 μg budou dobře tolerovány.

Aktualizace jako součást změny protokolu 2: předběžné zkušenosti s touto studií a studií BioNTech provedenou v Německu (BNT162-01) naznačují, že u kandidátů na vakcíny založených na platformě modRNA je třeba zvážit úroveň dávky mezi 30 μg a 100 μg. Proto je pro BNT162b1 a BNT162b2 formálně zahrnuta úroveň dávky 50 μg.

Aktualizace jako součást změny protokolu 3: jelikož jsou k dispozici údaje z této studie a studie BNT162-01 v Německu, bylo rozhodnuto:

• Nestudovat kandidáty na vakcíny BNT162a1 a BNT162c2 v tuto chvíli, takže tito kandidáti byli z protokolu odstraněni; a

• Nižší úrovně dávky BNT162b1 a BNT162b2 vyžadují zvážení. Proto je u obou kandidátů formálně zahrnuta úroveň dávky 20 μg.

Aktualizace jako součást změny protokolu 4: úroveň dávky 50 μg pro BNT162b1 a BNT162b2 je odstraněna a úroveň dávky 100 μg pro BNT162b2 odstraněna; podobné hladiny dávky BNT162b3 lze studovat jako u BNT162b1 a BNT162b2.

Aktualizace jako součást změny protokolu 5: kandidátem na vakcínu vybraným pro hodnocení fáze 2/3 je BNT162b2 v dávce 30 μg. BNT162b3 nebude studován.

**4.4. Konec definice studie**

Účastník se považuje za absolvovaného, ​​pokud dokončil všechny fáze studia, včetně poslední návštěvy. Uvědomte si, že účastníky zařazené do fáze 1 ve skupinách, které nepostupují do fáze 2/3, lze sledovat méně než 24 měsíců (ale ne méně než 6 měsíců po poslední vakcinaci).

Konec studie je definován jako datum poslední návštěvy posledního účastníka studie.

**5. STUDIJNÍ POPULACE**

Tato studie může splnit své cíle, pouze pokud budou zapsáni příslušní účastníci. Následující kritéria způsobilosti jsou určena k výběru účastníků, pro které je účast na studii považována za vhodnou. Při rozhodování, zda je konkrétní účastník vhodný pro tento protokol, je třeba vzít v úvahu všechny relevantní zdravotní a jiné než lékařské stavy.

Případné schválení odchylek protokolu od kritérií náboru a zápisu, známých také jako výjimky z protokolu nebo výjimky, není povoleno.

5.1. Kritéria pro zařazení

Účastníci jsou způsobilí k zařazení do studie, pouze pokud platí všechna následující kritéria:

Věk a pohlaví:

1. Účastníci mužského nebo ženského pohlaví ve věku od 18 do 55 let (včetně) a 65 až 85 let (včetně) (fáze 1) nebo ≥12 let (fáze 2/3) při randomizaci. Upozorňujeme, že do EU nemohou být zapsáni účastníci mladší 18 let.

• V příloze 4 najdete reprodukční kritéria pro účastníky mužského pohlaví (oddíl 10.4.1) a ženského pohlaví (oddíl 10.4.2).

Typ účastníka a charakteristiky nemoci:

2. Účastníci, kteří jsou ochotni a schopni dodržet všechny plánované návštěvy, plán očkování, laboratorní testy, úvahy o životním stylu a další studijní postupy.

3. Zdraví účastníci, kteří jsou podle anamnézy, fyzického vyšetření (je-li požadováno) a klinického úsudku zkoušejícího způsobilí pro zařazení do studie.

Poznámka: Mohou být zahrnuti zdraví účastníci s již existujícím stabilním onemocněním, definovaným jako onemocnění, které nevyžaduje významnou změnu v terapii nebo hospitalizaci kvůli zhoršení onemocnění během 6 týdnů před zařazením. Specifická kritéria pro účastníky fáze 3 se známou stabilní infekcí virem lidské imunodeficience (HIV), virem hepatitidy C (HCV) nebo virem hepatitidy B (HBV) lze nalézt v části 10.8.

4. Pouze fáze 2/3: Účastníci, kteří jsou podle úsudku zkoušejícího vystaveni vyššímu riziku získání COVID-19 (mimo jiné včetně využívání hromadné dopravy, příslušných demografických údajů a základních pracovníků v první linii).

Informovaný souhlas:

5. Schopen dát osobní podepsaný informovaný souhlas / mít rodiče / zákonné zástupce schopné dát podepsaný informovaný souhlas, jak je popsáno v dodatku 1, který zahrnuje dodržování požadavků a omezení uvedených v ICD a v tomto protokolu.

5.2. Kritéria pro vyloučení

Účastníci jsou ze studie vyloučeni, pokud platí kterékoli z následujících kritérií:

Zdravotní podmínky:

1. Jiné zdravotní nebo psychiatrické stavy, včetně nedávných (v uplynulém roce) nebo aktivních sebevražedných myšlenek / chování nebo laboratorních abnormalit, které mohou zvýšit riziko účasti na studii nebo podle úsudku zkoušejícího učinit účastníka nevhodným pro studii.

2. Pouze fáze 1 a 2: Známá infekce virem lidské imunodeficience (HIV), virem hepatitidy C (HCV) nebo virem hepatitidy B (HBV).

3. Historie závažných nežádoucích účinků spojených s vakcínou a / nebo závažných alergických reakcí (např. Anafylaxe) na kteroukoli složku studijních intervencí.

4. Příjem léků určených k prevenci COVID-19.

5. Předchozí klinické (na základě samotných příznaků / příznaků COVID-19, pokud nebyl k dispozici výsledek SARS-CoV-2 NAAT) nebo mikrobiologické (na základě příznaků / příznaků COVID-19 a pozitivního výsledku SARS-CoV-2 NAAT) diagnóza COVID-19.

6. Pouze fáze 1: Jedinci s vysokým rizikem závažného COVID-19, včetně osob s některým z následujících rizikových faktorů:

• Hypertenze

• Diabetes mellitus

• Chronické plicní onemocnění

• Astma

• Aktuální vaping nebo kouření

• Historie chronického kouření v předchozím roce

• Chronické onemocnění jater

• Stupeň 3 nebo horší chronické onemocnění ledvin (rychlost glomerulární filtrace <60 ml / min / 1,73 m2)

• Bydlí v dlouhodobém zařízení

• BMI> 30 kg / m2

• Předvídání potřeby imunosupresivní léčby během následujících 6 měsíců

7. Pouze fáze 1: Jednotlivci, kteří v současné době pracují v povoláních s vysokým rizikem expozice SARS-CoV-2 (např. Zdravotnický pracovník, pohotovostní personál).

8. Jedinci se sníženou imunitou se známou imunitou nebo s podezřením na imunodeficienci podle anamnézy a / nebo laboratorního / fyzického vyšetření.

9. Pouze fáze 1: Jedinci s anamnézou autoimunitního onemocnění nebo s aktivním autoimunitním onemocněním vyžadujícím terapeutický zásah, mimo jiné: systémový nebo kožní lupus erythematodes, autoimunitní artritida / revmatoidní artritida, Guillain-Barré syndrom, roztroušená skleróza, Sjögrenův syndrom idiopatická trombocytopenie purpura, glomerulonefritida, autoimunitní tyroiditida, obří arteritida (temporální arteritida), psoriáza a diabetes mellitus závislý na inzulínu (typ 1).

10. Krvácivá diatéza nebo stav spojený s prodlouženým krvácením, který by podle názoru zkoušejícího kontraindikoval intramuskulární injekci.

11. Těhotné nebo kojící ženy.

Předchozí / souběžná léčba:

12. Předchozí očkování jakoukoli vakcínou proti koronaviru.

13. Jednotlivci, kteří dostávají léčbu imunosupresivní terapií, včetně cytotoxických látek nebo systémových kortikosteroidů, např. Na rakovinu nebo autoimunitní onemocnění, nebo plánovaný příjem v průběhu studie. Pokud byly systémové kortikosteroidy podávány krátkodobě (<14 dní) k léčbě akutního onemocnění, účastníci by neměli být zařazeni do studie až do ukončení léčby kortikosteroidy po dobu nejméně 28 dnů před podáním intervenční studie. Inhalační / nebulizované (s výjimkou účastníků fáze 1 - viz vylučovací kritérium 14), intraartikulární, intrabursální nebo lokální (kůže nebo oči) kortikosteroidy jsou povoleny.

14. Pouze 1. fáze: Pravidelný příjem inhalačních / nebulizovaných kortikosteroidů.

15. Příjem produktů z krve / plazmy nebo imunoglobulinu 60 dní před podáním intervenční studie nebo plánovaný příjem v průběhu studie.

Zkušenosti z předchozí / souběžné klinické studie:

16. Účast v dalších studiích zahrnujících intervenci do 28 dnů před vstupem do studie a / nebo během účasti ve studii.

17. Předchozí účast v dalších studiích zahrnujících studijní intervenci obsahující lipidové nanočástice.

Diagnostická hodnocení:

18. Pouze fáze 1: Pozitivní sérologický test na protilátky SARS-CoV-2 IgM a / nebo IgG při screeningové návštěvě.

19. Pouze fáze 1: Jakákoli screeningová hematologická a / nebo laboratorní laboratorní hodnota chemie krve, která odpovídá definici abnormality ≥ 1. stupně.

Poznámka: S výjimkou bilirubinu mohou být účastníci s jakoukoli stabilní abnormalitou stupně 1 (podle stupnice toxicity) považováni za způsobilé podle uvážení zkoušejícího. (Poznámka: „Stabilní“ laboratorní abnormalita stupně 1 je definována jako hlášení stupně 1 na počátečním vzorku krve, který zůstává ≤ stupeň 1 při opakovaném testování na druhém vzorku od stejného účastníka.)

20. Pouze fáze 1: Pozitivní test na HIV, povrchový antigen hepatitidy B (HBsAg), základní protilátky proti hepatitidě B (HBc Abs) nebo protilátky proti viru hepatitidy C (HCV Abs) při screeningové návštěvě.

21. Pouze fáze 1: SARS-CoV-2 NAAT-pozitivní nosní výtěr do 24 hodin před přijetím studie.

Další vyloučení:

22. Zaměstnanci pracoviště zkoušejícího nebo zaměstnanci Pfizer / BioNTech přímo podílející se na provádění studie, zaměstnanci pracoviště jinak pod dohledem zkoušejícího a jejich příslušní rodinní příslušníci.

**5.3. Úvahy o životním stylu**

**5.3.1. Antikoncepce**

Zkoušející nebo jím pověřená osoba po konzultaci s účastníkem potvrdí, že účastník zvolil vhodnou metodu antikoncepce pro jednotlivého účastníka a jeho partnera (partnery) ze seznamu povolených metod antikoncepce (viz dodatek 4, Oddíl 10.4.4) a potvrdí, že účastník byl poučen o jeho důsledném a správném používání. V časových bodech uvedených v SoA bude vyšetřovatel nebo osoba označená účastníkem informovat účastníka o nutnosti důsledně a správně používat vysoce účinnou antikoncepci a dokumentovat konverzaci a potvrzení účastníka v tabulce účastníka (účastníci musí potvrdit své důsledné a správné používání antikoncepce). alespoň 1 z vybraných metod antikoncepce). Vyšetřovatel nebo osoba pověřená jmenováním navíc instruuje účastníka, aby okamžitě zavolal, pokud je zvolená metoda antikoncepce přerušena nebo pokud je u účastníka nebo partnera známo nebo je podezření na těhotenství.

**5.4. Selhání obrazovky**

Poruchy obrazovky jsou definovány jako účastníci, kteří souhlasí s účastí v klinické studii, ale nejsou následně náhodně přiřazeni ke studijní intervenci. K zajištění transparentního hlášení účastníků selhání obrazovky, aby byly splněny požadavky na publikování CONSORT a aby bylo možné reagovat na dotazy regulačních úřadů, je vyžadována minimální sada informací o selhání obrazovky. Minimální informace zahrnují demografii, podrobnosti o selhání obrazovky, kritéria způsobilosti a jakékoli SAE.

Jednotlivci, kteří nesplňují kritéria pro účast v této studii (selhání obrazovky), mohou být znovu vyšetřeni pod jiným číslem účastníka.

**5.5. Kritéria pro dočasné zpoždění registrace / randomizace / administrace studie**

Následující podmínky jsou dočasné nebo samolimitující a účastník může být očkován, jakmile podmínky (podmínky) budou vyřešeny a nebudou splněna žádná další kritéria pro vyloučení.

1. Aktuální horečnaté onemocnění (tělesná teplota ≥ 100,4 ° F [≥ 38 ° C]) nebo jiné akutní onemocnění do 48 hodin před podáním intervenční studie. To zahrnuje současné příznaky, které by mohly představovat potenciální onemocnění COVID-19:

• nový nebo zvýšený kašel;

• Nová nebo zvýšená dušnost;

• zimnice;

• Nová nebo zvýšená bolest svalů;

• Nová ztráta chuti / vůně;

• Bolest krku;

• Průjem;

• Zvracení.

2. Příjem jakékoli vakcíny proti sezónní nebo pandemické chřipce do 14 dnů nebo jakékoli jiné nestudijní vakcíny do 28 dnů před podáním intervenční studie.

3. Očekávané přijetí jakékoli vakcíny proti sezónní nebo pandemické chřipce do 14 dnů nebo jakékoli jiné nestudijní vakcíny do 28 dnů po podání intervenční studie.

4. Příjem krátkodobých (<14 dnů) systémových kortikosteroidů. Podávání studijní intervence by mělo být odloženo, dokud nebude užívání systémových kortikosteroidů přerušeno po dobu nejméně 28 dnů. Inhalační / nebulizované, intraartikulární, intrabursální nebo lokální (kůže nebo oči) kortikosteroidy jsou povoleny.

**6. STUDIJNÍ ZÁSAH**

Studijní intervence je definována jako jakýkoli vyšetřovací zásah, prodávaný produkt, placebo, zdravotnický prostředek nebo postup studie, které mají být podány účastníkovi studie podle protokolu studie.

Studie vyhodnotí 2-dávkový (s odstupem 21 dnů) rozvrh různých různých dávkových hladin 2 zkoumaných kandidátů na RNA vakcínu pro aktivní imunizaci proti COVID-19 ve 3 věkových skupinách (18 až 55 let, 65 až 85 let věk a ≥ 12 let [stratifikováno jako 12–15, 16–55 nebo> 55 let]].

Tito 2 zkoumaní kandidáti na vakcínu RNA, s přidáním fyziologického roztoku placeba, jsou 3 potenciální intervence studie, které mohou být podávány účastníkovi studie:

• BNT162b1 (vakcína BNT162 RNA-LNP využívající modRNA a kódující RBD): 10 μg, 20 μg, 30 μg, 100 μg

• BNT162b2 (vakcína BNT162 RNA-LNP využívající modRNA a kódující P2 S): 10 μg, 20 μg, 30 μg

• Normální fyziologický roztok (0,9% injekční roztok chloridu sodného)

Kandidátem na vakcínu vybraným pro hodnocení fáze 2/3 je BNT162b2 v dávce 30 μg.

Kandidátem na vakcínu vybraným pro hodnocení fáze 2/3 je BNT162b2 v dávce 30 μg.

**6.1.1. Výrobní proces**

Rozsah výroby BNT162b2 byl zvýšen, aby se podpořila budoucí dodávka. BNT162b2 generovaný pomocí výrobního procesu podporujícího zvýšený přísun („Proces 2“) bude ve studii podáván přibližně 250 účastníkům ve věku 16 až 55 let na šarži. Bezpečnost a imunogenicita profylaktického BNT162b2 u osob ve věku 16 až 55 let očkovaných materiálem vytvořeným pomocí stávajícího výrobního procesu „Proces 1“ a materiálem ze šarží vytvořených pomocí výrobního procesu podporujícího zvýšený přísun „Proces 2“ bude popsáno.

Stručně řečeno, změny procesu se týkají způsobu výroby templátu DNA, ze kterého se přepisuje léčivá látka RNA, a způsobu čištění léčivé látky RNA. Lékový produkt BNT162b2 se poté vyrábí pomocí zvětšeného výrobního procesu LNP.

**6.1.2. Správa**

Účastníci obdrží 1 dávku studijní intervence randomizovanou při každé vakcinační návštěvě (návštěvy 1 a 4 pro účastníky fáze 1, návštěvy 1 a 2 pro účastníky fáze 2/3) v souladu s SoA studie. Podávaný objem se může lišit podle kandidáta na vakcínu a úrovně dávky; všechny podrobnosti jsou popsány v manuálu k IP.

Studijní intervence by měla být podána intramuskulárně do deltového svalu, nejlépe do nedominantní paže, neoslepeným administrátorem.

Je třeba dodržovat standardní postupy očkování a vakcínu nesmíte aplikovat do krevních cév. Měly by být k dispozici vhodné léky a další podpůrná opatření pro zvládnutí akutní hypersenzitivní reakce v souladu s místními pokyny pro standardní imunizační postupy.

Administraci studijních intervencí by měl provádět příslušně kvalifikovaný člen studijního personálu vyškolený v GCP a zkušený s vakcínami (např. Lékař, zdravotní sestra, asistent lékaře, ošetřovatel, lékárník nebo lékař), jak to povolují místní, státní a institucionální vedení.

Podrobnosti o administraci studijní intervence budou zaznamenány do CRF.

**6.2. Příprava / manipulace / skladování / odpovědnost**

1. Zkoušející nebo jím pověřená osoba musí potvrdit, že během tranzitu byly u všech přijatých intervencí ve studii udržovány vhodné teplotní podmínky a veškeré nesrovnalosti jsou hlášeny a vyřešeny před použitím intervence ve studii.

2. Intervenci ve studii mohou obdržet pouze účastníci zapsaní do studie a intervenci ve studii mohou poskytnout nebo spravovat pouze autorizovaní pracovníci pracoviště. Všechny intervenční studie musí být uloženy na bezpečném, ekologicky kontrolovaném a monitorovaném (manuálním nebo automatizovaném záznamu) místě v souladu s označenými podmínkami skladování s přístupem omezeným na zkoušejícího a oprávněné pracovníky pracoviště. Minimální denní a maximální teploty pro všechna skladovací místa na pracovišti musí být zdokumentovány a na vyžádání k dispozici. Data za nepracující dny musí udávat minimální a maximální teploty, které byly dříve zdokumentovány pro všechna úložiště na místě po návratu do provozu.

3. Jakékoli odchylky od podmínek skladování štítku intervenční studie by měly být nahlášeny společnosti Pfizer po zjištění spolu s veškerými přijatými opatřeními. Web by měl aktivně usilovat o možnosti co nejdříve vrátit studijní zásah do podmínek skladování popsaných v označení. Jakmile je identifikována exkurze, musí být studijní intervence umístěna do karantény a nesmí být použita, dokud Pfizer neposkytne povolení k použití studijní intervence. Konkrétní podrobnosti týkající se definice exkurze a informací, které by měl web hlásit pro každou exkurzi, budou webu poskytnuty v příručce IP.

4. Veškeré podmínky skladování uvedené v SRSD budou nahrazeny podmínkami skladování uvedenými na štítku.

5. Intervence studie by měly být uloženy v původních obalech.

6. Podmínky skladování studijního zásahu najdete v příručce IP.

7. Vyšetřovatel, instituce nebo případně vedoucí zdravotnického zařízení je odpovědný za odpovědnost za studijní zásah, smíření a vedení záznamů (tj. Záznamy o přijetí, smíření a konečné dispozici), jako je IPAL nebo sponzor schválený ekvivalent. Všechny intervenční studie budou účtovány pomocí formuláře / záznamu o odpovědnosti za intervenční studie.

8. Další pokyny a informace o konečném využití nevyužitých studijních intervencí jsou uvedeny v manuálu IP. Každé zničení musí být náležitě zdokumentováno. Pokud je na místě vyšetřovatele povoleno zničení, musí vyšetřovatel zajistit, aby byly materiály zničeny v souladu s platnými předpisy o životním prostředí, institucionální politikou a jakýmikoli speciálními pokyny poskytnutými společností Pfizer.

Po identifikaci stížnosti na produkt informujte sponzora do 1 pracovního dne od zjištění, jak je popsáno v manuálu k IP.

**6.2.1. Příprava a výdej**

Pokyny k přípravě studijního zásahu pro správu najdete v příručce k protokolu IP. Studijní intervence by měl být připraven a vydán příslušně kvalifikovaným a zkušeným členem studijního personálu (např. Lékařem, zdravotní sestrou, asistentem lékaře, ošetřovatelem, asistentem / technikem v lékárně nebo lékárníkem), jak to umožňují místní, státní a institucionální pokyny. Druhý pracovník ověří výdej.

Interakce studie a placebo budou připraveny kvalifikovaným personálem nezaslepeného místa podle manuálu IP. Studijní intervence bude vedena takovým způsobem, aby bylo zajištěno, že účastníci zůstanou slepí.

**6.3. Opatření k minimalizaci zkreslení: Randomizace a zaslepení**

**6.3.1. Přidělení ke studijní intervenci**

Přiřazení (randomizace) účastníků očkovacím skupinám bude probíhat pomocí systému IRT (IWR). Pracovníci webu (koordinátor studie nebo určený zástupce) budou muset zadat nebo vybrat informace, mimo jiné včetně ID a hesla uživatele, čísla protokolu a čísla účastníka. Pracovníkům webu pak bude přiděleno přiřazení vakcíny a randomizační číslo. Systém IRT poskytne potvrzovací zprávu obsahující přidělené číslo účastníka, randomizační číslo a přidělení studie. Zpráva s potvrzením musí být uložena v souborech webu.

Referenční příručka IRT pro konkrétní studii a příručka IP poskytne kontaktní informace a další podrobnosti o používání systému IRT.

**6.3.2. Oslepení personálu webu**

V této zaslepené studii pozorovatelů bude oslepen studijní personál přijímající, skladující, vydávající, připravující a spravující studijní intervence. Všichni ostatní pracovníci studie a pracoviště, včetně vyšetřovatele, zaměstnanců zkoušejícího a účastníků, budou zaslepeni studovat.

přiřazení zásahu. Zejména jedinci, kteří hodnotí bezpečnost účastníků, budou oslepeni. Protože kandidáti na vakcínu COVID-19 na bázi RNA BNT162 a placebo mají odlišný fyzický vzhled, budou injekční stříkačky studijní intervence podávány způsobem, který účastníkům studie zabrání v identifikaci typu intervenční studie podle jejího vzhledu.

Odpovědnost zaslepeného dávkovače a administrátora musí být svěřena jednotlivci nebo jednotlivcům, kteří se nebudou účastnit hodnocení žádných účastníků studie. Kontakt mezi zaslepeným dávkovačem a účastníky studie a zaslepeným správcem a účastníky studie by měl být omezen na minimum. Zbývající pracovníci pracoviště nesmí znát přiřazení studijních zásahů.

**6.3.3. Zaslepení sponzora**

Aby se usnadnila rychlá kontrola dat v reálném čase, zaměstnanci sponzora budou zaslepeni, aby studovali alokaci intervencí pro účastníky ve fázi 1. Většina zaměstnanců sponzorů bude zaslepena studiem alokace intervencí ve fázi 2/3. Veškerý laboratorní testovací personál provádějící sérologické testy zůstane zaslepený vůči studijní intervenci přiřazené / přijaté po celou dobu studie. Následující zaměstnanci sponzora, kteří se nebudou podílet na zaslepeném průběhu studie, budou ve fázi 2/3 oslepeni (další podrobnosti budou uvedeny v plánu zaslepení údajů):

• Členové studijního týmu, kteří se podílejí na zajištění toho, aby byly na místě splněny požadavky na protokol týkající se přípravy, manipulace, alokace a administrace studie, budou po celou dobu studie slepí (např. Vedoucí slepé studie, vedoucí klinického výzkumu) .

