

DODATEK

Bezpečnostní dohled nad vakcínou COVID-19:
Dodatek protokolu pro téměř reálný čas
Dohled nad vakcínami COVID-19 v pediatrii
Populace

Program dohledu CBER Biologická účinnost a bezpečnost Iniciativa (NEJLEPŠÍ)

Centrum pro biologické hodnocení a výzkum (CBER)
Úřad pro biostatistiku a farmakovigilanci (OBPV)

12. prosince 2022

STUDIJNÍ TÝM

FDA/CBER/OBE	
Hui-Lee Wong, PhD Patricia Lloydová, PhD, ScM Yun Lu, PhD Joyce Obidi, PhD	Richard Forshee, PhD Azadeh Shoaibi, PhD, MHS Steven A. Anderson, PhD Joann Gruber, PhD
Acumen, LLC	
John Hornberger, MD, MS, FACP Michael Wernecke, BS Yoganand Chillarige, MPA Mao Hu, BS Mahasweta Mitra, MPH Elizabeth Smith, BS Carla Gomez Victor, BA Yuhui Feng, MS Rowan McEvoy, BA Jing Wang, BA Sandia Akhtar, BS	Gyanada Acharya, MS Emily Lassman, MS Michelle Ondari, MSPH Kathryn Matuška, BA Yixin Jiao, MPP Shruti Parulekar, MPH Rose Do, MD Marna Bogan, BS, RN, CPC Laurie Feinberg, MD, MPH, MS Thomas MaCurdy, PhD