• Nezaslepení kliničtí lékaři, kteří nejsou přímými členy studijního týmu a nebudou se účastnit žádných dalších aktivit souvisejících se studiem, zkontrolují odchylky zaslepeného protokolu.

• Nezaslepený tým podporující interakce s DMC a jeho analýzy (viz část 9.6). To bude zahrnovat statistika, programátora (y), klinického vědce a lékařského monitoru, kteří budou kontrolovat případy závažného COVID-19, jak jsou přijímány, a budou minimálně jednou týdně kontrolovat nežádoucí účinky na další potenciální případy závažného COVID-19 ( viz část 8.2.3).

• Nezaslepený předkládací tým bude odpovědný za přípravu zaslepených analýz a dokumentů na podporu regulačních činností, které mohou být v průběhu studie vyžadovány. Tento tým bude pouze zaslepen na úrovni skupiny a nebude mít přístup k jednotlivým úkolům účastníků. Programy, které vytvářejí souhrnné tabulky, budou vyvinuty a ověřeny zaslepeným studijním týmem a tyto programy budou spuštěny týmem bez zaslepení DMC. Tým pro podávání žádostí nebude mít přístup k neoslepeným případům COVID-19, pokud nebude dosaženo účinnosti ani v průběžné analýze, ani v konečné analýze, jak stanoví DMC.

**6.3.4. Slepé pokusy**

IRT bude naprogramován podle pokynů pro lámání slepých pokusů. V případě nouze nese výhradní odpovědnost zkoušející za určení, zda je zaslepení úkolu účastníka ve studijní intervenci zaručeno. Při rozhodování musí být vždy prvním faktorem bezpečnost účastníků. Pokud zkoušející rozhodne, že je zaslepení oprávněné, měl by vyvinout veškeré úsilí, aby kontaktoval zadavatele před zrušením přiřazení vakcíny účastníka, pokud by to nemohlo zdržet další řízení účastníka. Pokud je přiřazení vakcíny účastníka oslepeno, musí být sponzor informován do 24 hodin po porušení rolety. Datum a důvod, proč byla roleta rozbita, musí být zaznamenány ve zdrojové dokumentaci a CRF.

Referenční příručka IRT pro konkrétní studii a příručka IP poskytne kontaktní informace a další podrobnosti o používání systému IRT.

**6.4. Soulad se studijní intervencí**

Pokud je účastníkům dávkována dávka na místě, obdrží studijní intervenci přímo od vyšetřovatele nebo zástupce pod lékařským dohledem. Datum a čas každé dávky podané na klinice budou zaznamenány do zdrojových dokumentů a zaznamenány do CRF. Dávka studijní intervence a identifikace účastníka studie bude potvrzena v době podání dávkou jiným pracovníkem pracoviště studie než osobou spravující studijní intervenci.

**6.5. Souběžná léčba**

Do CRF budou zaznamenány následující souběžné léky a očkování:

• Všechna očkování přijatá od 28 dnů před zapsáním do studie až do 6měsíční následné návštěvy (návštěva 8 pro účastníky fáze 1 a návštěva 4 pro účastníky fáze 2/3).

• Zakázané léky uvedené v části 6.5.1 budou zaznamenány, aby zahrnovaly data zahájení a ukončení, název léku, dávku, jednotku, cestu a frekvenci.

• Kromě toho budou pro účastníky zařazené do Fáze 1 zaznamenány všechny aktuální léky na začátku, včetně data zahájení, názvu léku, dávky, jednotky, cesty a frekvence.

**6.5.1. Zakázáno během studie**

Příjem následujících vakcín a léků během období uvedených níže může od tohoto bodu vyloučit účastníka z analýzy podle protokolu a může vyžadovat ukončení očkování u tohoto účastníka; očekává se však, že účastník nebude ze studie vyřazen (viz část 7). Léky by neměly být zadržovány, pokud to vyžaduje lékařská péče účastníka.

Pokud to není považováno z lékařského hlediska za nutné, do 28 dnů před a 28 dnů po každé vakcinaci ve studii by neměly být podávány jiné vakcíny než intervenční studie. Jedna výjimka z toho vyplývá, že vakcína proti sezónní a pandemické chřipce může být podána nejméně 14 dní po nebo nejméně 14 dní před podáním studie.

Příjem chronické systémové léčby známými imunosupresivními léky nebo radioterapie do 60 dnů před zařazením do konce studie.

Příjem systémových kortikosteroidů (≥20 mg / den prednisonu nebo ekvivalentu) po dobu ≥14 dnů je zakázán od 28 dnů před registrací na návštěvu 7 pro účastníky fáze 1 a návštěvu 3 pro účastníky fáze 2/3).

Příjem inhalovaných / nebulizovaných kortikosteroidů 28 dní před zařazením do návštěvy 7 (1měsíční následná návštěva) pro účastníky fáze 1.

Příjem produktů z krve / plazmy nebo imunoglobulinů do 60 dnů před registrací prostřednictvím ukončení studie.

Příjem jakékoli jiné (nestudijní) vakcíny proti koronaviru kdykoli před nebo během účasti na studii je zakázán.

Profylaktická antipyretika a další léky proti bolesti k prevenci příznaků spojených s podáváním intervenční studie nejsou povoleny. Pokud však účastník užívá lék na jiné onemocnění, i když může mít antipyretické nebo úlevu od bolesti, neměl by mu být před studiem očkování zadržen.

**6.5.2. Povoleno během studie**

Použití antipyretik a jiných léků proti bolesti k léčbě symptomů spojených s podáváním intervenční studie nebo s probíhajícími stavy je povoleno.

Je povoleno podávání jiných léků, než které jsou popsány jako zakázané v části 6.5.1 vyžadované k léčbě již existujících stabilních podmínek.

Inhalační (s výjimkou účastníků Fáze 1 - viz část 6.5.1), lokální nebo lokalizované injekce kortikosteroidů (např. Intraartikulární nebo intrabursální podání) jsou povoleny.

**6.6. Úprava dávky**

Tento protokol umožňuje určitou změnu dávky vakcíny pro jednotlivé účastníky a / nebo skupiny dávek z aktuálně načrtnutého rozvrhu dávkování. Z důvodů reaktogenity, snášenlivosti nebo bezpečnosti může IRC doporučit snížit druhou dávku studie a / nebo prodloužit interval mezi dávkami.

Pokud účastník kvůli chybě v medikaci obdrží 1 dávku BNT162b2 při návštěvě 1 a 1 dávku placeba při návštěvě 2 (nebo naopak), měla by být účastníkovi nabídnuta možnost obdržet druhou dávku BNT162b2 při neplánované návštěvě . V této situaci:

• Získejte informovaný souhlas s podáním další dávky.

• Změřte tělesnou teplotu účastníka.

• Proveďte těhotenský test moči na WOCBP, jak je popsáno v části 8.2.6.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Zajistěte, aby účastník nesplňoval žádné z kritérií dočasného zpoždění popsaných v části 5.5.

• Pracovníci neoslepeného místa dávkují / podávají 1 dávku studijního zásahu do deltového svalu nejlépe nedominantního ramene. Další pokyny k tomuto postupu najdete v příručce k protokolu IP.

• Pracovníci oslepeného pracoviště musí pozorovat účastníka po dobu nejméně 30 minut po podání intervenční studie, zda nedochází k akutním reakci. Zaznamenejte jakékoli akutní reakce (včetně času nástupu) ve zdrojových dokumentech účastníka a na stránce AE CRF a případně na formuláři SAE.

• Účastník by měl i nadále dodržovat běžný harmonogram návštěv, ale musí být dodržován u nezávažných AE po dobu 1 měsíce a SAE po dobu 6 měsíců po druhé dávce BNT162b2. To bude vyžadovat vyvolání AE buď neplánovaným telefonním kontaktem (kontakty), nebo osobními návštěvami.

**6.7. Intervence po ukončení studie**

Na konci studie nebude účastníkům studie poskytnuta žádná intervence.

**7. UKONČENÍ INTERVENCE STUDIE A UKONČENÍ ÚČASTI / ODSTOUPENÍ**

**7.1. Ukončení studijní intervence**

Ve vzácných případech může být nutné, aby účastník trvale přerušil studijní intervenci (definitivní ukončení). Důvody pro definitivní ukončení studijního zásahu mohou zahrnovat následující: AE; požadavek účastníka; žádost vyšetřovatele; těhotenství; odchylka protokolu (včetně nesplnění všech kritérií pro zařazení nebo splnění 1 nebo více kritérií pro vyloučení). Obecně platí, že pokud zkoušející nepovažuje podání druhé dávky za bezpečné nebo pokud si ji účastník nepřeje dostávat, je výhodné podat druhou dávku. Poznamenejte, že pozitivní výsledek SARS-CoV-2 NAAT bez příznaků nesplňuje vylučovací kritérium 5 a neměl by vést k přerušení intervenční studie, zatímco diagnóza COVID-19 splňuje vylučovací kritérium 5 a měla by vést k ukončení intervenční studie (viz Oddíl 8.15).

Uvědomte si, že přerušení intervenční studie nepředstavuje odstoupení od studie. Podle odhadů studie, pokud je intervence studie definitivně přerušena, účastník zůstane ve studii, která má být hodnocena z hlediska bezpečnosti, imunogenity a účinnosti. V dokumentu SoA najdete údaje, které mají být shromážděny v době přerušení intervenční studie a následná opatření pro případná další hodnocení, která je třeba dokončit.

V případě ukončení studijního zásahu musí být na příslušném CRF / v lékařské dokumentaci zdokumentováno, zda účastník přerušuje další příjem studijního zásahu, nebo také ze studijních postupů, následného sledování studie po léčbě a / nebo budoucího sběru dodatečné informace.

**7.2. Ukončení / vystoupení účastníka ze studie**

Účastník může ze studie kdykoli odstoupit na svou vlastní žádost. Důvody pro ukončení studie mohou zahrnovat následující:

• Odmítl další sledování;

• Ztracen v návaznosti;

• smrt;

• Studium ukončeno sponzorem;

• AE;

• žádost účastníka;

• žádost vyšetřovatele;

• Odchylka protokolu.

Pokud se účastník nevrátí na plánovanou návštěvu, mělo by být vynaloženo veškeré úsilí, aby ho kontaktoval. Všechny pokusy o kontaktování účastníka a informace přijaté během pokusů o kontakt musí být zdokumentovány ve zdrojovém dokumentu účastníka. Za každých okolností by mělo být vynaloženo veškeré úsilí k zdokumentování výsledku účastníka, pokud je to možné.

Vyšetřovatel nebo jím pověřená osoba by měla u všech účastníků zachytit důvod stažení v CRF.

Pokud účastník ze studie odstoupí, může požádat o zničení všech zbývajících odebraných a netestovaných vzorků a vyšetřovatel musí zdokumentovat všechny takové žádosti v záznamech studie místa a odpovídajícím způsobem o tom informovat sponzora.

Pokud účastník odstoupí od studie a také odvolá souhlas se zveřejněním budoucích informací (viz část 7.2.1), nemělo by být prováděno žádné další hodnocení a neshromažďovány žádné další údaje. Zadavatel si může ponechat a nadále používat jakékoli údaje shromážděné před takovým odvoláním souhlasu.

Nedodržení všech nebo některého z postupů výběru / předčasného ukončení nebude považováno za odchylky protokolu, pokud bude zachována bezpečnost účastníka.

**7.2.1. Odvolání souhlasu**

Účastníci, kteří požádají o ukončení přijímání intervencí ve studii, zůstanou ve studii a musí být nadále sledováni pro postup specifikovaný protokolem. Jedinou výjimkou je situace, kdy účastník výslovně odvolá souhlas s jakýmkoli dalším kontaktem s ním nebo osobami dříve zmocněnými účastníkem k poskytování těchto informací. Pokud je to možné, měli by účastníci písemně informovat vyšetřovatele o rozhodnutí odvolat souhlas s dalším sledováním. Zrušení souhlasu by měl zkoušející podrobně vysvětlit ve zdravotnických záznamech, zda je to odvolání pouze z dalšího přijetí intervenční studie nebo také ze studijních postupů a / nebo následného sledování studie po léčbě, a mělo by být uvedeno v příslušném CRF strana. V případě, že se měří životně důležitý stav (ať už je účastník naživu nebo mrtvý), měly by se k určení životně důležitého stavu použít pouze veřejně dostupné informace, a to pouze v souladu s místními zákony.

**7.3. Prohrál s následnými kroky**

Účastník bude považován za ztraceného při následném sledování, pokud se opakovaně nevrátí pro plánované návštěvy a nebude schopen kontaktovat místo studie.

Pokud se účastník nedostaví na požadovanou studijní návštěvu, je třeba učinit následující kroky:

• Stránka se musí pokusit kontaktovat účastníka a co nejdříve naplánovat zmeškanou návštěvu a poradit účastníkovi o důležitosti dodržování stanoveného harmonogramu návštěv a zjistit, zda si účastník přeje a / nebo má ve studii pokračovat;

• Předtím, než bude účastník považován za ztraceného při následném sledování, musí vyšetřovatel nebo osoba, která jej určí, vyvinout veškeré úsilí, aby znovu získala kontakt s účastníkem (pokud je to možné, 3 telefonní hovory a v případě potřeby ověřený dopis na poslední známou poštovní adresu účastníka nebo místní ekvivalentní metody). Tyto pokusy o kontakt by měly být zdokumentovány v lékařském záznamu účastníka;

• Pokud bude účastník i nadále nedosažitelný, bude se mít za to, že ze studie odstoupil.

**8. HODNOCENÍ A POSTUPY STUDIE**

Vyšetřovatel (nebo příslušný zástupce v místě zkoušejícího) musí před provedením jakýchkoli postupů specifických pro studii získat ICD s podpisem a datem.

Bude shromážděno celé datum narození, aby bylo možné kriticky vyhodnotit imunitní odpověď a bezpečnostní profil podle věku.

Postupy studia a jejich načasování jsou shrnuty v SoA. Výjimky z protokolu nebo výjimky nejsou povoleny.

Otázky bezpečnosti by měly být prodiskutovány se zadavatelem ihned po výskytu nebo povědomí, aby bylo možné určit, zda má účastník pokračovat ve studijní intervenci nebo ji přerušit.

Dodržování požadavků na design studie, včetně požadavků specifikovaných v SoA, je zásadní a vyžaduje se pro provedení studie.

Všechna screeningová hodnocení musí být dokončena a zkontrolována, aby se potvrdilo, že potenciální účastníci splňují všechna kritéria způsobilosti. Vyšetřovatel bude udržovat screeningový protokol, který bude zaznamenávat podrobnosti o všech prověřovaných účastnících a případně potvrdí způsobilost nebo zaznamená důvody selhání screeningu.

Je třeba vyvinout veškeré úsilí k zajištění toho, aby testy a postupy vyžadované protokolem byly dokončeny podle popisu. Předpokládá se však, že čas od času mohou nastat okolnosti mimo kontrolu vyšetřovatele, které mohou znemožnit provedení zkoušky. V těchto případech musí vyšetřovatel podniknout všechny kroky nezbytné k zajištění bezpečnosti a pohody účastníka. Pokud nelze provést test vyžadovaný protokolem, vyšetřovatel zdokumentuje důvod zmeškaného testu a veškerá nápravná a preventivní opatření, která přijal, aby zajistil co nejrychlejší dodržení požadovaných procesů. Studijní tým musí být o těchto událostech včas informován.

U vzorků, které jsou odebírány a odeslány, budou před zahájením studie poskytnuty na místě zkoušejícího podrobné pokyny pro sběr, zpracování, skladování a přepravu a kontaktní informace.

Celkový objem odběru krve pro jednotlivé účastníky této studie je přibližně až: 515 ml pro účastníky ve fázi 1, 110 ml pro účastníky ve fázi 2/3 ve věku ≥ 16 let a 50 ml pro účastníky ve věku 12 až 15 let roční věková vrstva. Kromě toho bude při neplánované rekonvalescentní návštěvě odebráno 20 ml krve účastníkům ve věku ≥ 16 let a 10 ml účastníkům ve věkové vrstvě 12 až 15 let kdykoli se u účastníka objeví respirační příznaky naznačující potenciální COVID-19 infekce. Vybraní účastníci fáze 1 budou rovněž požádáni, aby poskytli další vzorek krve přibližně 170 ml při návštěvě 5, 6 nebo 7. Tito účastníci by proto měli během 24měsíčního období studie celkový objem odběru krve 700 ml. Další další vzorky krve mohou být odebrány pro posouzení bezpečnosti v časech stanovených společností Pfizer, za předpokladu, že celkový objem odebraný během studie nepřekročí 550 ml během jakéhokoli období 60 po sobě následujících dnů.

8.1. Hodnocení účinnosti a / nebo imunogenicity

Účinnost bude hodnocena po celou dobu zapojení účastníka do studie prostřednictvím dohledu nad potenciálními případy COVID-19. Pokud u účastníka kdykoli dojde k akutnímu respiračnímu onemocnění (viz část 8.13), bude pro účely studie považován za potenciálně nemoc COVID-19. Za těchto okolností by měl účastník kontaktovat pracoviště, měla by se uskutečnit návštěva osobního nebo telehealthu a hodnocení by měla být provedena podle specifikace v SoA. Hodnocení bude zahrnovat nosní (midturbinátový) výtěr, který bude testován v centrální laboratoři pomocí testu reverzní transkripce-polymerázové řetězové reakce (RT-PCR) (Cepheid; FDA schválen podle EUA) nebo jiného ekvivalentního základu amplifikace nukleové kyseliny test (tj. NAAT) k detekci SARS-CoV-2. Kromě toho budou hodnoceny klinické informace a výsledky místních testů standardní péče (jak je podrobně uvedeno v části 8.13). Pro definici případu se použije výsledek centrální laboratoře NAAT, pokud z ústřední laboratoře není k dispozici žádný výsledek. V takovém případě lze použít místní výsledek NAAT, pokud byl získán pomocí 1 z následujících testů:

• Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2

• Test Roche cobas SARS-CoV-2 RT-PCR v reálném čase (EUA200009 / A001)

• Abbott Molecular / RealTime SARS-CoV-2 assay (EUA200023 / A001)

Budou zváženy dvě definice případů souvisejících se SARS-CoV-2 a závažných případů souvisejících se SARS-CoV-2 (u obou bude datem nástupu případu datum, kdy účastník poprvé pocítil příznaky; pokud nové příznaky jsou hlášeny do 4 dnů po vyřešení všech předchozích příznaků, budou považovány za součást jedné nemoci):

• Potvrzený COVID-19: přítomnost alespoň 1 z následujících příznaků a pozitivní na SARS-CoV-2 NAAT během symptomatické periody nebo do 4 dnů před nebo po ní, a to buď v centrální laboratoři, nebo v místním testovacím zařízení ( pomocí přijatelného testu):

• Horečka;

• nový nebo zvýšený kašel;

• Nová nebo zvýšená dušnost;

• zimnice;

• Nová nebo zvýšená bolest svalů;

• Nová ztráta chuti nebo vůně;

• Bolest krku;

• Průjem;

• Zvracení.

Druhá definice, kterou lze aktualizovat, jakmile se o COVID-19 dozvíte více, bude zahrnovat následující další příznaky definované CDC (uvedené na https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/ symptoms.html):

• Únava;

• Bolest hlavy;

• Nosní kongesce nebo rýma;

• Nevolnost.

• Potvrzená závažná COVID-19: potvrzená COVID-19 a přítomnost alespoň 1 z následujících: g.

• Klinické příznaky v klidu, které svědčí o závažném systémovém onemocnění (RR ≥ 30 dechů za minutu, HR ≥ 125 úderů za minutu, SpO2 ≤ 93% ve vzduchu v místnosti na hladině moře nebo PaO2 / FiO2 <300 mm Hg);

• Respirační selhání (definované jako potřeba kyslíku s vysokým průtokem, neinvazivní ventilace, mechanické ventilace nebo ECMO);

• Důkaz šoku (SBP <90 mm Hg, DBP <60 mm Hg nebo vyžadující vazopresory);

• Významná akutní renální, jaterní nebo neurologická dysfunkce \*;

• vstup na JIP;

• Smrt.

DMC může podle nově objevených informací doporučit úpravu definice závažného onemocnění.

\* Tři zaslepení kontroloři případů (lékařsky kvalifikovaní zaměstnanci společnosti Pfizer) zkontrolují všechny potenciální případy onemocnění COVID-19. Pokud lze případ potvrzený NAAT ve fázi 2/3 považovat za závažný nebo ne, pouze na základě tohoto kritéria, budou zaslepené údaje přezkoumány recenzenty, aby posoudili, zda je kritérium splněno; převažuje většinový názor.

Kromě toho bude pro účastníky bez klinické prezentace COVID-19 použita sérologická definice:

• Potvrzená sérokonverze na SARS-CoV-2 bez potvrzeného COVID-19: pozitivní N-vazebná protilátka vede u účastníka s předchozím negativním N-vazebným protilátkovým výsledkem

Vzorky séra budou získány pro testování imunogenity při návštěvách specifikovaných v SoA. Budou provedeny následující testy:

• Neutralizační test SARS-CoV-2

• Stanovení hladiny IgG vázajícího S1

• Stanovení hladiny IgG vázající se na RBD

• Stanovení protilátky vázající N

Všimněte si, že všechny analýzy imunogenity budou založeny na vzorcích analyzovaných v centrální laboratoři; rychlý test bude proveden pouze při prověřování všemi místy přijímajícími účastníky ve Fázi 1 (viz část 8.11.1.1) za účelem stanovení způsobilosti.

Sérum získané z dalších ~ 170 ml vzorku krve od vybraných účastníků fáze 1 při návštěvě 5, 6 nebo 7 bude použito pro průzkumný výzkum COVID-19, jehož cílem je stanovit náhradní koncový bod, u kterého je přiměřeně pravděpodobné, že předpovídá klinický přínos .

8.1.1. Biologické vzorky

Krevní a nosní výtěry budou použity pouze pro vědecký výzkum. Každý vzorek bude označen kódem, aby pracovníci laboratoře testující vzorky neznali totožnost účastníka. Vzorky, které zůstanou po provedení testů uvedených v protokolu, může společnost Pfizer uložit. Pokud místní předpisy nebo etické požadavky nevyžadují časové omezení, budou vzorky skladovány po dobu až 15 let po skončení studie a poté zničeny. Je-li to povoleno ICD, mohou být uložené vzorky použity pro další testování, aby se lépe porozumělo imunitní odpovědi na vakcínu (y) zkoumané v tomto protokolu, aby se informoval o vývoji dalších produktů a / nebo pro práci související s testem vakcíny podporující očkovací programy. Nebudou provedeny žádné testy DNA účastníka.

Účastník může kdykoli požádat, aby byly jeho vzorky, pokud jsou stále identifikovatelné, zničeny; všechna data již shromážděná z těchto vzorků však budou pro tento výzkum stále použita. Biologické vzorky mohou být sdíleny s dalšími vědci, pokud je zachována důvěrnost a neprovádí se žádné testování DNA účastníka.

8.2. Posouzení bezpečnosti

Plánované časové body pro všechna posouzení bezpečnosti jsou uvedeny v SoA. Neplánovaná klinická laboratorní měření lze získat kdykoli během studie, aby se posoudily jakékoli vnímané bezpečnostní problémy.

Klinické hodnocení, včetně anamnézy, bude provedeno u všech účastníků při jeho první návštěvě za účelem stanovení výchozího stavu. Významná anamnéza a pozorování z jakéhokoli fyzického vyšetření, pokud budou provedena, budou zdokumentovány v CRF.

AE a SAE se shromažďují, zaznamenávají a vykazují, jak je definováno v části 8.3.

Akutní reakce během prvních 4 hodin po podání intervenční studie (u prvních 5 účastníků očkovaných v každé skupině fáze 1) a během prvních 30 minut (u zbývajících účastníků) budou posouzeny a zdokumentovány v AE CRF .

Bezpečnostní parametry také zahrnují e-deníky o reaktogenitě v místních denících a systémových příhodách (včetně horečky) a použití antipyretických léků, které se vyskytnou 7 dnů po podání studijní intervence u podskupiny účastníků. Tyto prospektivně sebrané případy lokálních reakcí a systémových příhod jsou odstupňovány, jak je popsáno v části 8.2.2. U účastníků, kteří nejsou v podskupině reaktogenity, by tyto místní reakce a systémové příhody měly být detekovány a hlášeny jako nežádoucí účinky v souladu s částí 8.3.2.

8.2.1. Laboratorní hodnocení klinické bezpečnosti (pouze účastníci fáze 1)

V dodatku 2 je uveden seznam laboratorních testů klinické bezpečnosti, které mají být provedeny, a SoA pro načasování a frekvenci. Všechna laboratorní hodnocení vyžadovaná protokolem, jak jsou definována v dodatku 2, musí být prováděna v souladu s laboratorní příručkou a SoA. Neplánovaná klinická laboratorní měření lze získat kdykoli během studie, aby se posoudily jakékoli vnímané bezpečnostní problémy.

Zkoušející musí zkontrolovat laboratorní zprávu, zdokumentovat tuto kontrolu a zaznamenat všechny klinicky relevantní změny, ke kterým dojde během studie, do části AE CRF. Viz příloha 2 pro klasifikační stupnici pro hodnocení klinicky významných abnormálních laboratorních nálezů. Klinicky významné abnormální laboratorní nálezy jsou ty, které nesouvisejí se základním onemocněním, pokud to zkoušející neposoudí jako závažnější, než se u stavu účastníka očekávalo.

Všechny laboratorní testy s hodnotami považovanými za klinicky významně abnormální během účasti ve studii nebo do 28 dnů po poslední dávce intervence ve studii by měly být opakovány, dokud se hodnoty nevrátí na normální nebo výchozí hodnoty nebo již nebudou považovány zkoušejícím nebo lékařským monitorem za klinicky významné.

Pokud se takové hodnoty nevrátí k normálu / výchozí hodnotě ve lhůtě, kterou zkoušející považuje za rozumnou, měla by být zjištěna etiologie a oznámen sponzor.

V dodatku 5 najdete navrhovaná opatření a následná hodnocení v případě možného poškození jater vyvolaného léky (DILI).

**8.2.2. Elektronický deník**

Účastníci budou povinni vyplnit e-deník reaktogenity prostřednictvím aplikace (viz část 8.14) nainstalované na zřízeném zařízení nebo na vlastním osobním zařízení účastníka. Všichni účastníci fáze 1 a podmnožina alespoň prvních 6000 randomizovaných ve fázi 2/3 budou požádáni, aby sledovali a zaznamenávali místní reakce, systémové události a užívání antipyretické léčby po dobu 7 dnů po podání intervenční studie. Do této podskupiny budou zahrnuti všichni účastníci fáze 3, kteří jsou HIV pozitivní nebo mají 12 až 15 let. Kromě toho budou do podskupiny reaktogenity zahrnuti účastníci ve věku 16 až 17 let zapsaní podle dodatku 9 protokolu a dále. Elektronický deník reaktogenity umožňuje zaznamenávat tato hodnocení pouze v pevně stanoveném časovém okně, čímž poskytuje přesnou reprezentaci zkušeností účastníka v dané době. Údaje o lokálních reakcích a systémových událostech hlášených v elektronickém deníku reaktogenity budou elektronicky předány prodejci třetí strany, kde budou kdykoli k dispozici ke kontrole vyšetřovateli a klinickými lékaři společnosti Pfizer prostřednictvím internetového portálu.

V intervalech dohodnutých prodejcem a společností Pfizer budou tato data přenesena elektronicky do databáze společnosti Pfizer za účelem analýzy a hlášení. Tyto údaje nemusí vyšetřovatel hlásit v CRF jako nežádoucí účinky.

Vyšetřovatelé (nebo zástupci) budou muset v rámci probíhajícího přezkumu bezpečnosti v pravidelných intervalech kontrolovat údaje e-deníku o reaktogenitě.

Zkoušející nebo určená osoba musí od účastníka obdržet data ukončení pro jakékoli probíhající lokální reakce, systémové události nebo použití antipyretických léků poslední den, kdy byl dokončen elektronický deník reaktogenity. Data zastavení by měla být zdokumentována ve zdrojových dokumentech a informacích zadaných v CRF.

**8.2.2.1. Klasifikační stupnice**

Stupnice klasifikace použité v této studii k hodnocení místních reakcí a systémových příhod, jak je popsáno níže, jsou odvozeny z pokynů FDA Centra pro hodnocení a výzkum biologů (CBER) o stupnicích klasifikace toxicity pro zdravé dospělé dobrovolníky zařazené do klinických studií preventivních vakcín.

**8.2.2.2. Místní reakce**

Během období hlášení e-deníku o reaktogenitě budou účastníci požádáni, aby vyhodnotili zarudnutí, otoky a bolest v místě vpichu a zaznamenali příznaky do e-deníku o reaktogenitě. Pokud lokální reakce přetrvává i po skončení období e-deníku o reaktogenitě po očkování, bude účastník požádán, aby tyto informace nahlásil. Vyšetřovatel zadá tyto další informace do CRF.

Zčervenání a otoky se měří a zaznamenávají v jednotkách měřícího zařízení (rozsah: 1 až 21) a poté se během analýzy kategorizují jako nepřítomné, mírné, střední nebo silné na základě stupnice v tabulce 1. Jednotky měřícího zařízení lze převést na centimetry podle následujícího vzorce: 1 jednotka měřicího zařízení = 0,5 cm. Bolest v místě vpichu vyhodnotí účastník jako nepřítomnou, mírnou, střední nebo silnou podle klasifikační stupnice v tabulce 1.

Pokud je v elektronickém deníku reaktogenity hlášena lokální reakce stupně 3, měl by se kontaktovat telefon, aby zjistil další podrobnosti a určil, zda je klinická návštěva klinicky indikována. Pouze zkoušející nebo lékařsky kvalifikovaná osoba může klasifikovat místní reakci účastníka jako stupeň 4. Pokud účastník zaznamená potvrzenou lokální reakci stupně 4, musí vyšetřovatel neprodleně informovat sponzora, a pokud se zjistí, že souvisí s podáváním během studie bude u tohoto účastníka další očkování ukončeno.

**8.2.2.3. Systémové události**

Během období hlášení e-deníku reaktogenity budou účastníci požádáni, aby vyhodnotili zvracení, průjem, bolesti hlavy, únavu, zimnici, novou nebo zhoršenou bolest svalů a novou nebo zhoršenou bolest kloubů a zaznamenali příznaky do e-deníku reaktogenity. Příznaky účastník vyhodnotí jako nepřítomné, mírné, střední nebo závažné podle klasifikační stupnice v tabulce 2.

Pokud je v elektronickém deníku reaktogenity hlášena systémová událost stupně 3, měl by dojít k telefonickému kontaktu, aby se zjistily další podrobnosti a určilo, zda je klinická návštěva klinicky indikována. Pouze zkoušející nebo lékařsky kvalifikovaná osoba může klasifikovat systémovou příhodu účastníka jako stupeň 4. Pokud účastník zaznamená potvrzenou systémovou příhodu stupně 4, musí zkoušející neprodleně informovat sponzora a pokud se zjistí, že souvisí s podáváním během studie bude u tohoto účastníka další očkování ukončeno.

Tabulka 2. Stupnice hodnocení systémových událostí

**8.2.2.4. Horečka**

Za účelem zaznamenávání informací o horečce bude účastníkům dán teploměr s pokyny, jak měřit orální teplotu doma. Teplota bude v e-deníku reaktogenity odebírána večer každý den během období hlášení e-deníku o reaktogenitě. Budou také shromažďovány kdykoli během období sběru dat e-deníku o reaktogenitě při podezření na horečku. Horečka je definována jako orální teplota ≥ 38,0 ° C (100,4 ° F). Nejvyšší teplota pro každý den bude zaznamenána v elektronickém deníku reaktogenity. Teplota se měří a zaznamenává na 1 desetinné místo a poté se během analýzy kategorizuje podle stupnice uvedené v tabulce 3.

Pokud je v elektronickém deníku o reaktogenitě hlášena horečka ≥ 39,0 ° C (102,1 ° F), měl by se kontaktovat telefon, aby zjistil další podrobnosti a určil, zda je klinická návštěva klinicky indikována. Pouze zkoušející nebo lékařsky kvalifikovaná osoba může potvrdit účastnickou horečku> 40,0 ° C (> 104,0 ° F). Pokud se u účastníka vyskytne potvrzená horečka> 40,0 ° C (> 104,0 ° F), musí to zkoušející neprodleně oznámit zadavateli, a pokud se zjistí, že to souvisí s podáváním studie, bude u tohoto účastníka další očkování přerušeno. .

**8.2.2.5. Antipyretické léky**

Používání antipyretických léků k léčbě příznaků spojených s podáváním studijních intervencí bude zaznamenáno v e-deníku reaktogenity denně během sledovaného období (den 1 až den 7).

**8.2.3. Pravidla zastavení fáze 1**

Následující pravidla pro ukončení jsou platná pro všechny účastníky fáze 1 na základě kontroly údajů o AE a údajů o reaktogenitě elektronických deníků, a to až do zahájení fáze 2/3 nebo 30 dnů po poslední dávce intervence studie ve fázi 1, podle toho, co je později. Tyto údaje budou průběžně sledovány vyšetřovatelem (nebo lékařsky kvalifikovaným zástupcem) a sponzorem, aby bylo možné okamžitě identifikovat a označit každou událost, která potenciálně přispívá k pravidlu zastavení.

Zadavatel studijního týmu bude během fáze 1 zaslepen, takže bude schopen posoudit, zda bylo či nebylo splněno pravidlo zastavení, na základě alokace účastnické individuální studijní intervence.

V případě, že personál sponzora potvrdí, že je splněno pravidlo zastavení, budou zahájeny následující akce:

• IRC zkontroluje všechna příslušná data.

• Pravidlo zastavení pozastaví randomizaci a studuje intervenční administraci u dotčené vakcíny u všech úrovní dávek a věkových skupin.

• DMC zkontroluje všechna příslušná data.

• U všech očkovaných účastníků budou během pauzy pokračovat všechny ostatní rutinní činnosti spojené se studiem, včetně průběžného zadávání údajů, hlášení nežádoucích účinků, vyplňování e-deníků o reaktogenitě účastníků, odběru vzorků krve a následného sledování účastníků.

Pravidlo zastavení je splněno, pokud dojde k některému z následujících pravidel po podání zkoušené vakcíny BNT162; údaje od příjemců placeba nepřispějí k pravidlům o ukončení. Data e-deníku reaktogenity potvrzená zkoušejícím jako zadaná omylem účastníkem nepřispějí k pravidlu zastavení.

Platforma BNT162b RNA bude hodnocena z hlediska celkového přispění k pravidlům zastavení; Úrovně dávek kandidátů na vakcíny v rámci platformy a věkových skupin společně přispějí k ukončení pravidel. Je však možné, že doporučení mohou zahrnovat zastavení nebo pokračování randomizace u kteréhokoli z kandidátů na vakcínu BNT162.

Kritéria zastavení pravidla pro každého kandidáta na vakcínu BNT162:

1. Pokud se u kteréhokoli účastníka očkovaného kandidátem na BNT162 (při jakékoli úrovni dávky) vyvine SAE, která je hodnocena zkoušejícím jako možná související nebo pro kterou neexistuje žádná jiná, pravděpodobná, přičitatelná příčina.

2. Pokud se u kteréhokoli účastníka očkovaného kandidátem na BNT162 (při jakékoli úrovni dávky) vyvine po očkování lokální reakce nebo systémová příhoda stupně 4 (viz část 8.2.2), kterou zkoušející vyhodnotí jako potenciálně související nebo pro kterou neexistuje alternativní, přijatelná, přičitatelná příčina.

3. Pokud se u kteréhokoli účastníka očkovaného kandidátem na BNT162 (při jakékoli úrovni dávky) vyvine horečka> 40,0 ° C (> 104,0 ° F) po dobu alespoň 1 denního měření po očkování (viz část 8.2.2.4), která je hodnocena jako možná související vyšetřovatelem, nebo pro které neexistuje žádná jiná, pravděpodobná, přičitatelná příčina.

4. Pokud kterýkoli ze 2 účastníků očkovaných kandidátem BNT162 (při jakékoli úrovni dávky) ohlásí po očkování stejnou nebo podobnou závažnou (stupeň 3) AE (včetně laboratorních abnormalit), hodnocenou zkoušejícím jako pravděpodobně spojenou nebo pro kterou neexistuje alternativní, přijatelná, přičitatelná příčina.

5. Pokud některý z účastníků zemře nebo vyžaduje přijetí na JIP z důvodu infekce SARS-CoV-2; pokud je toto pravidlo zastavení dodrženo, měly by být zkontrolovány všechny dostupné údaje o klinické a preklinické bezpečnosti a imunogenitě, aby bylo možné vyhodnotit zvýšenou hladinu COVID-19.

8.2.4. Sledování událostí, které by mohly představovat vylepšené pravidlo COVID-19 a pravidlo zastavení fáze 2/3

Účastníci ve všech fázích studie budou od návštěvy 1 dále sledováni ohledně možného onemocnění COVID-19 (viz část 8.13).

Jelikož se jedná o otevřenou studii zadavatele během fáze 1, zadavatel provede v průběhu studie neoslepené kontroly údajů, a to i za účelem posouzení bezpečnosti. Všechny případy potvrzené NAAT ve fázi 1 budou současně zkontrolovány IRC a DMC (viz část 9.6).

Ve Fázi 2/3 zkontroluje neoslepený tým podporující DMC, včetně neoslepeného lékařského monitoru, případy závažné COVID-19 ihned po jejich přijetí a nejméně jednou týdně zkontroluje AE ohledně dalších potenciálních případů závažné COVID-19. Nezaslepený tým může kdykoli diskutovat s předsedou DMC, zda by DMC mělo přezkoumat případy z hlediska nepříznivé nerovnováhy případů COVID-19 a / nebo závažného COVID-19 mezi skupinami s vakcínou a placebem.

Účelem těchto přezkumů bude zjistit, zda se některé rysy každého případu zdají neobvyklé, zejména závažnější, ve srovnání s dostupnými informacemi v době přezkumu. Ukazatele závažnosti mohou zahrnovat zrychlené zhoršení, nutnost hospitalizace, nutnost ventilace nebo smrt. Zjištěné míry těchto ukazatelů budou porovnány s tím, co lze očekávat u podobné populace jako účastníci studie, na základě dostupných informací v době kontroly.

Pravidla zastavení a výstrahy se použijí následovně. Pravidlo zastavení bude spuštěno, když je jednostranná pravděpodobnost pozorování stejného nebo extrémnějšího rozdělení případů 5% nebo méně, pokud je skutečný výskyt závažného onemocnění stejný pro účastníky vakcíny i placeba, a budou spuštěna výstražná kritéria, když pravděpodobnost je menší než 11%. Kromě toho, když je celkový počet závažných případů nízký (15 nebo méně), zaslepený tým podporující DMC implementuje pravidlo výstrahy, když je pozorováno obrácené rozdělení případů 2: 1 nebo horší. Například ve 3 případech 2: 1, ve 4 případech 3: 1 atd. Pod 15 případy je toto pravidlo přísnější než požadavek, aby byla pravděpodobnost pozorovaného nepříznivého rozdělení nebo horší <11%. Další podrobnosti naleznete v části 10.7.

**8.2.5. Randomizace a očkování po splnění pravidla zastavení**

Jakmile IRC (pokud je ve fázi 1) a DMC (všechny fáze) zkontrolují bezpečnostní údaje a poskytnou pokyny, bude sponzorovi zasláno oznámení na stránky s pokyny, jak postupovat.

**8.2.6. Těhotenské testy**

Těhotenské testy mohou být testy moči nebo séra, ale musí mít citlivost alespoň 25 mIU / ml. Těhotenské testy budou provedeny ve WOCBP v časech uvedených v SoA, bezprostředně před podáním každé dávky vakcíny. Negativní výsledek těhotenského testu bude vyžadován předtím, než účastnice obdrží intervenční studii. Těhotenské testy lze také opakovat, pokud to vyžadují IRB / EC nebo pokud to vyžadují místní předpisy. V případě pozitivního potvrzeného těhotenství bude účastnice vyřazena z podávání studijní intervence, ale může ve studii zůstat.

8.3. Nepříznivé události a závažné nežádoucí události

Definice AE a SAE jsou uvedeny v příloze 3.

Nežádoucí účinky budou hlášeny účastníkem (nebo případně ošetřovatelem, zástupcem nebo rodičem / zákonným zástupcem účastníka).

Vyšetřovatel a jakíkoli kvalifikovaní zástupci jsou odpovědní za detekci, dokumentaci a zaznamenávání událostí, které splňují definici AE nebo SAE, a zůstávají odpovědní za sledování a získávání odpovídajících informací jak k určení výsledku, tak k posouzení, zda událost splňuje kritéria pro klasifikaci jako SAE nebo způsobil, že účastník přerušil studijní intervenci (viz část 7.1).

Každý účastník / rodič (rodiče) / zákonný zástupce bude dotazován na výskyt AE bezolovnatým způsobem.

Kromě toho může společnost Pfizer Safety vyšetřovatele požádat, aby urychleně získal konkrétní následné informace.

**8.3.1. Časové období a frekvence shromažďování informací o AE a SAE**

Časové období pro aktivní získávání a shromažďování AE a SAE („aktivní období sběru“) pro každého účastníka začíná okamžikem, kdy účastník / rodič (rodiče) / zákonný zástupce poskytne informovaný souhlas, který je získán před účastí účastníka ve studii ( tj. předtím, než podstoupíte jakýkoli postup související se studií a / nebo obdržíte studijní intervenci) prostřednictvím návštěvy 7 včetně účastníků fáze 1 a návštěvy 3 účastníků fáze 2/3. Kromě toho musí být na CRF zaznamenány všechny nežádoucí účinky, které se vyskytnou do 48 hodin po každém následujícím odběru krve.

SAE budou shromážděny od okamžiku, kdy účastník / rodič (rodiče) / zákonný zástupce poskytne informovaný souhlas přibližně 6 měsíců po poslední dávce intervenční studie (návštěva 8 pro účastníky fáze 1 a návštěva 4 pro účastníky fáze 2/3).

Sledování vyšetřovatelem pokračuje po celou dobu aktivního období sběru a po něm, dokud se AE nebo SAE nebo její následky nevyřeší nebo nestabilizují na úrovni přijatelné pro vyšetřovatele a společnost Pfizer s tímto hodnocením souhlasí.

U účastníků, kterým selhávají obrazovky, končí aktivní období shromažďování, když se zjistí stav selhání obrazovky.

Pokud účastník odstoupí od studie a také odvolá souhlas se shromažďováním budoucích informací, aktivní období shromažďování končí okamžikem odvolání souhlasu.

Pokud účastník definitivně přeruší nebo dočasně přeruší studijní intervenci z důvodu AE nebo SAE, musí být AE nebo SAE zaznamenány do CRF a SAE hlášeny pomocí formuláře zprávy o vakcinaci SAE.

Vyšetřovatelé nejsou povinni aktivně vyhledávat AE nebo SAE poté, co účastník uzavřel účast na studii. Pokud se však vyšetřovatel dozví o jakémkoli SAE, včetně úmrtí, kdykoli poté, co účastník dokončí studii, a považuje událost za rozumně související se studijním zásahem, musí vyšetřovatel neprodleně nahlásit SAE společnosti Pfizer pomocí formuláře hlášení vakcíny SAE.

**8.3.1.1. Hlášení SAE bezpečnosti společnosti Pfizer**

Všechny SAE vyskytující se u účastníka během období aktivního odběru, jak je popsáno v části 8.3.1, jsou hlášeny společnosti Pfizer Safety na formuláři zprávy o vakcinaci SAE okamžitě po vědomí a za žádných okolností by to nemělo překročit 24 hodin, jak je uvedeno v příloze 3. Vyšetřovatel zašle sponzorovi jakékoli aktualizované údaje SAE do 24 hodin od jejich dostupnosti.

**8.3.1.2. Záznam nezávažných AE a SAE na CRF**

Všechny nezávažné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky vyskytující se u účastníka během aktivního období sběru, které začíná po získání informovaného souhlasu, jak je popsáno v části 8.3.1, budou zaznamenány v části AE v CRF.

Zkoušející má zaznamenat na CRF všechny přímo pozorované a všechny spontánně hlášené AE a SAE hlášené účastníkem.

**8.3.2. Metoda detekce AE a SAE**

Způsob zaznamenávání, hodnocení a posuzování kauzality AE a SAE a postupy pro vyplňování a předávání zpráv SAE jsou uvedeny v dodatku 3.

Při zjišťování AE a / nebo SAE bude dbáno na to, aby nedošlo ke zkreslení. Upřednostňovanou metodou pro zjišťování výskytů AE je otevřené a bezolovnaté verbální dotazování účastníka.

**8.3.3. Sledování AE a SAE**

Po úvodní zprávě AE / SAE je vyšetřovatel povinen proaktivně sledovat každého účastníka při dalších návštěvách / kontaktech. U každé události musí vyšetřovatel sledovat a získávat adekvátní informace, dokud nedojde k vyřešení, stabilizaci, jinak nebude událost vysvětlena nebo do doby, než bude účastník ztracen v následném sledování (jak je definováno v části 7.3).

Obecně budou následné informace obsahovat dostatečně podrobný popis události, aby bylo možné provést úplné lékařské posouzení případu a nezávisle určit možnou příčinnou souvislost. Musí být poskytnuty veškeré informace týkající se události, jako jsou souběžné léky a nemoci. V případě úmrtí účastníka musí být co nejdříve předložen souhrn dostupných nálezů pitvy společnosti Pfizer Safety.

Další informace o následných postupech jsou uvedeny v příloze 3.

**8.3.4. Regulační požadavky na hlášení pro SAE**

Okamžité oznámení zkoušejícího zadavateli SAE je zásadní, aby byly splněny zákonné povinnosti a etické odpovědnosti za bezpečnost účastníků a bezpečnost studijního zásahu v rámci klinického zkoušení.

Zadavatel má právní odpovědnost informovat místní regulační úřad i další regulační agentury o bezpečnosti studijního zásahu v rámci klinického zkoušení. Zadavatel bude dodržovat regulační požadavky pro jednotlivé země týkající se hlášení bezpečnosti regulačnímu orgánu, IRB / EC a vyšetřovatelům.

Zprávy o bezpečnosti vyšetřovatelů musí být připraveny pro SUSAR podle místních regulačních požadavků a zásad sponzora a podle potřeby předávány vyšetřovatelům.

Zkoušející, který od sponzora obdrží SUSAR nebo jiné konkrétní bezpečnostní informace (např. Souhrn nebo seznam SAE), je zkontroluje a poté předloží společně se SRSD pro danou studii a případně oznámí IRB / EC podle místní požadavky.

**8.3.5. Expozice během těhotenství nebo kojení a expozice na pracovišti**

Vystavení studované intervenci během těhotenství nebo kojení a expozice na pracovišti lze hlásit společnosti Pfizer Safety do 24 hodin od povědomí zkoušejícího.

**8.3.5.1. Expozice během těhotenství**

K EDP dochází, pokud:

• Bylo zjištěno, že účastnice je těhotná během přijímání nebo po ukončení studie.

• Účastník mužského pohlaví, který dostává nebo přerušil studijní intervenci, odhaluje partnerku před počátkem nebo v době početí.

• Bylo zjištěno, že žena je těhotná, když je vystavena nebo byla vystavena studijnímu zásahu z důvodu expozice prostředí. Níže jsou uvedeny příklady expozice životního prostředí během těhotenství:

• Členka rodiny nebo poskytovatel zdravotní péče uvádí, že je těhotná poté, co byla vystavena studijnímu zásahu vdechováním nebo kontaktem s kůží.

• Mužský člen rodiny nebo poskytovatel zdravotní péče, který byl vystaven studijnímu zásahu vdechováním nebo kontaktem s kůží, pak vystavuje svou partnerku před počátkem nebo v době početí.

Vyšetřovatel musí hlásit EDP společnosti Pfizer Safety do 24 hodin od jeho vědomí, bez ohledu na to, zda došlo k SAE. Počáteční předložené informace by měly zahrnovat předpokládané datum porodu (informace týkající se ukončení těhotenství viz níže).

• Pokud dojde k EDP u účastníka nebo partnera účastníka, musí vyšetřovatel tyto informace hlásit společnosti Pfizer Safety na formuláři zprávy o vakcinaci SAE a doplňkovém formuláři EDP, bez ohledu na to, zda došlo k SAE. Podrobnosti o těhotenství budou shromážděny po zahájení studijního zákroku a do 6 měsíců po poslední dávce studijního zákroku.

• Pokud dojde k EDP v prostředí expozice prostředí, musí vyšetřovatel hlásit informace společnosti Pfizer Safety pomocí formuláře zprávy o vakcinaci SAE a doplňkového formuláře EDP. Protože informace o expozici se netýkají účastníka zařazeného do studie, nejsou tyto informace zaznamenány do CRF; kopie vyplněného formuláře zprávy o vakcinaci SAE se však uchovává v souboru webu vyšetřovatele.

Je prováděno sledování s cílem získat obecné informace o těhotenství a jeho výsledku u všech zpráv o EDP s neznámým výsledkem. Vyšetřovatel bude sledovat těhotenství až do ukončení (nebo do ukončení těhotenství) a oznámí výsledek společnosti Pfizer Safety v návaznosti na počáteční doplňkový formulář EDP. V případě živého porodu lze strukturální integritu novorozence posoudit v době porodu. V případě ukončení by měl být specifikován důvod (y) ukončení a pokud je to klinicky možné, měla by být strukturální integrita ukončeného plodu posouzena hrubou vizuální kontrolou (pokud nejsou výsledky testů preproceduru rozhodující pro vrozenou anomálii a nálezy jsou hlášeny).

Abnormální výsledky těhotenství jsou považovány za SAE. Pokud výsledek těhotenství splňuje kritéria pro SAE (tj. Mimoděložní těhotenství, spontánní potrat, nitroděložní zánik plodu, novorozenecká smrt nebo vrozená anomálie), měl by vyšetřovatel postupovat podle postupů pro hlášení SAE. Následující informace o výsledcích těhotenství, které jsou hlášeny společnosti Pfizer Safety as SAE:

• Spontánní potrat včetně potratu a zmeškaného potratu;

• Novorozenecká úmrtí, ke kterým dojde do 1 měsíce po narození, by měla být hlášena, bez ohledu na příčinnou souvislost, jako SAE. Kromě toho by úmrtí kojenců po 1 měsíci měla být hlášena jako SAE, pokud zkoušející hodnotí úmrtí kojenců jako související nebo pravděpodobně související s expozicí studijní intervenci.

Zadavatel si může vyžádat další informace týkající se EDP. Další sledování výsledků narození se bude řešit případ od případu (např. Sledování předčasně narozených dětí za účelem zjištění zpoždění vývoje). V případě otcovské expozice poskytne vyšetřovatel účastníkovi Formulář pro uvolnění informací pro těhotného partnera, který poskytne jeho partnerovi. Vyšetřovatel musí ve zdrojových dokumentech zdokumentovat, že účastník dostal Formulář pro uvolnění informací pro těhotného partnera, který poskytl svému partnerovi.

**8.3.5.2. Expozice během kojení**

K expozici během kojení dochází, pokud:

• Bylo zjištěno, že účastnice kojí během přijímání nebo po ukončení intervence ve studii.

• Bylo zjištěno, že žena kojí, když je vystavena nebo byla vystavena studijní intervenci (tj. Expozici prostředí). Příkladem expozice prostředí během kojení je členka rodiny nebo poskytovatel zdravotní péče, který uvádí, že kojí poté, co byla vystavena studijní intervenci vdechováním nebo kontaktem s kůží.

Vyšetřovatel musí hlásit expozici během kojení společnosti Pfizer Safety do 24 hodin od vědomí vyšetřovatele, bez ohledu na to, zda došlo k SAE. Tyto informace musí být nahlášeny pomocí formuláře hlášení o vakcinaci SAE. Dojde-li k expozici během kojení v prostředí expozice prostředí, informace o expozici se netýkají účastníka zařazeného do studie, takže se informace nezaznamenávají do CRF. Kopie vyplněného formuláře zprávy o vakcinaci SAE se však uchovává v souboru webu vyšetřovatele.

Zpráva o expozici během kojení není vytvořena, pokud je lék Pfizer speciálně schválený pro použití u kojících žen (např. Vitamíny) podáván v souladu s povoleným použitím. Pokud však u dítěte dojde k SAE spojenému s takovým lékem, je hlášeno SAE spolu s expozicí během kojení.

**8.3.5.3. Expozice na pracovišti**

K expozici na pracovišti dochází, když osoba dostane neplánovaný přímý kontakt se studijním zákrokem, což může nebo nemusí vést k výskytu AE. Mezi takové osoby mohou patřit poskytovatelé zdravotní péče, rodinní příslušníci a další role, které se účastní péče účastníka studie.

Vyšetřovatel musí nahlásit pracovní expozici společnosti Pfizer Safety do 24 hodin od jeho vědomí, bez ohledu na to, zda existuje související SAE. Tyto informace musí být nahlášeny pomocí formuláře zprávy o vakcinaci SAE. Protože se informace netýkají účastníka zapsaného do studie, informace se nezaznamenává do CRF; kopie vyplněného formuláře zprávy o vakcinaci SAE se však uchovává v souboru webu vyšetřovatele.

**8.3.6. Kardiovaskulární události a události smrti**

Nelze použít.

**8.3.7. Události související s chorobami** a / nebo výsledky související s nemocemi, které nekvalifikují jako AE nebo SAE

Potenciální nemoci COVID-19 a jejich následky, které jsou v souladu s definicí klinického cílového parametru, by neměly být zaznamenávány jako nežádoucí účinky. Tyto údaje budou zachyceny jako údaje o hodnocení účinnosti pouze na příslušných stránkách CRF, protože se jedná o očekávané koncové body.

Potenciální onemocnění COVID-19 a jejich následky nebudou hlášeny podle standardního procesu pro urychlené hlášení SAE, i když událost může odpovídat definici SAE. Tyto události budou zaznamenány na stránkách nemocí COVID-19 v CRF účastníka do 1 dne.

POZNÁMKA: Pokud však platí některá z následujících podmínek, musí být událost zaznamenána a nahlášena jako SAE (místo události související s nemocí):

Událost má podle názoru zkoušejícího větší intenzitu, frekvenci nebo trvání, než se u jednotlivých účastníků očekávalo.

NEBO

Vyšetřovatel se domnívá, že existuje rozumná možnost, že událost souvisela se studijní intervencí.

Potenciální onemocnění COVID-19 a jejich následky budou posouzeny skupinou interních zaslepených kontrolorů případů. Jakékoli SAE, které je určeno interními recenzenty případů NE splňovat kritéria koncového bodu, je hlášeno zpět na místo výskytu vyšetřovatele. Zkoušející musí hlásit SAE společnosti Pfizer Safety do 24 hodin poté, co mu bylo oznámeno, že SAE nesplňovala kritéria sledovaného parametru. Datum povědomí vyšetřovatele o SAE je datum, kdy místo výskytu vyšetřovatele obdrží SAE zpět od interních kontrolorů případů.

**8.3.8. Nepříznivé události zvláštního zájmu**

Nelze použít.

**8.3.8.1. Nedostatek účinnosti**

Nedostatek účinnosti lze společnosti Pfizer Safety hlásit, pouze pokud je spojen se SAE.

**8.3.9. Nedostatky zdravotnických prostředků**

Nelze použít.

**8.3.10. Chyby v léčbě**

Chyby v medikaci mohou být výsledkem podávání nebo konzumace studijního zásahu nesprávným účastníkem, ve špatnou dobu nebo při nesprávné síle dávky.

K expozici studované intervence ve studii může dojít v prostředí klinických studií, jako jsou chyby v medikaci.

Mezi chyby léčby patří:

• Chyby v medikaci zahrnující účast účastníka studijní intervenci;

• Možné chyby v medikaci nebo použití mimo rámec předpokládaný v protokolu, který účastníka studie zahrnuje nebo nezahrnuje;

• Správa intervenční studie, jejíž platnost vypršela;

• podání nesprávného studijního zásahu;

• podání nesprávné dávky;

• Podávání studijního zásahu, u kterého došlo k teplotnímu překročení ze specifikovaného rozsahu skladování, pokud zadavatel nezjistí, že daný studijní zásah je přijatelný pro použití.

Takové chyby v medikaci, které se vyskytnou u účastníka studie, je třeba zachytit na stránce s chybami v léčbě CRF, což je specifická verze stránky AE.

V případě chyby v dávkování léku by měl být sponzor informován do 24 hodin.

Bez ohledu na to, zda je chyba v medikaci doprovázena AE, jak určí vyšetřovatel, je chyba v medikaci zaznamenána na stránce CRF s chybou v medikaci a případně jakékoli související AE, vážné a nezávažné, jsou zaznamenány na stránka AE CRF.

Chyby léků by měly být hlášeny společnosti Pfizer Safety do 24 hodin ve formuláři hlášení vakcíny SAE, pouze pokud jsou spojeny se SAE.

**8.4. Léčba předávkování**

U této studie bude jakákoli dávka studijní intervence větší než 1 dávka studijní intervence během 24 hodin považována za předávkování.

Pfizer nedoporučuje specifickou léčbu předávkování.

V případě předávkování by měl vyšetřovatel:

1. Kontaktujte lékaře do 24 hodin.

2. Pečlivě sledujte účastníka, zda neobsahuje AE / SAE.

3. Zdokumentujte množství nadměrné dávky a dobu předávkování v CRF.

4. Předávkování lze hlásit bezpečnosti pouze v případě, že je spojeno s SAE.

Rozhodnutí týkající se přerušení nebo úprav dávky bude činit zkoušející po konzultaci s lékařským monitorem na základě klinického hodnocení účastníka.

**8.5. Farmakokinetika**

Farmakokinetické parametry nejsou v této studii hodnoceny.

**8.6. Farmakodynamika**

Farmakodynamické parametry nejsou v této studii hodnoceny.

**8.7. Genetika**

Genetika (specifikované analýzy) se v této studii nehodnotí.

**8.8. Biomarkery**

Biomarkery nejsou v této studii hodnoceny.

**8.9. Posouzení imunogenity**

Posouzení imunogenity je popsáno v části 8.1.

**8.10. Ekonomika zdraví**

Ekonomika zdraví / využití zdravotnických prostředků a parametry ekonomiky zdraví nejsou v této studii hodnoceny.

**8.11. Postupy studia**

**8.11.1. Fáze 1**

**8.11.1.1. Screening: (0 až 28 dní před návštěvou 1)**

Před zápisem a před provedením jakýchkoli postupů souvisejících se studiem získá účastník dobrovolný, písemný informovaný souhlas ke konkrétní studii. Každý podpis na ICD musí být signatářem osobně datován. Vyšetřovatel nebo jím jmenovaný také ICD podepíše. Účastníkovi musí být poskytnuta kopie podepsaného a datovaného ICD. Zdrojová data musí odrážet, že před účastí ve studii byl získán informovaný souhlas.

Předpokládá se, že níže uvedené postupy budou prováděny postupně; návštěva však může nastat déle než 1 den.

• Přiřaďte jediné číslo účastníka pomocí systému IRT.

• Získejte demografii účastníka (včetně data narození, pohlaví, rasy a etnického původu). Bude shromážděno celé datum narození, aby bylo možné kriticky vyhodnotit imunitní odpověď a bezpečnostní profil podle věku.

• Získejte jakoukoli anamnézu klinického významu.

• Získejte podrobnosti o všech současně užívaných lécích.

• Proveďte fyzikální vyšetření včetně vitálních funkcí (hmotnost, výška, tělesná teplota, tepová frekvence a tlak krve vsedě) a zhodnoťte všechny klinicky významné abnormality v následujících systémech těla: celkový vzhled; kůže; hlava, oči, uši, nos a krk; srdce; plíce; břicho; muskuloskeletální; končetiny; neurologický; a lymfatické uzliny.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 20 ml) pro potenciální budoucí sérologické vyšetření a proveďte rychlý test na předchozí infekci COVID-19.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 10 ml) pro hematologické a chemické laboratorní testy, jak je popsáno v části 10.2.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 10 ml) pro testy HIV, HBsAg, HBc Ab a HCV Ab.

• Proveďte těhotenský test moči na WOCBP, jak je popsáno v části 8.2.6.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zajistěte a zdokumentujte, že jsou splněna všechna kritéria pro zařazení a žádná z kritérií pro vyloučení.

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3. Nežádoucí účinky, které se vyskytnou před podáním dávky, je třeba zaznamenat do CRF anamnézy.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele, pokud dojde k významnému onemocnění nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval pracovníky pracoviště nebo zkoušejícího, pokud se u něj vyskytnou jakékoli respirační příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• Vyplňte CRF.

**8.11.1.2. 1. návštěva - očkování 1: (1. den)**

Předpokládá se, že níže uvedené postupy budou prováděny postupně; zajistit, aby postupy uvedené před podáním vakcíny byly provedeny před očkováním.

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3.

• Změřte vitální funkce (tělesnou teplotu, tepovou frekvenci a krevní tlak vsedě) a, pokud je to indikováno změnou zdravotního stavu účastníka od předchozí návštěvy, proveďte fyzikální vyšetření a zhodnoťte všechny klinicky významné abnormality v následujících systémech těla: obecné vzhled; kůže; hlava, oči, uši, nos a krk; srdce; plíce; břicho; muskuloskeletální; končetiny; neurologický; a lymfatické uzliny.

• Proveďte těhotenský test moči na WOCBP, jak je popsáno v části 8.2.6.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zkontrolujte screeningové laboratorní výsledky (hematologie a chemie a testy HIV, HBsAg, HBc Ab a HCV Ab).

• Získejte 2 nosní (midturbinátové) výtěry (odebrané personálem místa). Jeden bude testován (pokud je to možné na místě, jinak v centrální laboratoři) do 24 hodin a očkování bude pokračovat, pouze pokud bude NAAT negativní na genomy SARS-CoV-2. Druhý bude zaslán do centrální laboratoře pro případné pozdější testování.

• Zajistěte a zdokumentujte, že jsou splněna všechna kritéria pro zařazení a žádná z kritérií pro vyloučení.

• Zajistěte, aby účastník nesplňoval žádné z kritérií dočasného zpoždění popsaných v části 5.5.

• Získejte randomizační číslo účastníka a přidělení studijní intervence pomocí systému IRT. Tyto informace může získat pouze neoslepený pracovník webu.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 50 ml) pro testování imunogenity.

• Pracovníci neoslepeného místa dávkují / podávají 1 dávku studijního zásahu do deltového svalu nejlépe nedominantního ramene. Další pokyny k tomuto postupu najdete v příručce k protokolu IP.

• Prvních 5 účastníků očkovaných v každé skupině musí být zaměstnanci slepého pracoviště sledováni ohledně případných akutních reakcí po dobu nejméně 4 hodin po očkování. U následně zařazených účastníků musí zaměstnanci zaslepeného pracoviště sledovat účastníka po dobu nejméně 30 minut po podání intervenční studie, zda se u něj nevyskytují akutní reakce. Zaznamenejte jakékoli akutní reakce (včetně času nástupu) ve zdrojových dokumentech účastníka a na stránce AE CRF a případně na formuláři SAE.

• Vydejte měřicí zařízení pro měření lokálních reakcí v místě vpichu a teploměr pro záznam denních teplot a poskytněte pokyny k jejich použití.

• Vysvětlete technologie elektronických diářů, které jsou pro tuto studii k dispozici (viz část 8.14), a pomozte účastníkovi se stažením studijní aplikace do vlastního zařízení účastníka nebo v případě potřeby vydejte zřízené zařízení. Poskytněte pokyny k vyplnění e-deníku a požádejte účastníka o vyplnění e-deníku o reaktogenitě od 1. do 7. dne, přičemž 1. den je dnem očkování a pokud je použit, e-deník nemoci COVID-19 (bude vyplněn pokud je účastníkovi diagnostikována COVID-19 nebo má možné nové nebo zvýšené příznaky, a když obdrží upomínku, alespoň jednou týdně).

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele, pokud se u něj vyskytne některý z následujících stavů od 1. do 7. dne po očkování (kde 1. den je dnem očkování), aby zjistil, zda je nutná neplánovaná návštěva reaktogenity:

• Horečka ≥ 39,0 ° C (≥ 102,1 ° F).

• Zarudnutí nebo otok v místě vpichu o velikosti větší než 10 cm (> 20 jednotek měřícího zařízení).

• Silná bolest v místě vpichu.

• Jakákoli závažná systémová událost.

• Požádejte účastníka, aby kontaktoval pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské návštěvě (např. Návštěva lékaře, návštěva pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím elektronického deníku nemocí COVID-19), pokud se u něj vyskytnou jakékoli respirační příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Připomeňte účastníkovi, aby přinesl e-diář na další návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• Vyšetřovatel nebo pověřená osoba vyplní CRF a nezaslepený dávkovač / administrátor aktualizuje záznamy o odpovědnosti za intervenční studie.

• Vyšetřovatel nebo osoba s příslušnou kvalifikací zkontroluje údaje e-deníku o reaktogenitě po očkování, aby vyhodnotil dodržování předpisů účastníky a jako součást probíhající kontroly bezpečnosti. Denní kontrola je optimální během aktivního deníkového období.

**8.11.1.3. Návštěva 2** - Následná návštěva následujícího dne (očkování 1): (1 až 3 dny po návštěvě 1)

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3.

• Změřte vitální funkce (tělesnou teplotu, tepovou frekvenci a krevní tlak vsedě) a, pokud je to indikováno změnou zdravotního stavu účastníka od předchozí návštěvy, proveďte fyzikální vyšetření a zhodnoťte všechny klinicky významné abnormality v následujících systémech těla: obecné vzhled; kůže; hlava, oči, uši, nos a krk; srdce; plíce; břicho; muskuloskeletální; končetiny; neurologický; a lymfatické uzliny.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 10 ml) pro hematologické a chemické laboratorní testy, jak je popsáno v části 10.2.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele, pokud se u něj vyskytne některý z následujících stavů od 1. do 7. dne po očkování (kde 1. den je dnem očkování), aby zjistil, zda je nutná neplánovaná návštěva reaktogenity:

• Horečka ≥ 39,0 ° C (≥ 102,1 ° F).

• Zarudnutí nebo otok v místě vpichu o velikosti větší než 10 cm (> 20 jednotek měřícího zařízení).

• Silná bolest v místě vpichu.

• Jakákoli závažná systémová událost.

• Požádejte účastníka, aby kontaktoval pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské návštěvě (např. Návštěva lékaře, návštěva pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím elektronického deníku nemocí COVID-19), pokud se u něj vyskytnou jakékoli respirační příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Připomeňte účastníkovi, aby přinesl e-diář na další návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

• Vyšetřovatel nebo osoba s příslušnou kvalifikací zkontroluje údaje e-deníku o reaktogenitě po očkování, aby vyhodnotil dodržování předpisů účastníky a jako součást probíhající kontroly bezpečnosti. Denní kontrola je optimální během aktivního deníkového období.

**8.11.1.4. Návštěva 3** - týdenní následná návštěva (očkování 1): (6 až 8 dní po návštěvě 1)

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3.

• Zkontrolujte laboratorní výsledky hematologie a chemie a zaznamenejte všechny nežádoucí účinky v souladu s dodatkem 2.

• Změřte vitální funkce (tělesnou teplotu, tepovou frekvenci a krevní tlak vsedě) a, pokud je to indikováno změnou zdravotního stavu účastníka od předchozí návštěvy, proveďte fyzikální vyšetření a zhodnoťte všechny klinicky významné abnormality v následujících systémech těla: obecné vzhled; kůže; hlava, oči, uši, nos a krk; srdce; plíce; břicho; muskuloskeletální; končetiny; neurologický; a lymfatické uzliny.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 10 ml) pro hematologické a chemické laboratorní testy, jak je popsáno v části 10.2.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 50 ml) pro testování imunogenity.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele, pokud se u něj vyskytne některý z následujících stavů od 1. do 7. dne po očkování (kde 1. den je dnem očkování), aby zjistil, zda je nutná neplánovaná návštěva reaktogenity:

• Horečka ≥ 39,0 ° C (≥ 102,1 ° F).

• Zarudnutí nebo otok v místě vpichu o velikosti větší než 10 cm (> 20 jednotek měřícího zařízení).

• Silná bolest v místě vpichu.

• Jakákoli závažná systémová událost.

• Požádejte účastníka, aby kontaktoval pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské návštěvě (např. Návštěva lékaře, návštěva pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím elektronického deníku nemocí COVID-19), pokud se u něj vyskytnou jakékoli respirační příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Připomeňte účastníkovi, aby přinesl e-diář na další návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

• Vyšetřovatel nebo osoba s příslušnou kvalifikací zkontroluje údaje e-deníku o reaktogenitě po očkování, aby vyhodnotil dodržování předpisů účastníky a jako součást probíhající kontroly bezpečnosti. Denní kontrola je optimální během aktivního deníkového období.

**8.11.1.5. Návštěva 4** - Očkování 2: (19 až 23 dní po návštěvě 1)

Předpokládá se, že níže uvedené postupy budou prováděny postupně; zajistit, aby postupy uvedené před podáním vakcíny byly provedeny před očkováním.

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3.

• Zkontrolujte data e-deníku o reaktogenitě účastníka. Shromážděte data ukončení všech událostí elektronického deníku reaktogenity probíhajících poslední den, kdy byl elektronický deník reaktogenity dokončen, a v případě potřeby zaznamenejte data zastavení do CRF.

• Zkontrolujte laboratorní výsledky hematologie a chemie a zaznamenejte všechny nežádoucí účinky v souladu s dodatkem 2.

• Změřte vitální funkce (tělesnou teplotu, tepovou frekvenci a krevní tlak vsedě) a, pokud je to indikováno změnou zdravotního stavu účastníka od předchozí návštěvy, proveďte fyzikální vyšetření a zhodnoťte všechny klinicky významné abnormality v následujících systémech těla: obecné vzhled; kůže; hlava, oči, uši, nos a krk; srdce; plíce; břicho; muskuloskeletální; končetiny; neurologický; a lymfatické uzliny.

• Proveďte těhotenský test moči na WOCBP, jak je popsáno v části 8.2.6.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Získejte 2 nosní (midturbinátové) výtěry (odebrané personálem místa). Jeden bude testován (pokud je to možné na místě, jinak v centrální laboratoři) do 24 hodin a očkování bude pokračovat, pouze pokud bude NAAT negativní na genomy SARS-CoV-2. Druhý bude zaslán do centrální laboratoře pro případné pozdější testování.

• Zajistěte a zdokumentujte, že jsou splněna všechna kritéria pro zařazení a žádná z kritérií pro vyloučení. Pokud ne, neměl by účastník obdržet další studijní zásah ale zůstane ve studii, která má být hodnocena z hlediska bezpečnosti, imunogenicity a účinnosti (viz část 7.1).

• Zajistěte, aby účastník nesplňoval žádné z kritérií dočasného zpoždění popsaných v části 5.5.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 10 ml) pro hematologické a chemické laboratorní testy, jak je popsáno v části 10.2.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 50 ml) pro testování imunogenity.

• Pracovníci neoslepeného místa dávkují / podávají 1 dávku studijního zásahu do deltového svalu nejlépe nedominantního ramene. Další pokyny k tomuto postupu najdete v příručce k protokolu IP.

• Pracovníci oslepeného pracoviště musí pozorovat účastníka po dobu nejméně 30 minut po podání intervenční studie, zda nedochází k akutním reakci. Zaznamenejte jakékoli akutní reakce (včetně času nástupu) ve zdrojových dokumentech účastníka a na stránce AE CRF a případně na formuláři SAE.

• Zajistěte, aby měl účastník měřicí zařízení pro měření místních reakcí v místě vpichu a teploměr pro záznam denních teplot.

• Zajistěte, aby účastník zůstal se svou zvolenou platformou elektronického deníku spokojený, potvrďte pokyny k vyplnění elektronického deníku a požádejte účastníka o vyplnění elektronického deníku reaktogenity od 1. do 7. dne, přičemž 1. den bude dnem očkování .

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele, pokud se u něj vyskytne některý z následujících stavů od 1. do 7. dne po očkování (kde 1. den je dnem očkování), aby zjistil, zda je nutná neplánovaná návštěva reaktogenity:

• Horečka ≥ 39,0 ° C (≥ 102,1 ° F).

• Zarudnutí nebo otok v místě vpichu o velikosti větší než 10 cm (> 20 jednotek měřícího zařízení).

• Silná bolest v místě vpichu.

• Jakákoli závažná systémová událost.

• Požádejte účastníka, aby kontaktoval pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské návštěvě (např. Návštěva lékaře, návštěva pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím elektronického deníku nemocí COVID-19), pokud se u něj vyskytnou jakékoli respirační příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Připomeňte účastníkovi, aby přinesl e-diář na další návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• Vyšetřovatel nebo pověřená osoba vyplní CRF a nezaslepený dávkovač / administrátor aktualizuje záznamy o odpovědnosti za intervenční studie.

• Vyšetřovatel nebo osoba s příslušnou kvalifikací zkontroluje údaje e-deníku o reaktogenitě po očkování, aby vyhodnotil dodržování předpisů účastníky a jako součást probíhající kontroly bezpečnosti. Denní kontrola je optimální během aktivního deníkového období.

**8.11.1.6. Návštěva 5** - týdenní následná návštěva (očkování 2): (6 až 8 dní po návštěvě 4)

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3.

• Zkontrolujte laboratorní výsledky hematologie a chemie a zaznamenejte všechny nežádoucí účinky v souladu s dodatkem 2.

• Změřte vitální funkce (tělesnou teplotu, tepovou frekvenci a krevní tlak vsedě) a, pokud je to indikováno změnou zdravotního stavu účastníka od předchozí návštěvy, proveďte fyzikální vyšetření a zhodnoťte všechny klinicky významné abnormality v následujících systémech těla: obecné vzhled; kůže; hlava, oči, uši, nos a krk; srdce; plíce; břicho; muskuloskeletální; končetiny; neurologický; a lymfatické uzliny.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 10 ml) pro hematologické a chemické laboratorní testy, jak je popsáno v části 10.2.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 50 ml) pro testování imunogenity.

• Pokud účastník (pouze vybraní účastníci, podrobnosti poskytne sponzor) souhlasí, odeberte dalších 170 ml krve pro průzkumný výzkum COVID-19.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele, pokud se u něj vyskytne některý z následujících stavů od 1. do 7. dne po očkování (kde 1. den je dnem očkování), aby zjistil, zda je nutná neplánovaná návštěva reaktogenity:

• Horečka ≥ 39,0 ° C (≥ 102,1 ° F).

• Zarudnutí nebo otok v místě vpichu o velikosti větší než 10 cm (> 20 jednotek měřícího zařízení).

• Silná bolest v místě vpichu.

• Jakákoli závažná systémová událost.

• Požádejte účastníka, aby kontaktoval pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské návštěvě (např. Návštěva lékaře, návštěva pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval pracovníky pracoviště nebo zkoušejícího, pokud se u něj vyskytnou jakékoli respirační příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Připomeňte účastníkovi, aby přinesl e-diář na další návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

• Vyšetřovatel nebo osoba s příslušnou kvalifikací zkontroluje údaje e-deníku o reaktogenitě po očkování, aby vyhodnotil dodržování předpisů účastníky a jako součást probíhající kontroly bezpečnosti. Denní kontrola je optimální během aktivního deníkového období.

**8.11.1.7. Návštěva 6** - 2týdenní následná návštěva (očkování 2): (12 až 16 dní po návštěvě 4)

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3.

• Zkontrolujte data e-deníku o reaktogenitě účastníka. Shromážděte data ukončení všech událostí elektronického deníku reaktogenity probíhajících poslední den, kdy byl elektronický deník reaktogenity dokončen, a v případě potřeby zaznamenejte data zastavení do CRF.

• Zkontrolujte laboratorní výsledky hematologie a chemie a zaznamenejte všechny nežádoucí účinky v souladu s dodatkem 2.

• Změřte vitální funkce (tělesnou teplotu, tepovou frekvenci a krevní tlak vsedě) a, pokud je to indikováno změnou zdravotního stavu účastníka od předchozí návštěvy, proveďte fyzikální vyšetření a zhodnoťte všechny klinicky významné abnormality v následujících systémech těla: obecné vzhled; kůže; hlava, oči, uši, nos a krk; srdce; plíce; břicho; muskuloskeletální; končetiny; neurologický; a lymfatické uzliny.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 50 ml) pro testování imunogenity.

• Pokud nebudou shromážděny při návštěvě 5 a účastník (pouze vybrané účastníky, podrobnosti poskytne sponzor), sbírejte dalších 170 ml krve pro průzkumný výzkum COVID-19.

• Požádejte účastníka, aby kontaktoval pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské návštěvě (např. Návštěva lékaře, návštěva pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím elektronického deníku o nemoci COVID-19), pokud se u něj vyskytnou jakékoli respirační příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

**8.11.1.8. Návštěva 7** - 1měsíční následná návštěva: (28 až 35 dní po návštěvě 4)

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 50 ml) pro testování imunogenity.

• Pokud nebudou shromážděny při návštěvě 5 nebo 6 a účastník (pouze vybraní účastníci, podrobnosti poskytne sponzor), souhlasí, odeberte dalších 170 ml krve pro průzkumný výzkum COVID-19.

• Požádejte účastníka, aby kontaktoval pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské návštěvě (např. Návštěva lékaře, návštěva pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím elektronického deníku nemocí COVID-19), pokud se u něj vyskytnou jakékoli respirační příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

**8.11.1.9. Návštěva 8** - 6měsíční následná návštěva: (175 až 189 dní po návštěvě 4)

• Zaznamenejte SAE, jak je popsáno v části 8.3.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 20 ml) pro testování imunogenity.

• Požádejte účastníka, aby kontaktoval pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské návštěvě (např. Návštěva lékaře, návštěva pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím elektronického deníku nemocí COVID-19), pokud se u něj vyskytnou jakékoli respirační příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

• Zaznamenejte všechny nežádoucí účinky, ke kterým dojde během 48 hodin po odběru krve, jak je popsáno v části 8.3.

**8.11.1.10. Návštěva 9** - 12měsíční následná návštěva: (350 až 378 dní po návštěvě 4)

• Odeberte vzorek krve (přibližně 20 ml) pro testování imunogenity.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Požádejte účastníka, aby okamžitě kontaktoval zaměstnance místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím elektronického deníku nemocí COVID-19), pokud se u něj vyskytnou jakékoli respirační příznaky, jak je podrobně uvedeno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

• Zaznamenejte všechny nežádoucí účinky, ke kterým dojde během 48 hodin po odběru krve, jak je popsáno v části 8.3.

**8.11.1.11. Návštěva 10** - 24měsíční následná návštěva: (714 až 742 dní po návštěvě 4)

• Odeberte vzorek krve (přibližně 20 ml) pro testování imunogenity.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Shromážděte e-deník účastníka nebo mu pomozte odebrat studijní přihlášku z jeho osobního zařízení.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

• Zaznamenejte všechny nežádoucí účinky, ke kterým dojde během 48 hodin po odběru krve, jak je popsáno v části 8.3.

**8.11.2. Fáze 2/3**

**8.11.2.1. 1. návštěva - očkování 1: (1. den)**

Před zápisem a před provedením jakýchkoli postupů souvisejících se studiem bude od účastníka nebo jeho rodiče / zákonných zástupců podle potřeby získán dobrovolný, písemný informovaný informovaný souhlas ke studii. Každý podpis na ICD musí být signatářem osobně datován. Vyšetřovatel nebo jím jmenovaný také ICD podepíše. Účastníkovi / rodiči / zákonným zástupcům účastníka / jeho rodičům / rodičům musí být předána kopie podepsaného a datovaného ICD. Zdrojová data musí odrážet, že před účastí ve studii byl získán informovaný souhlas.

Předpokládá se, že níže uvedené postupy budou prováděny postupně. Návštěvu lze provést po 2 po sobě následující dny; pokud ano, všechny kroky od posouzení kritérií pro zařazení a vyloučení musí být provedeny ve stejný den.

• Přiřaďte jediné číslo účastníka pomocí systému IRT.

• Získejte demografii účastníka (včetně data narození, pohlaví, rasy a etnického původu). Bude shromážděno celé datum narození, aby bylo možné kriticky vyhodnotit imunitní odpověď a bezpečnostní profil podle věku.

• Získejte jakoukoli anamnézu klinického významu. U účastníků, kteří jsou HIV pozitivní, zaznamenejte HIV virovou nálož a ​​počet CD4 z nejnovějšího testu provedeného v předchozích 6 měsících.

• Proveďte klinické hodnocení. Pokud klinické hodnocení naznačuje, že je nutné provést fyzické vyšetření, aby bylo možné účastníka komplexně vyhodnotit, proveďte fyzikální vyšetření a zaznamenejte všechny nálezy do zdrojových dokumentů, a pokud je to klinicky významné, zaznamenejte do anamnézy CRF.

• Změřte výšku a váhu účastníka.

• Změřte tělesnou teplotu účastníka.

• Proveďte těhotenský test moči na WOCBP, jak je popsáno v části 8.2.6.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zajistěte a zdokumentujte, že jsou splněna všechna kritéria pro zařazení a žádná z kritérií pro vyloučení.

• Zajistěte, aby účastník nesplňoval žádné z kritérií dočasného zpoždění popsaných v části 5.5.

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 20 ml pro účastníky ve věku ≥ 16 let a přibližně 10 ml pro účastníky ve vrstvě ve věku 12 až 15 let) pro testování imunogenity.

• Získejte nosní (midturbinátový) výtěr (odebraný personálem místa).

• Získejte randomizační číslo účastníka a přidělené číslo studijní intervence pomocí systému IRT. Tyto informace může získat pouze neoslepený pracovník webu.

• Pracovníci neoslepeného místa dávkují / podávají 1 dávku studijního zásahu do deltového svalu nejlépe nedominantního ramene. Další pokyny k tomuto postupu najdete v příručce k protokolu IP.

• Pracovníci oslepeného pracoviště musí pozorovat účastníka po dobu nejméně 30 minut po podání intervenční studie, zda nedochází k akutním reakci. Zaznamenejte jakékoli akutní reakce (včetně času nástupu) ve zdrojových dokumentech účastníka a na stránce AE CRF a případně na formuláři SAE.

• Pro účastníky podmnožiny reaktogenity vydejte měřicí zařízení pro měření místních reakcí v místě vpichu a teploměr pro záznam denních teplot a poskytněte pokyny k jejich použití.

• Pro účastníky, kteří nejsou v podskupině reaktogenity, vydejte teploměr ke sledování horečky (pro sledování COVID-19) a poskytněte pokyny k jeho použití.

• Vysvětlete technologie e-deníku dostupné pro tuto studii (viz část 8.14) a podle potřeby pomozte účastníkovi nebo jeho rodiči / zákonnému zástupci se stažením aplikace studie do vlastního zařízení účastníka nebo vydáním rezervy v případě potřeby.

• U účastníků podmnožiny reaktogenity poskytněte pokyny k vyplnění e-deníku reaktogenity a požádejte účastníka nebo jeho rodiče / zákonného zástupce, aby vyplnili e-deník o reaktogenitě od 1. do 7. dne s 1. den je dnem očkování.

• U všech účastníků poskytněte pokyny k vyplnění elektronického deníku nemoci COVID-19 a případně požádejte účastníka nebo jeho rodiče / zákonného zástupce, aby vyplnili elektronický deník nemoci COVID-19, pokud je účastník diagnostikován s COVID-19 nebo má možné nové nebo zesílené příznaky, a když dostane upomínku, alespoň jednou týdně. Další podrobnosti viz část 8.14.

• Pokud je účastník součástí podmnožiny reaktogenity, požádejte účastníka nebo jeho rodiče / zákonné zástupce, podle potřeby, aby okamžitě kontaktovali pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud účastník zažije některý z následujících stavů od 1. dne do dne 7 po očkování (kde 1. den je dnem očkování) k určení, zda je nutná neplánovaná návštěva reaktogenity:

• Horečka ≥ 39,0 ° C (≥ 102,1 ° F).

• Zarudnutí nebo otok v místě vpichu o velikosti větší než 10 cm (> 20 jednotek měřícího zařízení).

• Silná bolest v místě vpichu.

• Jakákoli závažná systémová událost.

• Požádejte účastníka, případně jeho rodiče / zákonného zástupce, aby kontaktovali pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské události (např. Návštěvě lékaře, návštěvě pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka nebo jeho rodiče (rodiče) / zákonného zástupce, podle potřeby, aby okamžitě kontaktovali pracovníky místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím elektronického deníku o nemoci COVID-19), pokud se u něj objeví jakékoli respirační příznaky podrobně popsáno v části 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Připomeňte účastníkovi, případně jeho rodiči / zákonným zástupcům, aby přinesli e-diář na další návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• Vyšetřovatel nebo pověřená osoba vyplní CRF a nezaslepený dávkovač / administrátor aktualizuje záznamy o odpovědnosti za intervenční studie.

Pokud je účastník součástí podmnožiny reaktogenity, zkoušející nebo příslušně kvalifikovaný zástupce zkontroluje údaje e-deníku o reaktogenitě online po očkování, aby vyhodnotil dodržování předpisů účastníkem a jako součást probíhající kontroly bezpečnosti. Denní kontrola je optimální během aktivního deníkového období.

**8.11.2.2. Návštěva 2 - Očkování 2**: (19 až 23 dní po návštěvě 1)

Předpokládá se, že níže uvedené postupy budou prováděny postupně; zajistit, aby postupy uvedené před podáním vakcíny byly provedeny před očkováním.

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3.

• Pokud je účastník součástí podmnožiny reaktogenity, zkontrolujte údaje z e-deníku o reaktogenitě účastníka. Shromážděte data ukončení všech událostí elektronického deníku reaktogenity probíhajících poslední den, kdy byl elektronický deník reaktogenity dokončen, a v případě potřeby zaznamenejte data zastavení do CRF.

• Proveďte těhotenský test moči na WOCBP, jak je popsáno v části 8.2.6.

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Zajistěte a zdokumentujte, že jsou splněna všechna kritéria pro zařazení a žádná z kritérií pro vyloučení. Pokud ne, účastník nemusí obdržet další intervenční zásah do studie, ale zůstane ve studii, která má být hodnocena z hlediska bezpečnosti, imunogenity a účinnosti (viz část 7.1).

• Změřte tělesnou teplotu účastníka.

• Zajistěte, aby účastník nesplňoval žádné z kritérií dočasného zpoždění popsaných v části 5.5.

• Získejte nosní (midturbinátový) výtěr (odebraný personálem místa).

• Pracovníci neoslepeného místa dávkují / podávají 1 dávku studijního zásahu do deltového svalu nejlépe nedominantního ramene. Další pokyny k tomuto postupu najdete v příručce k protokolu IP.

• Pracovníci oslepeného pracoviště musí pozorovat účastníka po dobu nejméně 30 minut po podání intervenční studie, zda nedochází k akutním reakci. Zaznamenejte jakékoli akutní reakce (včetně času nástupu) ve zdrojových dokumentech účastníka a na stránce AE CRF a případně na formuláři SAE.

• Zajistěte, aby měl účastník nebo jeho rodič (rodiče) / zákonný zástupce případně měřicí zařízení pro měření místních reakcí v místě vpichu a teploměr pro záznam denních teplot.

• Zajistěte, aby účastník nebo jeho rodič (rodiče) / zákonný zástupce podle potřeby zůstali spokojeni s vybranou platformou elektronického diáře, potvrďte pokyny k vyplnění elektronického diáře a pokud je účastník součástí podmnožiny reaktogenity účastník nebo jeho rodič (rodiče) / zákonný zástupce, podle potřeby, vyplňovat elektronický deník reaktogenity od 1. do 7. dne, přičemž 1. den je dnem očkování.

• Pokud je účastník součástí podmnožiny reaktogenity, požádejte účastníka nebo jeho rodiče / zákonné zástupce, podle potřeby, aby okamžitě kontaktovali pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud účastník zažije některý z následujících stavů od 1. dne do dne 7 po očkování (kde 1. den je dnem očkování) k určení, zda je nutná neplánovaná návštěva reaktogenity:

• Horečka ≥ 39,0 ° C (≥ 102,1 ° F).

• Zarudnutí nebo otok v místě vpichu o velikosti větší než 10 cm (> 20 jednotek měřícího zařízení).

• Silná bolest v místě vpichu.

• Jakákoli závažná systémová událost.

• Požádejte účastníka, případně jeho rodiče / zákonného zástupce, aby kontaktovali pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské události (např. Návštěvě lékaře, návštěvě pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka nebo jeho rodiče (rodiče) / zákonného zástupce, je-li to vhodné, aby okamžitě kontaktovali pracovníky místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím e-deníku o nemoci COVID-19), pokud se u účastníka vyskytnou dýchací příznaky tak podrobně v oddíle 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Připomeňte účastníkovi, případně jeho rodiči / zákonným zástupcům, aby přinesli e-diář na další návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• Vyšetřovatel nebo pověřená osoba vyplní CRF a nezaslepený dávkovač / administrátor aktualizuje záznamy o odpovědnosti za intervenční studie.

Pokud je účastník součástí podmnožiny reaktogenity, zkoušející nebo příslušně kvalifikovaný zástupce zkontroluje údaje e-deníku o reaktogenitě online po očkování, aby vyhodnotil dodržování předpisů účastníkem a jako součást probíhající kontroly bezpečnosti. Denní kontrola je optimální během aktivního deníkového období.

**8.11.2.3. Návštěva 3 - 1měsíční** následná návštěva (po očkování 2): (28 až 35 dní po návštěvě 2)

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3.

• Zkontrolujte data e-deníku o reaktogenitě účastníka. Pokud je účastník součástí podmnožiny reaktogenity, zkontrolujte údaje z e-deníku o reaktogenitě účastníka. Shromážděte data ukončení všech událostí elektronického deníku reaktogenity probíhajících poslední den, kdy byl elektronický deník reaktogenity dokončen, a v případě potřeby zaznamenejte data zastavení do CRF.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• U účastníků, kteří jsou HIV pozitivní, zaznamenejte výsledky HIV virové zátěže a počet CD4 z nejnovějšího testu provedeného od návštěvy 1 (pokud existuje).

• Diskutujte o užívání antikoncepce, jak je popsáno v části 10.4.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 20 ml pro účastníky ve věku ≥ 16 let a přibližně 10 ml pro účastníky ve věkové vrstvě 12 až 15 let) pro testování imunogenity.

• Požádejte účastníka, případně jeho rodiče / zákonného zástupce, aby kontaktovali pracovníky pracoviště nebo vyšetřovatele, pokud dojde k lékařské události (např. Návštěvě lékaře, návštěvě pohotovosti) nebo hospitalizaci.

• Požádejte účastníka nebo jeho rodiče (rodiče) / zákonného zástupce, je-li to vhodné, aby okamžitě kontaktovali pracovníky místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím e-deníku o nemoci COVID-19), pokud se u účastníka vyskytnou dýchací příznaky tak podrobně v oddíle 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

**8.11.2.4. Návštěva 4 - 6měsíční** následná návštěva: (175 až 189 dní po návštěvě 2)

• Zaznamenejte SAE, jak je popsáno v části 8.3.

• Zaznamenejte očkování proti studiu, jak je popsáno v části 6.5.

• U účastníků, kteří jsou HIV pozitivní, zaznamenejte výsledky HIV virové zátěže a počet CD4 z nejnovějšího testu provedeného od návštěvy 3 (pokud existuje).

• Odeberte vzorek krve (přibližně 20 ml pro účastníky ve věku ≥ 16 let a přibližně 10 ml pro účastníky ve vrstvě ve věku 12 až 15 let) pro testování imunogenity.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Požádejte účastníka nebo jeho rodiče (rodiče) / zákonného zástupce, je-li to vhodné, aby okamžitě kontaktovali pracovníky místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím e-deníku o nemoci COVID-19), pokud se u účastníka vyskytnou dýchací příznaky tak podrobně v oddíle 8.3.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

• Zaznamenejte všechny nežádoucí účinky, ke kterým dojde během 48 hodin po odběru krve, jak je popsáno v části 8.3.

**8.11.2.5. Návštěva 5 - 12měsíční** následná návštěva: (350 až 378 dní po návštěvě 2)

• Odeberte vzorek krve (přibližně 20 ml pro účastníky ve věku ≥ 16 let a přibližně 10 ml pro účastníky ve vrstvě ve věku 12 až 15 let) pro testování imunogenity.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• U účastníků, kteří jsou HIV pozitivní, zaznamenejte HIV virovou zátěž a počet CD4 z nejnovějšího testu provedeného od návštěvy 4 (pokud existuje).

• Požádejte účastníka nebo jeho rodiče (rodiče) / zákonného zástupce, je-li to vhodné, aby okamžitě kontaktovali pracovníky místa nebo vyšetřovatele (může to být prostřednictvím e-deníku o nemoci COVID-19), pokud se u účastníka vyskytnou dýchací příznaky tak podrobně v oddíle 8.13.

• Naplánujte schůzku, aby se účastník vrátil na další studijní návštěvu.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

• Zaznamenejte všechny nežádoucí účinky, ke kterým dojde během 48 hodin po odběru krve, jak je popsáno v části 8.3.

**8.11.2.6. Návštěva 6 - 24měsíční** následná návštěva: (714 až 742 dní po návštěvě 2)

• Odeberte vzorek krve (přibližně 20 ml pro účastníky ve věku ≥ 16 let a přibližně 10 ml pro účastníky ve vrstvě ve věku 12 až 15 let) pro testování imunogenity.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• U účastníků, kteří jsou HIV pozitivní, zaznamenejte HIV virovou zátěž a počet CD4 z nejnovějšího testu provedeného od návštěvy 5 (pokud existuje).

• Shromážděte e-deník účastníka nebo mu pomozte odebrat studijní přihlášku z jeho osobního zařízení.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

• Zaznamenejte všechny nežádoucí účinky, ke kterým dojde během 48 hodin po odběru krve, jak je popsáno v části 8.3.

**8.12. Neplánovaná návštěva** pro reakci stupně 3 nebo podezření na reakci stupně 4

Pokud je v elektronickém deníku reaktogenity hlášena lokální reakce stupně 3 (oddíl 8.2.2.2), systémová příhoda (oddíl 8.2.2.3) nebo horečka (oddíl 8.2.2.4), je třeba kontaktovat telefonicky, aby zjistil další podrobnosti a určil zda je návštěva klinicky indikována. Pokud je v elektronickém deníku reaktogenity hlášeno podezření na lokální reakci stupně 4 (část 8.2.2.2), systémovou příhodu (část 8.2.2.3) nebo horečku (část 8.2.2.4), měl by dojít k telefonnímu kontaktu nebo návštěvě místa k potvrzení, zda událost splňuje kritéria pro 4. stupeň.

Návštěva místa musí být naplánována co nejdříve, aby bylo možné účastníka posoudit, pokud není splněna některá z následujících podmínek:

• Účastník se nemůže zúčastnit neplánované návštěvy.

• Lokální reakce / systémová událost již není v době telefonního kontaktu k dispozici.

• Účastník nebo jeho rodič (rodiče) / zákonný zástupce podle potřeby zaznamenal nesprávnou hodnotu v elektronickém deníku reaktogenity (potvrzení chyby při zadávání dat do reaktogenity).

• PI nebo pověřený zástupce určil, že to není nutné.

Tento telefonický kontakt bude zaznamenán ve zdrojové dokumentaci účastníka a CRF.

Pokud se účastník nemůže neplánované návštěvy zúčastnit nebo pokud PI nebo pověřený zástupce určil, že to není nutné, je třeba při příští studijní návštěvě posoudit všechny probíhající místní reakce / systémové události.

Během neplánované návštěvy by reakce měly být hodnoceny zkoušejícím nebo lékařsky kvalifikovaným členem studijního personálu, jako je studijní lékař nebo studijní sestra, podle místní praxe zkoušejícího, který:

• Změřte tělesnou teplotu (° F / ° C).

• Změřte minimální a maximální průměr zarudnutí (je-li k dispozici).

• Změřte minimální a maximální průměr bobtnání (jsou-li k dispozici).

• Posuďte bolest v místě vpichu (je-li přítomna) podle stupňů uvedených v části 8.2.2.2.

• Posuzujte systémové události (jsou-li přítomny) v souladu s hodnocením uvedeným v části 8.2.2.3.

• Posoudit další zjištění spojená s reakcí a případně zaznamenat na stránku AE CRF.

Vyšetřovatel nebo pověřený zástupce dokončí neplánovanou stránku hodnocení CRF.

**8.13. Dohled COVID-19 (všichni účastníci)**

Pokud účastník zažije cokoli z následujícího (bez ohledu na vnímanou etiologii nebo klinický význam), je instruován, aby okamžitě kontaktoval místo a pokud bude potvrzen, zúčastnil se co nejdříve osobní návštěvy nebo návštěvy telehealthu, optimálně do 3 dny nástupu příznaků (a nejpozději 4 dny po vyřešení příznaků). Všimněte si, že:

• Pokud jsou nové příznaky hlášeny do 4 dnů po vyřešení všech předchozích příznaků, budou považovány za součást jedné nemoci a není nutná návštěva druhé nemoci;

• Dohled nad možnými příznaky COVID-19 by měl pokračovat, i když má účastník dříve ve studii pozitivní test SARS-CoV-2.

Během 7 dnů po každém očkování by potenciální příznaky COVID-19, které se překrývají se specifickými systémovými událostmi (tj. Horečka, zimnice, nové nebo zvýšené bolesti svalů, průjem, zvracení), neměly vyvolat potenciální návštěvu nemoci COVID-19, pokud v vyšetřovatel klinický obraz více naznačuje možnou chorobu COVID-19 než reaktogenicita vakcíny. Pokud jsou podle názoru zkoušejícího příznaky považovány za pravděpodobnější reagenogenita vakcíny, ale účastník je povinen prokázat, že jsou negativní na SARS-CoV-2, lze provést místní test SARS-CoV-2: pokud jsou pozitivní , příznaky by měly být zaznamenány jako potenciální onemocnění COVID-19; pokud ne, měly by být příznaky zaznamenány jako AE (pokud již nejsou zachyceny v e-deníku o reaktogenitě).

Účastníci mohou využít elektronický deník nemoci COVID-19 prostřednictvím aplikace (viz část 8.14) nainstalované na zřízeném zařízení nebo na vlastním osobním zařízení účastníka, aby jej vyzvali k hlášení jakýchkoli příznaků. Upozorňujeme, že to nenahrazuje běžnou lékařskou péči účastníka. Účastníci by proto měli být povzbuzováni, aby vyhledali péči, pokud je to vhodné, u svého obvyklého poskytovatele.

• Diagnóza COVID-19;

• Horečka;

• nový nebo zvýšený kašel;

• Nová nebo zvýšená dušnost;

• zimnice;

• Nová nebo zvýšená bolest svalů;

• Nová ztráta chuti / vůně;

• Bolest krku;

• Průjem;

• Zvracení.

**8.13.1. Potenciální návštěva nemoci** COVID-19: (Optimálně do 3 dnů po nástupu potenciální nemoci COVID-19)

Tuto návštěvu lze provést jako návštěvu osobního nebo telehealthu; návštěva telehealth zahrnuje sdílení zdravotnických informací a služeb prostřednictvím telekomunikačních technologií (např. audio, video, software pro videokonference) na dálku, což umožňuje účastníkovi a vyšetřovateli komunikovat o aspektech klinické péče.

Vzhledem k tomu, že se nemoc účastníka COVID-19 může časem vyvíjet, může být zapotřebí několik kontaktů k získání následujících informací:

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3. Poznámka: Potenciální onemocnění COVID-19, která jsou v souladu s definicí klinického parametru, by neměla být zaznamenána jako nežádoucí účinky. Tyto údaje budou zachyceny jako údaje o hodnocení účinnosti pouze na příslušných stránkách CRF, protože se jedná o očekávané koncové body.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Pokud je návštěva prováděna osobně, proveďte výtěr z nosu (midturbinát) (odebraný personálem místa). Alternativně, pokud je provedeno telehealthem, instruujte účastníka, aby si sám nasbíral nosní (midturbinátový) výtěr a odeslal jej k posouzení do centrální laboratoře.

• Shromažďujte klinické a laboratorní informace související se standardem péče COVID-19. To zahrnuje mimo jiné:

• Příznaky a příznaky, včetně

• Klinické příznaky v klidu svědčící o závažném systémovém onemocnění (RR ≥ 30 dechů za minutu, HR ≥ 125 úderů za minutu, SpO2 ≤ 93% na vzduchu v místnosti na hladině moře nebo PaO2 / FiO2 <300 mm Hg)

• Důkaz o šoku (SBP <90 mm Hg, DBP <60 mm Hg, nebo vyžadující vazopresory)

• Významná akutní renální, jaterní nebo neurologická dysfunkce

• Respirační selhání (definované jako potřeba kyslíku s vysokým průtokem, neinvazivní ventilace, mechanické ventilace nebo ECMO)

• Klinická diagnóza

• Výsledky (výsledky) místní laboratoře SARS-CoV-2. Mějte na paměti, že pokud je z jakéhokoli důvodu běžnou praxí provést opakovaný lokální test SARS-CoV-2, měl by být také získán opakovaný výtěr z nosu (midturbinát) a odeslán k posouzení do centrální laboratoře.

• Plný počet krvinek

• Chemie krve, konkrétně kreatinin, močovina, testy jaterních funkcí a C-reaktivní protein

• Výsledky zobrazování (např. CT nebo MRI) dokumentující neurologickou dysfunkci

• počet a typ kontaktů ve zdravotnictví; doba hospitalizace a pobyt na JIP

• Smrt

• Naplánujte schůzku pro účastníka, který se má vrátit na potenciální rekonvalescentní návštěvu COVID-19, jakmile se uzdraví.

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

**8.13.2. Potenciální rekonvalescentní návštěva COVID-19:** (28 až 35 dní po potenciální návštěvě nemoci COVID-19)

• Zaznamenejte AE, jak je popsáno v části 8.3. Poznámka: Potenciální onemocnění COVID-19, která jsou v souladu s definicí klinického parametru, by neměla být zaznamenána jako nežádoucí účinky. Tyto údaje budou zachyceny jako údaje o hodnocení účinnosti pouze na příslušných stránkách CRF, protože se jedná o očekávané koncové body.

• Zaznamenejte podrobnosti o jakémkoli ze zakázaných léků specifikovaných v oddíle 6.5.1, které účastník obdržel, pokud to vyžaduje jeho klinická péče.

• Odeberte vzorek krve (přibližně 20 ml pro účastníky ve věku ≥ 16 let a přibližně 10 ml pro účastníky ve vrstvě ve věku 12 až 15 let) pro testování imunogenity.

• Shromažďovat / aktualizovat klinické a laboratorní informace související s COVID-19 (podrobně v části 8.13.1).

• Vyplňte zdrojové dokumenty.

• CRF vyplňuje vyšetřovatel nebo pověřený zástupce.

• Zaznamenejte všechny nežádoucí účinky, ke kterým dojde během 48 hodin po odběru krve, jak je popsáno v části 8.3.

**8.14. Komunikace a využívání technologií**

Ve studii této povahy, která vyžaduje hlášení chorobných událostí mimo plánované studijní návštěvy, je zásadní, aby komunikace mezi místem studie a účastníkem nebo jeho / její rodič (rodiče) / zákonný zástupce je podle potřeby udržován, aby zajistil, že události koncového bodu nebudou zmeškány. Tato studie bude využívat různé metody šité na míru jednotlivým účastníkům, aby bylo zajištěno udržování komunikace a bezpečný přenos studijních informací. Pomocí vhodné technologie, jako je aplikace ke studiu, bude vytvořena komunikační cesta mezi účastníkem nebo jeho rodiči / zákonným zástupcem a zaměstnanci studijního místa. Účastník nebo jeho rodič (rodiče) / zákonný zástupce, podle potřeby, může být schopen použít pro přístup k této technologii své vlastní zařízení nebo použít zařízení poskytnuté sponzorem. K dispozici budou také tradiční metody telefonní komunikace. Technologické řešení může usnadnit následující:

• Kontakt s vyšetřovatelem, včetně schopnosti účastníka nebo jeho rodičů / zákonného zástupce, podle potřeby hlásit, zda se u účastníka vyskytly příznaky, které by mohly představovat potenciální onemocnění COVID-19 (COVID-19). elektronický deník nemoci; viz část 8.13).

• Výstraha v případě, že je účastník hospitalizován.

• Navštivte připomenutí.

• Poděkování a povzbuzení od studijního týmu.

• Platforma pro zaznamenávání místních reakcí a systémových událostí (e-deník reaktogenity) - viz část 8.2.2.

Pokud účastník nebo jeho rodič (rodiče) / zákonný zástupce případně nevyplňuje aktivně e-deník o reaktogenitě nebo nemoci COVID-19, je vyšetřovatel nebo zástupce povinen kontaktovat účastníka nebo jeho rodiče ( s) / zákonný zástupce, podle potřeby zjistit proč a také získat podrobnosti o zmeškaných událostech.

**8.15. Výsledky SARS-CoV-2 NAAT z návštěv 1 a 2 a potenciálních** návštěv nemocí COVID-19

Nosní (midturbinátové) výtěry na SARS-CoV-2 NAAT jsou získány na:

• Návštěvy 1 a 2: Zjistit, zda bude účastník zahrnut do analýz účinnosti pacientů bez sérologických nebo virologických důkazů (do 7 nebo 14 dnů po podání druhé dávky, v závislosti na cíli) minulých SARS-CoV- 2 infekce.

• Potenciální návštěvy nemoci COVID-19: Zjistit, zda příznaky, které zažil účastník, splňují definici případu COVID-19.

Pozitivní výsledky z výtěrů z návštěvy 1 a návštěvy 2 a všechny výsledky z výtěrů z návštěvy nemoci vygenerované výzkumnou laboratoří budou poskytnuty místu, jakmile budou k dispozici, ale nebudou v reálném čase a nelze se na ně spolehnout při přímé klinické péči. Účastník by proto měl být veden k tomu, aby vyhledal další testování prostřednictvím svých poskytovatelů primární zdravotní péče v licencované klinické laboratoři, pokud vykazuje potenciální příznaky COVID-19 nebo jinak obdržel pozitivní výsledek a byl informován o tom, zda přijmout některá preventivní opatření až do potvrzujícího testování.

S účastníky, kteří mají pozitivní výsledek SARS-CoV-2 NAAT před návštěvou 2, by se mělo zacházet následovně:

• Pozitivní test SARS-CoV-2 bez příznaků, ať už při návštěvě 1 nebo kdykoli mezi návštěvou 1 a návštěvou 2: Pozitivní test u asymptomatického účastníka nesplňuje vylučovací kritérium 5; očkování 2 by proto mělo probíhat jako obvykle.

• Potvrzený COVID-19 (tj. Příznaky a pozitivní test SARS-CoV-2): To splňuje vylučovací kritérium 5; očkování 2 by proto nemělo být podáno, ale účastník by měl ve studii zůstat.

**9. STATISTICKÉ ÚVAHY**

Metodika pro souhrnné a statistické analýzy dat shromážděných v této studii je zde popsána a dále podrobně popsána v plánu statistické analýzy (SAP), který bude udržován zadavatelem. SAP může případně upravit, co je uvedeno v protokolu; jakékoli významné úpravy definic primárních koncových bodů nebo jejich analýz se však projeví také v dodatku k protokolu.

**9.1. Odhady a statistické hypotézy**

**9.1.1. Odhady**

Odhad odpovídající každému primárnímu, sekundárnímu a terciárnímu / průzkumnému cíli je popsán v tabulce v části 3.

Při hodnocení primárního bezpečnostního cíle nebudou chybějící údaje o e-deníku reaktogenity započítány. Chybějící data AE budou započítána podle bezpečnostních pravidel společnosti Pfizer. Z analýzy bezpečnosti nebudou započteny žádné další chybějící informace.

Odhady pro vyhodnocení cílů imunogenity vycházejí z hodnotitelných populací pro imunogenicitu (část 9.3). Tyto odhady odhadují účinek vakcíny v hypotetickém prostředí, kde účastníci dodržují harmonogramy studie a požadavky protokolu podle pokynů. Chybějící výsledky protilátek nebudou započítány. Výsledky imunogenicity, které jsou pod LLOQ, budou v analýze nastaveny na 0,5 × LLOQ; toto může být upraveno, jakmile budou k dispozici další údaje o vlastnostech testu.

Odhady pro vyhodnocení cílů účinnosti vycházejí z hodnotitelných populací účinnosti (část 9.3). Tyto odhady odhadují účinek vakcíny v hypotetickém prostředí, kde účastníci dodržují harmonogramy studie a požadavky protokolu podle pokynů. Kromě toho bude VE analyzována také dostupná populace populace. Chybějící laboratorní výsledky nebudou pro primární analýzu započítány, ale chybějící imputaci dat pro koncový bod účinnosti lze provést jako analýzu citlivosti.

**9.1.2. Statistické hypotézy**

**9.1.2.1. Statistické vyhodnocení hypotéz pro účinnost**

Fáze 2/3 studie má 2 primární cílové parametry účinnosti hodnotící VE, které jsou definovány jako VE = 100 × (1 - IRR). IRR se počítá jako poměr míry první potvrzené nemoci COVID-19 ve skupině s vakcínou k odpovídající míře nemoci ve skupině s placebem. Ve fázi 2/3 bude hodnocení VE založeno na zadní pravděpodobnosti VE1> 30% a VE2> 30%. VE1 představuje VE pro profylaktický BNT162b2 proti potvrzenému COVID-19 u účastníků bez důkazů o infekci před očkováním a VE2 představuje VE pro profylaktický BNT162b2 proti potvrzenému COVID-19 u všech účastníků po očkování.

U účastníků s více potvrzenými případy přispěje k výpočtu VE pro každou hypotézu pouze první případ. VE1 a VE2 se budou vyhodnocovat postupně, aby se kontrolovala celková chyba typu I na požadovanou úroveň 2,5%. VE se prokazuje, pokud existuje dostatečný důkaz (zadní pravděpodobnost), že buď VE1> 30%, nebo oba VE1 a VE2 jsou> 30%. Hodnocení pro primární analýzu bude založeno na zadní pravděpodobnosti pomocí Bayesovského modelu.

**9.1.2.2. Statistické vyhodnocení hypotézy pro imunogenicitu**

Jedním ze sekundárních cílů ve fázi 3 fáze studie je vyhodnotit neinferioritu imunitní odpovědi na profylaktické BNT162b2 u účastníků ve věku 12 až 15 let ve srovnání s odpovědí u účastníků ve věku 16 až 25 let ve věku 1 měsíc po 2. dávce Populace (Dávka 2) vyhodnotitelná imunogenicita bude použita pro následující testování hypotéz:

H0: ln (μ2) - ln (μ1) ≤ ln (0,67)

kde ln (0,67) odpovídá 1,5násobnému okraji pro neinferioritu, ln (μ2) a ln (μ1) jsou přirozeným logem geometrického průměru neutralizačních titrů SARS-CoV-2 od příjemců BNT162b2 ve věku 12 až 15 let a Věk 16 až 25 let, měřeno 1 měsíc po dávce 2. Pokud je dolní hranice 95% CI pro GMR (12-15 let až 16-25 let)> 0,67, cíl noninioritity je splněna.

**9.2. Stanovení velikosti vzorku**

Velikost studijního vzorku pro fázi 1 studie není založena na žádném statistickém testování hypotéz. Fáze 1 zahrnuje 15 účastníků (poměr randomizace 4: 1, takže 12 dostává aktivní vakcínu a 3 dostává placebo) na skupinu; Bylo studováno 13 vakcinačních skupin, což odpovídá celkem 195 účastníkům.

Pro Fázi 2/3, s předpokladem skutečné VE 60% po druhé dávce zkoumaného produktu, bude celkem přibližně 164 prvních potvrzených případů onemocnění COVID-19 poskytovat 90% sílu k závěru o skutečné VE> 30% s vysokou pravděpodobností umožňující včasné zastavení účinnosti na IA. Toho by bylo dosaženo u 17 600 hodnotitelných účastníků na skupinu nebo 21 999 příjemců vakcín randomizovaných v poměru 1: 1 s placebem, pro celkovou velikost vzorku 43 999, na základě předpokladu 1,3% ročního výskytu nemoci ve skupině s placebem, akruální 164 případů prvního primárního cílového parametru do 6 měsíců a 20% účastníků neevaluable nebo mají sérologické důkazy o předchozí infekci SARS-CoV-2, což je potenciálně činí imunními vůči další infekci. V závislosti na vývoji pandemie je možné, že míra útoku COVID-19 může být mnohem vyšší, v takovém případě by se očekávalo, že přírůstek bude rychlejší, což umožní vyhodnotit primární koncový bod studie mnohem dříve. Celkový počet účastníků zařazených do Fáze 2/3 se může lišit v závislosti na výskytu COVID-19 v době registrace, skutečné základní VE a potenciálním brzkém zastavení účinnosti nebo marnosti.

Ve fázi 3 se předpokládá, že přibližně 2 000 účastníků bude ve věku 12 až 15 let. Náhodný vzorek 250 účastníků bude vybrán pro každou ze 2 věkových skupin (12 až 15 let a 16 až 25 let) jako podmnožina imunogenicity pro hodnocení noninioritity. Se směrodatnou odchylkou a pozorovaným rozdílem GMT předpokládaným v energetické analýze níže, velikost vzorku 200 hodnotitelných účastníků (nebo 250 příjemců vakcín) na věkovou skupinu poskytne sílu 90,8% pro deklaraci neinferiority adolescentů na 16 až 25 let, pokud jde o neutralizující protilátku GMR, 1 měsíc po druhé dávce (viz tabulka 4).

**Tabulka 4. Analýza výkonu pro hodnocení noninferiorita**

Zkratka: GMR = poměr geometrického průměru.

A. Odkaz: 1 měsíc po dávce 2, BNT162b2 (30 μg), věková skupina 18 až 55 let (C4591001 Fáze 1, N = 12). Výpočet může být aktualizován, pokud budou k dispozici další informace pro lepší odhad směrodatné odchylky.

b. Na úrovni 0,05 alfa (oboustranně).

Co se týče bezpečnostních výsledků, tabulka 5 ukazuje pravděpodobnost pozorování alespoň 1 AE pro danou skutečnou míru událostí konkrétní AE, pro různé velikosti vzorků. Například pokud je skutečná míra AE 10% u 12 účastníků ve skupině s vakcínami, existuje 72% pravděpodobnost pozorování alespoň 1 AE.

**Tabulka 5. Pravděpodobnost pozorování nejméně 1** AE při předpokládaných skutečných rychlostech událostí s různými velikostmi vzorků

**9.3. Analytické sady**

**Pro účely analýzy jsou definovány následující populace:**

**9.4. Statistické analýzy**

SAP bude vyvinut a finalizován před uzamčením databáze pro některou z plánovaných analýz v části 9.5.1. Popíše populace účastníků, které mají být zahrnuty do analýz a postupů pro účtování chybějících, nevyužitých a falešných údajů. Tato část poskytuje souhrn plánovaných statistických analýz primárních, sekundárních a terciárních / průzkumných koncových bodů.

9.4.1. Imunogenicitní analýzy

Pro všechny účastníky budou odebrány vzorky imunogenity. Imunogenicitní analýzy budou založeny na výsledcích odpovídajících velikostí podmnožin vzorků podle účelu.

Statistická analýza výsledků imunogenicity bude primárně založena na vyhodnotitelných populacích imunogenicity definovaných v části 9.3. Sérologická data po postbaseline pozitivním výsledku testu SARS-CoV-2 nebudou zahrnuta do analýzy založené na hodnotitelných populacích imunogenicity.

Bude provedena další analýza založená na všech dostupných populacích, pokud existuje dostatečně velký rozdíl ve velikosti vzorku mezi všemi dostupnými populacemi imunogenicity a hodnotitelnou populací imunogenicity. Účastníci budou shrnuti podle očkovací skupiny, do které byli randomizováni.

**9.4.2. Analýzy účinnosti**

Hodnotitelná populace účinnosti bude populací primární analýzy pro všechny analýzy účinnosti. Budou provedeny další analýzy založené na dostupné populaci účinnosti.

**9.4.3. Bezpečnostní analýzy - tabulka**

**9.4.4. Další analýzy**

Mohou být zkoumány poměry (GMFR A k GMFR B) a (GMFR A k GMFR C), kde GMFR A je geometrický průměr poměru neutralizačního titru SARS-CoV-2 v postvakcinačním časovém bodě k odpovídajícímu titru v časovém bodě před očkováním je GFMR B geometrický průměr poměru hladiny IgG vázajícího S1 v časovém bodě po očkování k odpovídající hladině IgG v časovém bodě před očkováním a GMFR C je geometrický průměr poměru Hladina IgG vázajícího se na RBD v časovém bodě po očkování na odpovídající hladinu protilátek v časovém bodě před očkováním.

Údaje o bezpečnosti a výsledky imunogenicity u jedinců s potvrzeným stabilním onemocněním HIV budou shrnuty deskriptivně. Dále lze VE hodnotit, pokud je v této skupině účastníků dostatečný počet případů COVID-19.

Výsledky bezpečnosti a imunogenity u jedinců ve věku 16 až 55 let očkovaných intervencí ve studii vyrobených výrobou „procesu 1“ a každé šarže „procesu 2“ budou shrnuty popisně. Pro analýzu bude náhodně vybrán vzorek 250 účastníků z těch, kteří byli očkováni intervencí ve studii vyrobenou výrobou „procesu 1“.

**9.5. Průběžné analýzy**

Jelikož se jedná o otevřenou studii zadavatele během fáze 1, může zadavatel v průběhu studie provést zaslepené kontroly údajů za účelem posouzení bezpečnosti, usnadnění rozhodnutí o zvýšení dávky a / nebo podpory klinického vývoje.

Během fáze 2/3 bylo plánováno provedení 4 IA neoslepeným statistickým týmem po nahromadění nejméně 32, 62, 92 a 120 případů. Z provozních důvodů však první plánovaná IA nebyla provedena. V důsledku toho se nyní plánuje provést 3 posouzení dopadů po nahromadění nejméně 62, 92 a 120 případů. U těchto IA bude marnost a VE s ohledem na první primární koncový bod posouzeno takto:

• Bude vyhodnocen VE pro první primární cíl. Pokud bude splněn první primární cíl studie, bude deklarována ohromná účinnost. Kritéria úspěchu v průběžné analýze jsou založena na zadní pravděpodobnosti (tj. P [VE> 30% | data]) v aktuálním počtu případů. Ohromující účinnost bude deklarována, pokud je zadní pravděpodobnost vyšší než prahová hodnota úspěchu. Prahová hodnota úspěchu pro každou předběžnou analýzu bude kalibrována tak, aby byla chráněna celková chyba typu I na 2,5%. Další podrobnosti o prahu úspěchu nebo výpočtu hranice při každé průběžné analýze budou poskytnuty v systému SAP.

• Studie se zastaví kvůli nedostatečnému prospěchu (marnosti), pokud je předpokládaná pravděpodobnost úspěchu při závěrečné analýze nebo úspěšnosti studie <5%. Zadní prediktivní POS bude vypočítán pomocí beta-binomického modelu. Posouzení marnosti bude provedeno pro první primární koncový bod a hranice marnosti se může změnit, aby odrážela následná rozhodnutí sponzora týkající se programu.

• Hranice efektivity a marnosti budou použity nezávazně.

Bayesovské přístupy vyžadují specifikaci předchozí distribuce možných hodnot neznámého účinku vakcíny, což odpovídá nejistotě její hodnoty. Pro θ = (1-VE) / (2-VE) je navržena minimálně informativní beta verze beta (0,700102, 1). Prior je soustředěn na θ = 0,4118 (VE = 30%), což lze považovat za pesimistické. Prior umožňuje značnou nejistotu; 95% interval pro θ je (0,005; 0,964) a odpovídající 95% interval pro VE je (-26,2; 0,995).

Tabulka 6 ilustruje hranici účinnosti a marnosti, pokud se například IA provádějí po nahromadění 32, 62, 92 a 120 případů u účastníků bez důkazu infekce před očkováním. Všimněte si, že ačkoli první IA nebyla provedena, statistické kritérium pro prokázání úspěchu (zadní práh pravděpodobnosti) v prozatímní (> 0,995) a konečné (> 0,986) analýze zůstává nezměněno. Podobně se hranice marnosti nezmění.

**Tabulka 6. Průběžný plán analýzy a hranice účinnosti a marnosti**

Zkratky: IA = prozatímní analýza; N / A = nepoužije se; VE = účinnost vakcíny.

Poznámka: Rozdělení případů = vakcína: placebo.

A. Prozatímní tvrzení o účinnosti: P (VE> 30% | data)> 0,995; úspěch v konečné analýze: P (VE> 30% | data)> 0,986.

Další konstrukční provozní charakteristiky (hranice založená na počtu případů pozorovaných ve skupině s vakcínou; pravděpodobnosti účinnosti a marnosti předpokládané u různých VE s poměrem randomizace 1: 1) jsou uvedeny v tabulce 7 a tabulce 8 pro IA provedené v 32, 62, 92 a 120 případů a konečná analýza u 164 případů. Ačkoli IA ve 32 případech nebylo provedeno, celková chyba typu I (celková pravděpodobnost úspěchu při skutečné VE = 30%) bude stále přísně kontrolována na 0,025 s původně navrženými hranicemi úspěchu / marnosti.

**Tabulka 7. Statistické návrhové provozní charakteristiky: Pravděpodobnost úspěchu nebo neúspěchu pro průběžné analýzy**

**Tabulka 8. Statistické návrhové provozní charakteristiky: Pravděpodobnost úspěchu pro závěrečnou analýzu a celkově**

Pokud ani po všech IA nebude deklarován úspěch ani zbytečnost, bude provedena konečná analýza a bude splněn první primární cíl, pokud bude ve skupině očkovaných pozorováno 53 nebo méně případů z celkem 164 prvních potvrzených případů ze 7 dnů po obdržení druhé dávky zkoušeného přípravku.

Na IA bude analyzován pouze první primární koncový bod. Pokud bude splněn první primární cíl, bude při konečné analýze vyhodnocen druhý primární cíl. Poté, co jsou splněny primární cíle, prvních 6 sekundárních koncových bodů VE (potvrzený COVID-19 vyskytující se od 14 dnů po druhé dávce u účastníků bez důkazu infekce a u všech účastníků, potvrzený závažný COVID-19 vyskytující se od 7 dnů a od 14 dnů po druhé dávce u účastníků bez důkazu infekce a u všech účastníků) budou hodnoceny postupně v uvedeném pořadí, stejnou metodou, která byla použita pro hodnocení primárních koncových bodů VE. Prahové hodnoty úspěchu pro sekundární koncové body VE budou vhodně zvoleny pro řízení celkové chyby typu I na 2,5%. Další podrobnosti budou uvedeny v SAP. Zbývající sekundární koncové body VE budou deskriptivně hodnoceny pro výpočet pozorované VE s 95% CI.

**9.5.1. Načasování analýzy**

Statistické analýzy budou provedeny, až budou k dispozici následující údaje:

• Kompletní analýza bezpečnosti a imunogenity přibližně 1 měsíc po 2. dávce pro 1. fázi.

• Údaje o bezpečnosti do 7 dnů po 2. dávce a údaje o imunogenicitě do 1 měsíce po 2. dávce od prvních 360 účastníků (180 na aktivní vakcínu a 180 na placebo, stratifikováno rovnoměrně mezi 18 až 55 lety a> 55 až 85 let) ve fázi 2/3.

• Údaje o bezpečnosti do 1 měsíce po 2. dávce od nejméně 6 000 účastníků (3000 k aktivní vakcíně a 3000 k placebu) ve fázi 2/3. Mohou být provedeny další analýzy bezpečnostních údajů (s delšími následnými kontrolami a / nebo dalšími účastníky), pokud to vyžadují regulační účely.

• IA pro účinnost po nabytí nejméně 62, 92 a 120 případů a marnost po nabytí nejméně 62 a 92 případů.

• Údaje o bezpečnosti do 1 měsíce po 2. dávce a srovnání neinferiority titrů neutralizujících titry SARS-CoV-2 u účastníků ve věku 12 až 15 let ve srovnání s těmi u účastníků ve věku 16 až 25 let, 1 měsíc po dávce 2.

• Popisná analýza imunogenicity a bezpečnosti materiálu „Proces 1“ a „Proces 2“ 1 měsíc po 2. dávce.

• Kompletní analýza bezpečnosti a imunogenity přibližně 6 měsíců po 2. dávce pro všechny účastníky ve fázi 2/3.

• Kompletní analýza účinnosti a perzistence imunogenicity poté, co budou k dispozici úplné údaje nebo na konci studie.

Všechny analýzy prováděné na datech fáze 2/3, zatímco studie probíhá, budou provedeny nezaslepeným statistickým týmem.

9.6. Výbor pro sledování údajů nebo jiný nezávislý výbor pro dohled

Tato studie bude využívat IRC, DMC a skupinu interních kontrolorů případů. IRC je nezávislá na studijním týmu a zahrnuje pouze interní členy. DMC je nezávislé na studijním týmu a zahrnuje pouze externí členy. Chartery IRC a DMC podrobněji popisují úlohu IRC a DMC.

Odpovědnosti IRC jsou pouze ve fázi 1 a budou zahrnovat:

• Přezkoumání bezpečnostních údajů, aby bylo možné zvyšovat dávku u kohorty ve věku 18 až 55 let

• Kontrola bezpečnostních údajů v případě dodržení pravidla zastavení

• Přezkoumání údajů o bezpečnosti a / nebo imunogenitě pro:

• Povolit pokračování skupin účastníků ve věku 65 až 85 let

• Vyberte kandidáta na vakcínu / úroveň (úrovně) dávky a pokračujte do fáze 2/3. Údaje podporující výběr, včetně výsledků jak pro hladiny vazebných protilátek, tak pro neutralizační titry, a poměr mezi nimi, budou také předloženy FDA k posouzení

• Přezkoumání veškerých dostupných údajů o bezpečnosti a / nebo imunogenicitě získaných v průběhu této studie nebo studie BioNTech provedené v Německu s cílem určit:

• Zda nelze spustit libovolnou skupinu

• Zda lze některé skupiny ukončit dříve

• Ať mohou být přidány jakékoli skupiny s úrovněmi dávek pod nejnižší uvedenou dávkou nebo mezi nejnižší a nejvyšší uvedenou dávkou

• Současný přehled všech onemocnění COVID-19 potvrzených NAAT ve fázi 1

DMC bude odpovědné za průběžné sledování bezpečnosti účastníků studie podle charty. To může zahrnovat mimo jiné:

• Současná kontrola souvisejících AE až 1 měsíc po dokončení očkovacího schématu

• Současný přehled všech SAE do 6 měsíců po dokončení očkovacího schématu

• Současný přehled všech onemocnění COVID-19 potvrzených NAAT ve fázi 1

• V době plánovaných IA a ad hoc, pokud o to požádá nezaslepený tým, přezkoumání případů COVID-19 z hlediska nepříznivé nerovnováhy případů COVID-19 a / nebo závažné COVID-19 mezi skupinami s vakcínou a placebem

Doporučení DMC ke změně průběhu studie budou předána příslušnému personálu Pfizer ke konečnému rozhodnutí. Pfizer předá taková rozhodnutí, která mohou zahrnovat souhrny souhrnných analýz údajů o bezpečnosti, případně regulačním orgánům.

Tři zaslepení kontroloři případů (lékařsky kvalifikovaní zaměstnanci společnosti Pfizer) zkontrolují všechny potenciální případy onemocnění COVID-19. Pokud lze případ potvrzený NAAT ve fázi 2/3 považovat za závažný nebo ne pouze na základě „významné akutní renální, jaterní nebo neurologické dysfunkce“, zaslepená data budou přezkoumána posuzovateli případů, aby se posoudilo, zda kritérium je splněno; převažuje většinový názor.

**10. PODPORA DOKUMENTACE A OPERATIVNÍ ÚVAHY**

**10.1. Dodatek 1: Regulační, etické a studijní aspekty dohledu**

**10.1.1. Regulační a etické aspekty**

Tato studie bude provedena v souladu s protokolem a následujícími dokumenty:

• Konsenzuální etické zásady odvozené z mezinárodních pokynů, včetně Helsinské deklarace a Mezinárodních etických pokynů CIOMS;

• Příslušné pokyny ICH GCP;

• Platné zákony a předpisy, včetně příslušných zákonů o ochraně osobních údajů.

Protokol, dodatky protokolu, ICD, SRSD (y) a další příslušné dokumenty (např. Reklamy) musí být zkontrolovány a schváleny sponzorem a předloženy IRB / EC vyšetřovatelem a zkontrolovány a schváleny IRB / EC před studie je zahájena.

Jakékoli změny protokolu budou vyžadovat schválení IRB / EC před provedením změn provedených v návrhu studie, s výjimkou změn nezbytných k vyloučení bezprostředního rizika pro účastníky studie.

Vyšetřovatel bude odpovědný za následující:

• Poskytování písemných shrnutí stavu studie IRB / EC každoročně nebo častěji v souladu s požadavky, zásadami a postupy stanovenými IRB / EC;

• Oznámení IRB / EC o SAE nebo jiných významných bezpečnostních nálezech, jak to vyžadují postupy IRB / EC;

• Zajištění dohledu nad prováděním studie na pracovišti a dodržování požadavků 21 CFR, pokynů ICH, IRB / EC, evropského nařízení 536/2014 pro klinické studie (pokud existuje) a všech dalších příslušných místních předpisů.

**10.1.1.1. Hlášení bezpečnostních problémů** a závažných porušení protokolu nebo ICH GCP

V případě jakéhokoli zákazu nebo omezení uloženého (tj. Klinickým pozastavením) příslušným regulačním orgánem v jakékoli oblasti světa nebo pokud si je zkoušející vědom jakékoli nové informace, která by mohla ovlivnit hodnocení přínosů a rizik studie zásah, společnost Pfizer by měla být okamžitě informována.

Kromě toho bude vyšetřovatel okamžitě informovat společnost Pfizer o jakýchkoli naléhavých bezpečnostních opatřeních přijatých vyšetřovatelem k ochraně účastníků studie před jakýmkoli bezprostředním rizikem a o jakýchkoli závažných porušeních tohoto protokolu nebo ICH GCP, o kterých se dozví.

**10.1.2. Proces informovaného souhlasu**

Zkoušející nebo jeho zástupce vysvětlí účastníkovi nebo jeho rodičům / zákonným zástupcům povahu studie a odpoví na všechny otázky týkající se studie. Účastníkovi nebo jeho rodičům / zákonným zástupcům by měl být poskytnut dostatek času a příležitostí klást otázky a rozhodovat, zda se soudu zúčastnit či nikoli.

Účastníci musí být informováni, že jejich účast je dobrovolná. Účastníci nebo jejich rodiče / zákonní zástupci budou povinni podepsat prohlášení o informovaném souhlasu, které splňuje požadavky 21 CFR 50, místních předpisů, pokynů ICH, případně požadavků HIPAA a IRB / EC nebo studijního centra.

Zkoušející musí zajistit, aby každý účastník studie nebo jeho rodič (rodiče) / zákonný zástupce byli plně informováni o povaze a cílech studie, sdílení údajů souvisejících se studií a možných rizicích spojených s účastí, včetně rizik spojené se zpracováním osobních údajů účastníka.

Účastník musí být informován, že jeho osobní údaje související se studiem použije zadavatel v souladu s místními zákony o ochraně údajů. Účastníkovi musí být rovněž vysvětlena úroveň zveřejnění.

Účastník musí být informován o tom, že jeho lékařské záznamy mohou být prohlíženy auditory zajištění klinické kvality nebo jiným oprávněným personálem jmenovaným sponzorem, příslušnými členy IRB / EC a inspektory z regulačních orgánů.

Zkoušející dále musí zajistit, aby každý účastník studie nebo jeho rodič (rodiče) / zákonný zástupce byl plně informován o svém právu na přístup a opravu svých osobních údajů a na odvolání souhlasu se zpracováním svých osobních údajů .

Lékařský záznam musí obsahovat prohlášení, že písemný informovaný souhlas byl získán před zařazením účastníka do studie a datum, kdy byl písemný souhlas získán. Oprávněná osoba, která získá informovaný souhlas, musí také ICD podepsat.

Účastníci musí být během své účasti ve studii znovu zasláni nejnovější verzi ICD.

Účastníkovi nebo jeho rodiči / zákonným zástupcům musí být poskytnuta kopie ICD. Účastníci, kteří jsou znovu prověřeni, jsou povinni podepsat nový ICD.

Pokud to není zakázáno místními požadavky nebo rozhodnutím IRB / EC, bude ICD obsahovat samostatnou část, která se bude zabývat použitím vzorků pro volitelný další výzkum. Volitelný doplňkový výzkum nevyžaduje odběr dalších vzorků. Zkoušející nebo pověřený zástupce vysvětlí každému účastníkovi cíle dalšího výzkumu. Účastníkům bude sděleno, že se mohou své účasti odmítnout a mohou svůj souhlas kdykoli a z jakéhokoli důvodu během doby skladování odvolat.

**10.1.3. Ochrana dat**

Všechny strany budou dodržovat všechny příslušné zákony, včetně zákonů týkajících se implementace organizačních a technických opatření k zajištění ochrany údajů účastníků.

Osobní údaje účastníků budou uloženy na místě studie v šifrované elektronické nebo papírové podobě a budou chráněny heslem nebo zabezpečeny v uzamčené místnosti, aby byl zajištěn přístup pouze oprávněným pracovníkům studie. Místo studie zavede vhodná technická a organizační opatření, aby zajistilo, že v případě katastrofy bude možné osobní údaje obnovit. V případě možného porušení ochrany osobních údajů bude stránka studie odpovědná za zjištění, zda k porušení ochrany osobních údajů skutečně došlo, a pokud ano, bude poskytovat oznámení o porušení, jak to vyžaduje zákon.

V zájmu ochrany práv a svobod účastníků v souvislosti se zpracováním osobních údajů bude účastníkům přidělen jediný číselný kód specifický pro účastníka. Všechny záznamy účastníků nebo soubory dat, které jsou přeneseny sponzorovi, budou obsahovat číselný kód; jména účastníků nebudou přenesena. Všechny ostatní identifikovatelné údaje přenesené sponzorovi budou identifikovány pomocí tohoto jediného kódu specifického pro účastníka. Stránka studie bude udržovat důvěrný seznam účastníků, kteří se studie zúčastnili, a propojí číselný kód každého účastníka s jeho skutečnou identitou a identifikací lékařského záznamu. V případě přenosu dat bude sponzor chránit důvěrnost osobních údajů účastníků v souladu s dohodou o klinické studii a platnými zákony o ochraně osobních údajů.

**10.1.4. Šíření údajů z klinických studií**

Společnost Pfizer plní svůj závazek zveřejňovat výsledky klinických studií zveřejněním výsledků studií na www.clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov), EudraCT a / nebo www.pfizer.com a dalších veřejných registrech v souladu s příslušnými místními zákony /předpisy. Společnost Pfizer navíc podle svých SOP hlásí výsledky studie mimo požadavky místních zákonů a předpisů.

Ve všech případech uvádí výsledky studie společnost Pfizer objektivním, přesným, vyváženým a úplným způsobem a uvádí se bez ohledu na výsledek studie nebo zemi, ve které byla studie provedena.

www.clinicaltrials.gov

Společnost Pfizer zveřejňuje výsledky klinických studií na www.clinicaltrials.gov pro intervenční studie sponzorované společností Pfizer (prováděné u pacientů), které hodnotí bezpečnost a / nebo účinnost přípravku bez ohledu na geografické umístění, ve kterém je studie prováděna. Tyto výsledky se odesílají k odeslání v souladu s formátem a časovými harmonogramy stanovenými právními předpisy USA.

EudraCT

Společnost Pfizer zveřejňuje výsledky klinických studií na EudraCT pro intervenční studie sponzorované společností Pfizer v souladu s formátem a časovými harmonogramy stanovenými požadavky EU.

**www.pfizer.com**

Společnost Pfizer zveřejňuje přehledy zveřejněných informací (přehledy CSR, ve kterých byla odstraněna veškerá data, která by mohla být použita k identifikaci jednotlivých účastníků) na www.pfizer.com pro intervenční studie sponzorované společností Pfizer a současně jsou odpovídající výsledky studií zveřejněny na www.clinicaltrials .gov.

Dokumenty v balíčcích / podáních rozhodnutí o registraci

Společnost Pfizer je v souladu s politikou Evropské unie 0070, což je proaktivní zveřejňování klinických údajů na webových stránkách EMA. Klinická data v rámci Fáze 1 této zásady zahrnují klinické přehledy, klinické souhrny, zprávy CSR a přílohy obsahující protokol a dodatky protokolu, vzorky CRF a statistické metody. Klinická data v rámci Fáze 2 těchto zásad zahrnují zveřejňování údajů jednotlivých účastníků. Zásada 0070 se vztahuje na nové žádosti o registraci předložené centralizovaným postupem od 1. ledna 2015 a na žádosti o prodloužení linky a na nové indikace podané centralizovaným postupem od 1. července 2015.

Sdílení údajů

Pfizer poskytuje vědcům bezpečný přístup k údajům na úrovni pacientů nebo úplným CSR pro účely „vědeckého výzkumu v dobré víře“, který přispívá k vědeckému pochopení nemoci, cíle nebo třídy sloučenin. Společnost Pfizer zpřístupní údaje z těchto studií 24 měsíců po dokončení studie. Údaje na úrovni pacientů budou anonymizovány v souladu s příslušnými zákony a předpisy o ochraně osobních údajů. V CSR budou upraveny informace umožňující identifikaci osob.

Žádosti o údaje berou v úvahu kvalifikovaní výzkumní pracovníci s příslušnými kompetencemi k provádění navrhovaných analýz. Výzkumné týmy musí zahrnovat biostatistu. Data nebudou poskytována žadatelům se závažným střetem zájmů, včetně jednotlivců požadujících přístup pro komerční / konkurenční nebo právní účely.

**10.1.5. Zajištění kvality dat**

Všechna data účastníků týkající se studie budou zaznamenána na tištěném nebo elektronickém CRF, pokud nebudou předána zadavateli nebo zástupci elektronicky (např. Laboratorní data). Vyšetřovatel je odpovědný za ověření správnosti a správnosti zadaných údajů fyzickým nebo elektronickým podpisem CRF.

Vyšetřovatel musí vést přesnou dokumentaci (zdrojová data), která podporuje informace zadané do CRF.

Vyšetřovatel musí zajistit, aby CRF byly bezpečně uloženy na studijním místě v šifrované elektronické nebo papírové podobě a aby byly chráněny heslem nebo zabezpečeny v uzamčené místnosti, aby se zabránilo přístupu neoprávněných třetích stran.

Vyšetřovatel musí povolit monitorování, audity, kontroly IRB / EC a inspekce regulačních agentur a poskytnout přímý přístup ke zdrojovým datovým dokumentům. K tomuto ověření může dojít také po dokončení studie. Je důležité, aby zkoušející a jejich relevantní pracovníci jsou k dispozici během monitorovacích návštěv a možných auditů nebo inspekcí a procesu je věnován dostatečný čas.

Podrobnosti monitorování popisující strategii (např. Iniciativy založené na riziku v operacích a kvalitě, jako jsou strategie řízení a zmírňování rizik a analytické monitorování založené na riziku), metody, odpovědnosti a požadavky, včetně řešení problémů s nesouladem a technik monitorování (centrální, dálkové nebo monitorování na místě), jsou uvedeny v plánu monitorování.

Zadavatel nebo osoba odpovědná za označení je odpovědná za správu údajů této studie, včetně kontroly kvality údajů.

Monitory studie provedou průběžné ověřování zdrojových dat, aby potvrdily, že údaje zadané do CRF oprávněnými pracovníky stránek jsou přesné, úplné a ověřitelné ze zdrojových dokumentů; že je chráněna bezpečnost a práva účastníků; a že studie je prováděna v souladu s aktuálně schváleným protokolem a dalšími dohodami o studii, ICH GCP a všemi příslušnými regulačními požadavky.

Záznamy a dokumenty, včetně podepsaných ICD, týkající se provádění této studie, musí být uchovány badatelem po dobu 15 let po dokončení studie, pokud místní předpisy nebo institucionální zásady nevyžadují delší dobu uchovávání. Během doby uchovávání nesmí být zničeny žádné záznamy bez písemného souhlasu sponzora. Bez písemného oznámení sponzorovi nelze převádět žádné záznamy na jiné místo nebo stranu. Vyšetřovatel musí zajistit, aby záznamy byly nadále bezpečně uchovávány, dokud jsou uchovávány.

Pokud mají být údaje účastníků vymazány, vyšetřovatel zajistí, aby všechny kopie těchto údajů byly okamžitě a neodvolatelně odstraněny ze všech systémů.

Zkoušející upozorní zadavatele nebo jeho zástupce okamžitě na jakékoli oznámení o regulační inspekci týkající se studie. Vyšetřovatel dále bude spolupracovat se zadavatelem nebo jeho agenty na přípravě místa vyšetřovatele na inspekci a umožní sponzorovi nebo jeho agentovi, pokud je to možné, být při inspekci přítomen. Místo zkoušejícího a vyšetřovatel neprodleně vyřeší veškeré nesrovnalosti, které budou zjištěny mezi údaji ze studie a lékařskými záznamy účastníka. Vyšetřovatel neprodleně poskytne kopie inspekčních zjištění zadavateli nebo jeho zástupci. Před předložením odpovědi regulačním orgánům poskytne vyšetřovatel zadavateli nebo jeho zástupcům příležitost přezkoumat a komentovat odpovědi na všechna taková zjištění.

10.1.6. Zdrojové dokumenty

Zdrojové dokumenty poskytují důkazy o existenci účastníka a dokazují integritu shromážděných údajů. Zdrojové dokumenty se ukládají na webu vyšetřovatele.

Údaje vykazované na CRF nebo zadané do eCRF, které pocházejí ze zdrojových dokumentů, musí být v souladu se zdrojovými dokumenty nebo musí být vysvětleny nesrovnalosti.

V závislosti na studii bude možná nutné, aby si vyšetřovatel vyžádal předchozí lékařské záznamy nebo předal záznamy. Rovněž musí být k dispozici aktuální lékařské záznamy.

Definici toho, co tvoří zdrojová data, lze najít v plánu monitorování studie.

Popis použití počítačového systému je dokumentován v plánu správy dat.

**10.1.7. Studie a zahájení a uzavření stránek**

Datum zahájení studie je datum, kdy bude klinická studie otevřena pro nábor účastníků.

Prvním aktem náboru je datum první návštěvy prvního účastníka a bude datem zahájení studie.

Navrhovatel zadavatele si vyhrazuje právo kdykoli z jakéhokoli důvodu uzavřít místo studie nebo z jakéhokoli důvodu studii ukončit, a to na základě výhradního uvážení zadavatele. Po dokončení studie budou studijní místa uzavřena. Místo studie se považuje za uzavřené, pokud byly shromážděny všechny požadované dokumenty a studijní potřeby a byla provedena návštěva místa ukončení studie.

Zkoušející může zahájit uzavření místa studie kdykoli po oznámení zadavateli nebo zástupci, pokud o to požádá odpovědná IRB / EC, nebo pokud je takové ukončení nutné pro ochranu zdraví účastníků studie.

Důvody pro předčasné uzavření studijního místa zadavatelem mohou mimo jiné zahrnovat:

• Nedodržení protokolu, požadavků IRB / EC nebo místních zdravotnických úřadů, postupů zadavatele nebo pokynů GCP vyšetřovatelem;

• Nedostatečný nábor účastníků vyšetřovatelem;

• Ukončení dalšího vývoje intervenčních studií.

Pokud je studie předčasně ukončena nebo pozastavena, zadavatel neprodleně informuje vyšetřovatele, EC / IRB, regulační orgány a všechny CRO použité ve studii o důvodu ukončení nebo pozastavení, jak stanoví příslušné regulační orgány požadavky. Vyšetřovatel neprodleně informuje účastníka a měl by zajistit vhodnou účastnickou terapii a / nebo následná opatření.

Ukončení studie je rovněž stanoveno v dohodě o klinické studii. Pokud dojde ke konfliktu mezi smlouvou a tímto protokolem, bude smlouva rozhodovat o právech na ukončení smlouvy.

**10.1.8. Kvalifikovaný lékařský personál sponzora**

Kontaktní informace pro patřičně kvalifikovaný zdravotnický personál zadavatele pro studii jsou zdokumentovány v seznamu kontaktů studie, který se nachází v podpůrné dokumentaci ke studii.

Aby se usnadnil přístup k příslušně kvalifikovanému zdravotnickému personálu ohledně lékařských otázek nebo problémů souvisejících se studiem, jsou účastníkům v době informovaného souhlasu poskytnuty kontaktní karty. Kontaktní karta obsahuje minimálně identifikátory protokolu a studijní intervence, čísla účastníků, kontaktní informace pro pracoviště zkoušejícího a kontaktní údaje kontaktního centra pro případ, že by nebylo možné kontaktovat pracovníky pracoviště zkoušejícího, aby poskytli rady ohledně lékařských otázek nebo problém pocházející od jiného zdravotnického pracovníka, který se nepodílí na účasti účastníka ve studii. Kontaktní číslo mohou také použít vyšetřující pracovníci, pokud hledají radu ohledně lékařských otázek nebo problémů; mělo by se však používat pouze v případě, že zavedené komunikační cesty mezi místem zkoušejícího a studijním týmem nejsou k dispozici. Je proto zamýšleno rozšířit, ale nikoli nahradit, zavedené komunikační cesty mezi místem zkoušejícího a studijním týmem o radu ohledně lékařských otázek nebo problémů, které mohou během studie nastat. Kontaktní číslo není určeno k přímému použití účastníkem a pokud účastník na toto číslo zavolá, bude přesměrován zpět na stránky vyšetřovatele.

**10.2. Dodatek 2: Klinické laboratorní testy**

Následující bezpečnostní laboratorní testy budou prováděny v časech definovaných v části SoA tohoto protokolu. Na těchto vzorcích mohou být uvedeny další laboratorní výsledky jako výsledek analytické metody nebo typu analyzátoru používaného klinickou laboratoří nebo odvozené z vypočítaných hodnot. Tyto další testy by nevyžadovaly další odběr krve. Neplánovaná klinická laboratorní měření lze získat kdykoli během studie, aby se posoudily jakékoli vnímané bezpečnostní problémy

Vyšetřovatelé musí zdokumentovat svůj přezkum každé zprávy o bezpečnosti laboratoře.

Klinicky významné abnormální laboratorní nálezy by měly být zaznamenány do AE CRF v souladu s následující klasifikační stupnicí (tabulka 9).

**Tabulka 9. Stupnice klasifikace laboratorních abnormalit**

**Tabulka 9. Stupnice klasifikace laboratorních abnormali**t

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; BUN = dusík močoviny v krvi; ULN = horní hranice normálu; WBC = bílé krvinky.

10.3. Dodatek 3: Nepříznivé události: Definice a postupy pro zaznamenávání, hodnocení, sledování a podávání zpráv

**10.3.1. Definice AE**

**10.3.2. Definice SAE**

Pokud událost není AE podle výše uvedené definice, pak to nemůže být SAE, i když jsou splněny vážné podmínky (např. Hospitalizace pro příznaky / příznaky sledované nemoci, smrt v důsledku progrese nemoci).

**10.3.3. Záznam / hlášení a sledování AE a / nebo SAE**

**10.3.4. Hlášení SAE**

**10.4. Dodatek 4: Antikoncepční pokyny**

**10.4.1. Kritéria pro zařazení žen do reprodukčního systému**

Účastníci mužského pohlaví jsou způsobilí k účasti, pokud souhlasí s následujícími požadavky během období intervence a alespoň po dobu 28 dnů po poslední dávce intervence ve studii, což odpovídá době potřebné k vyloučení rizika pro reprodukční bezpečnost studie (intervencí):

• Upustit od darování spermií.

PLUS buď:

• Zdržujte se heterosexuálního styku se ženou ve fertilním věku, která je jejich preferovaným a obvyklým životním stylem (dlouhodobě a trvale abstinuje) a souhlaste, že budete abstinovat.

NEBO

• Musí souhlasit s používáním mužského kondomu při jakékoli činnosti, která umožňuje průchod ejakulátu jiné osobě.

• Kromě používání mužských kondomů lze u partnerů WOCBP mužských účastníků uvažovat o vysoce účinné metodě antikoncepce (viz seznam vysoce účinných metod níže v části 10.4.4).

**10.4.2. Kritéria pro zařazení žen do reprodukčního systému**

Účastnice je způsobilá k účasti, pokud není těhotná nebo kojí, a platí alespoň 1 z následujících podmínek:

• Není WOCBP (viz definice níže v části 10.4.3).

NEBO

• Je WOCBP a používá přijatelnou antikoncepční metodu, jak je popsáno níže, během intervenčního období (minimálně 28 dní po poslední dávce intervenční studie). Zkoušející by měl vyhodnotit účinnost antikoncepční metody ve vztahu k první dávce studie.

Vyšetřovatel je odpovědný za přezkoumání anamnézy, menstruační historie a nedávné sexuální aktivity, aby se snížilo riziko začlenění ženy s časně nezjištěným těhotenstvím.

**10.4.3. Žena plodného potenciálu**

Žena je považována za plodnou po menarché až do postmenopauzy, pokud není trvale sterilní (viz níže).

Pokud je plodnost nejasná (např. Amenorea u dospívajících nebo sportovců) a nelze potvrdit menstruační cyklus před první dávkou studie, je třeba zvážit další hodnocení.

Ženy v následujících kategoriích nejsou považovány za WOCBP:

1. Premenarchální.

2. Premenopauzální žena s jedním z následujících příznaků:

• Dokumentovaná hysterektomie;

• zdokumentovaná bilaterální salpingektomie;

• Dokumentovaná bilaterální ooforektomie.

U jedinců s trvalou neplodností z důvodu jiné alternativní lékařské příčiny než výše uvedené (např. Mullerianova ageneze, androgenní necitlivost) by měl být při vstupu do studie použit diskrétní uvážení zkoušejícího.

Poznámka: Dokumentace pro kteroukoli z výše uvedených kategorií může pocházet z kontroly lékařských záznamů účastníka, lékařského vyšetření nebo rozhovoru s anamnézou ze strany personálu. Metoda dokumentace by měla být zaznamenána v lékařském záznamu účastníka studie.

3. Postmenopauzální žena:

• Postmenopauzální stav je definován jako žádná menstruace po dobu 12 měsíců bez alternativní lékařské příčiny. Kromě toho a

• k potvrzení postmenopauzálního stavu u žen mladších 60 let, které neužívají hormonální antikoncepci nebo HRT, musí být použita vysoká hladina FSH v postmenopauzálním rozmezí.

• Ženy, které užívají HRT a jejichž menopauzální stav je na pochybách, budou muset použít jednu z vysoce účinných metod estrogenové hormonální antikoncepce, pokud chtějí během léčby pokračovat v HRT. V opačném případě musí před zařazením do studie přerušit HRT, aby bylo možné potvrdit postmenopauzální stav.

**10.4.4. Antikoncepční metody**

Užívání antikoncepce u mužů nebo žen by mělo být v souladu s místní dostupností / předpisy týkajícími se používání antikoncepčních metod pro účastníky klinických studií.

1. Implantovatelná hormonální antikoncepce obsahující pouze progestogen spojená s inhibicí ovulace.

2. Intrauterinní zařízení.

3. Intrauterinní systém uvolňující hormony.

4. Bilaterální tubální okluze.

5. Vasektomovaný partner:

• Vasektomovaný partner je vysoce účinná antikoncepční metoda za předpokladu, že partner je jediným sexuálním partnerem ženy ve fertilním věku a byla potvrzena nepřítomnost spermií. Pokud ne, měla by být použita další vysoce účinná metoda antikoncepce. Cyklus spermatogeneze je přibližně 90 dní.

6. Kombinovaná hormonální antikoncepce (obsahující estrogen a progestogen) spojená s inhibicí ovulace:

• orální;

• Intravaginální;

• transdermální;

• Injekční.

7. Hormonální antikoncepce obsahující pouze gestagen spojená s inhibicí ovulace:

• orální;

• Injekční.

8. Sexuální abstinence:

• Sexuální abstinence je považována za vysoce účinnou metodu, pouze pokud je definována jako zdržení se heterosexuálního styku po celou dobu rizika spojeného se studijní intervencí. Spolehlivost sexuální abstinence je třeba hodnotit ve vztahu k době trvání studie a preferovanému a obvyklému životnímu stylu účastníka.

**9. Perorální hormonální antikoncepce** obsahující pouze gestagen, kde inhibice ovulace není primárním mechanismem účinku.

10. Mužský nebo ženský kondom se spermicidem nebo bez něj.

11. Cervikální čepice, bránice nebo houba se spermicidem.

12. Kombinace mužského kondomu s cervikálním uzávěrem, bránicí nebo houbou se spermicidem (metody s dvojitou bariérou).

**10.5. Dodatek 5: Bezpečnost jater:** navrhovaná opatření a hodnocení následných opatření

Potenciální případy poškození jater vyvolaná drogami

Lidé vystavení drogám, kteří nevykazují žádné známky poškození jater (jak je určeno zvýšením transamináz), se nazývají „toleranti“, zatímco ti, kteří vykazují přechodné poškození jater, ale adaptují se, se nazývají „adaptéry“. U některých účastníků jsou zvýšení transamináz předzvěstí vážnějšího možného výsledku. Tito účastníci se nedokážou přizpůsobit, a proto jsou „náchylní“ k progresivnímu a vážnému poškození jater, běžně označovanému jako DILI. Účastníci, u kterých dojde ke zvýšení transamináz nad 3 × ULN, by měli být častěji sledováni, aby se zjistilo, zda jsou „adaptéry“ nebo „citliví“.

LFT nejsou vyžadovány jako rutinní postup monitorování bezpečnosti u všech účastníků této studie. Pokud by však zkoušející považoval za nutné posoudit LFT, protože u účastníka se projevují klinické příznaky / příznaky, měly by být tyto výsledky LFT zvládnuty a dodržovány, jak je popsáno níže.

Ve většině případů DILI předchází zvýšení AST a / nebo ALT zvýšení TBili (> 2 × ULN) o několik dní nebo týdnů. Ke zvýšení TBili obvykle dochází, když jsou hodnoty AST / ALT stále zvýšené nad 3 × ULN (tj. Hodnoty AST / ALT a TBili budou zvýšené ve stejném laboratorním vzorku). Ve vzácných případech, v době, kdy jsou detekována zvýšení TBili, se hodnoty AST / ALT mohly snížit. Tato událost je stále považována za potenciální DILI. Proto jsou abnormální zvýšení AST nebo ALT kromě TBili, které splňují níže uvedená kritéria, považovány za potenciální případy DILI (hodnoceno podle kritérií Hyova zákona) a měly by být vždy považovány za důležité lékařské události, ještě předtím, než budou mít všechny ostatní možné příčiny poškození jater byly vyloučeny.

Prahová hodnota laboratorních abnormalit pro potenciální případ DILI závisí na individuálních výchozích hodnotách účastníka a základních podmínkách. Účastníci, kteří mají následující laboratorní abnormality, by měli být dále hodnoceni jako potenciální případy DILI (Hy's law), aby mohli definitivně určit etiologii abnormálních laboratorních hodnot:

• Účastníci s výchozími hodnotami AST / ALT a TBili v normálním rozmezí, kteří následně vykazují hodnoty AST NEBO ALT> 3 × ULN A hodnotu TBili> 2 × ULN bez známek hemolýzy a hodnoty alkalické fosfatázy <2 × ULN nebo ne k dispozici.

• U účastníků s výchozími hodnotami AST NEBO ALT NEBO TBili nad ULN se podle výše uvedené definice podle potřeby používají následující prahové hodnoty, v závislosti na tom, které hodnoty jsou nad ULN na počátku:

• Předběžné stanovení výchozích hodnot AST nebo ALT nad normální rozmezí: hodnoty AST nebo ALT> 2násobek základních hodnot AND> 3 × ULN; nebo> 8 × ULN (podle toho, co je menší).

• Předběžné hodnoty TBili nad normálním rozsahem: Úroveň TBili se zvýšila z výchozí hodnoty o částku alespoň 1 × ULN nebo pokud hodnota dosáhne> 3 × ULN (podle toho, která hodnota je menší).

Zvýšení AST / ALT a TBili oddělené o více než několik týdnů by mělo být posouzeno individuálně na základě klinického úsudku; jakýkoli případ, kdy přetrvává nejistota, zda jde o potenciální případ Hy's law, by měl být přezkoumán u sponzora.

Účastník by se měl vrátit na místo vyšetřovatele a měl by být co nejdříve vyhodnocen, nejlépe do 48 hodin od vědomí neobvyklých výsledků. Toto vyhodnocení by mělo zahrnovat laboratorní testy, podrobnou historii a fyzické posouzení.

Kromě opakovaných měření AST a ALT a TBili pro podezření na Hyův zákon by další laboratorní testy měly zahrnovat albumin, CK, přímý a nepřímý bilirubin, GGT, PT / INR, celkové žlučové kyseliny a alkalickou fosfatázu. Mělo by se také zvážit odebrání samostatné zkumavky se sraženou krví a antikoagulované zkumavky s krví pro další testování, podle potřeby, pro další současné analýzy v době zjištěných počátečních abnormalit za účelem stanovení etiologie. Podrobná anamnéza, včetně příslušných informací, jako je přehled etanolu, acetaminofenu / paracetamolu (buď samotného, ​​nebo jako formulovaného produktu v předpisu nebo volně prodejných lécích), rekreačních drog, užívání a konzumace doplňků (bylinných), rodinné anamnézy Je třeba shromažďovat sexuální historii, historii cestování, historii kontaktu s žloutenkou, operaci, transfuzi krve, historii jater nebo alergické onemocnění a potenciální expozici chemickým látkám na pracovišti. Může být vyžadováno další testování na akutní hepatitidu A, B, C, D a E a zobrazování jater (např. Žlučových cest) a odběr vzorků séra na hladiny acetaminofenu / paracetamolu a / nebo proteinového aduktu.

Všechny případy prokázané při opakovaném testování, že splňují laboratorní kritéria zvýšení AST / ALT a TBili definované výše, by měly být považovány za potenciální případy DILI (Hyův zákon), pokud dosud nebyl nalezen žádný jiný důvod pro abnormality LFT. Takové potenciální případy DILI (Hy's law) je třeba hlásit jako SAE, bez ohledu na dostupnost všech výsledků vyšetřování prováděných za účelem stanovení etiologie abnormalit LFT.

Potenciální případ DILI (Hy's law) se stává potvrzeným případem až poté, co byly obdrženy všechny výsledky rozumných vyšetřování a které vyloučily alternativní etiologii.

**10.6. Dodatek 6: Zkratky**

Následuje seznam zkratek, které lze v protokolu použít.

**10.7. Dodatek 7: Pravidla zastavení** a výstrahy pro vylepšený COVID-19

Ve Fázi 2/3 zkontroluje neoslepený tým podporující DMC (reportovací tým), včetně neoslepeného lékařského monitoru, případy závažného COVID-19 ihned po jejich přijetí a nejméně jednou týdně zkontroluje AE ohledně dalších potenciálních případů závažného COVID -19 a bude kontaktovat DMC v případě, že bude splněno pravidlo zastavení nebo výstraha. Konkrétně bude zaslepený tým hlášení kontaktovat předsedu DMC, který poté co nejdříve svolá celý DMC. DMC v době kontroly zkontroluje všechny dostupné údaje o bezpečnosti a / nebo účinnosti. Společnost DMC vydá společnosti Pfizer jedno z následujících doporučení: pozastavit konečné doporučení, dokud nebudou poskytnuty další informace / údaje, pokračovat ve studii podle plánu, upravit studii a pokračovat ve studii nebo ji zastavit. Konečné rozhodnutí o přijetí nebo odmítnutí doporučení výboru spočívá na vedení společnosti Pfizer a bude písemně sděleno předsedovi výboru.

Nezaslepený tým může kdykoli projednat s předsedou DMC, zda by DMC mělo přezkoumat případy z hlediska nepříznivé nerovnováhy případů COVID-19 a / nebo závažného COVID-19 mezi skupinami vakcín a placeba (viz část 9.6). Kromě toho bude v době IA po nárůstu nejméně 62, 92 a 120 případů posouzen počet závažných případů COVID-19 ve skupinách s vakcínami a placebem.

Pravidla zastavení a výstrahy se použijí následovně. Pravidlo zastavení bude spuštěno, když je jednostranná pravděpodobnost pozorování stejného nebo extrémnějšího rozdělení případů 5% nebo méně, pokud je skutečný výskyt závažného onemocnění stejný pro účastníky vakcíny i placeba, a budou spuštěna výstražná kritéria, když pravděpodobnost je menší než 11%. Kromě toho, když je celkový počet závažných případů nízký (15 nebo méně), zaslepený tým podporující DMC implementuje pravidlo výstrahy, když je pozorováno obrácené rozdělení případů 2: 1 nebo horší. Například ve 3 případech 2: 1, ve 4 případech 3: 1 atd. Pod 15 případy je toto pravidlo přísnější než požadavek, aby byla pravděpodobnost pozorovaného nepříznivého rozdělení nebo horší <11%.

Pravidlo zastavení a pravidla upozornění jsou znázorněna v tabulce 10, respektive v tabulce 11, pokud je celkový počet závažných případů 20 nebo méně. Například pokud existuje 7 závažných případů, nepříznivé rozdělení musí být 7: 0, aby se studie zastavila, ale rozdělení 5: 2 by spustilo pravidlo výstrahy. Podobně, když je celkem 9 závažných případů, nežádoucí rozdělení 9: 0 spustí pravidlo zastavení, zatímco rozdělení 6: 3 nebo horší spustí pravidlo upozornění. Pravidlo výstrahy může být spuštěno již ve 2 případech s rozdělením 2: 0.

**Tabulka 10. Pravidlo zastavení:** Registrace je zastavena, pokud je počet závažných případů ve skupině s vakcínou větší nebo roven předepsané hodnotě pravidla zastavení (S)

**Tabulka 11. Pravidlo výstrahy**: Budou podniknuty další kroky, pokud je počet závažných případů ve skupině s očkovací látkou větší nebo roven předem stanovené hodnotě pravidla výstrahy (A)

**10.8. Dodatek 8:** Kritéria umožňující zahrnutí účastníků s chronickou stabilní infekcí HIV, HCV nebo HBV

U potenciálních účastníků s chronickou stabilní infekcí HIV, HCV nebo HBV lze uvažovat o zařazení, pokud splňují následující příslušná kritéria.

Známá infekce HIV

• Potvrzené stabilní onemocnění HIV definované jako dokumentovaná virová nálož <50 kopií / ml a počet CD4> 200 buněk / mm3 do 6 měsíců před zařazením a na stabilní antiretrovirovou terapii po dobu nejméně 6 měsíců.

Známá infekce HCV

• Historie chronické HCV s prokázanou trvalou virologickou odpovědí (definovanou jako nedetekovatelná HCV RNA) po dobu ≥12 týdnů po léčbě HCV nebo bez důkazů virémie HCV RNA (nedetekovatelná virová nálož HCV).

Známá infekce HBV

Potvrzená neaktivní chronická infekce HBV, definovaná jako HBsAg přítomná po dobu ≥ 6 měsíců a následující:

• HBeAg negativní, anti-HBe pozitivní

• Sérová HBV DNA <2 000 IU / ml

• Trvale normální hladiny ALT a / nebo AST

• U těch, kteří podstoupili jaterní biopsii, nálezy, které potvrzují nepřítomnost významného nekroinflamátu.

**11. REFERENCE**

1 Světová zdravotnická organizace. Úvodní projev WHO generálního ředitele na brífingu pro média o COVID-19. Dostupné z: https://www.who.int/dg/speeches/detail/ who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19 --- 11 March -2020. Publikováno: 11. března 2020. Přístup: 1. dubna 2020.

2 Světová zdravotnická organizace. Situační zpráva o koronavirové chorobě 2019 (COVID-19) - 70. In: Údaje hlášené vnitrostátními orgány do 10:00 SEČ 30. března 2020. Ženeva, Švýcarsko: Světová zdravotnická organizace; 2020.

3 centra pro kontrolu a prevenci nemocí. Koronavirová nemoc 2019 (COVID-19): informace pro klinické lékaře o vyšetřovacích terapeutikách pro pacienty s COVID-19. Dostupné z: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html. Aktualizováno: 25. dubna 2020. Přístup: 26. června 2020.

4 Rauch S, Jasny E, Schmidt KE a kol. Nové technologie vakcín pro boj s vypuknutím. Front Immunol 2018; 9: 1963.

5 Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. Terapeutika založená na mRNA - vývoj nové třídy léků. Nat Rev Drug Discov 2014; 13 (10): 759-80.

6 BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH. Brožura pro vyšetřovatele CorVAC / BNT162. Mainz, Německo: BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH; 25. března 2020.

7 Feldman RA, Fuhr R, Smolenov I a kol. Vakcíny mRNA proti chřipkovým virům H10N8 a H7N9 s pandemickým potenciálem jsou ve randomizovaných klinických studiích fáze 1 u zdravých dospělých imunogenní a dobře tolerovány. Vakcína 2019; 37 (25): 3326-34.

8 US Food and Drug Administration. Pokyny pro průmysl: stupnice hodnocení toxicity pro zdravé dospělé a dospívající dobrovolníky zařazené do klinických studií preventivních vakcín. Rockville, MD: Centrum pro hodnocení a výzkum biologů; Září 2007.

9 Agresti A. Úvod: distribuce a závěr pro kategorická data. In: Agresti A, ed. Kategorická analýza dat. 2. vyd. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2002: 1-35.

10 Miettinen O, Nurminen M. Srovnávací analýza dvou sazeb. Stat Med 1985; 4 (2): 213-26.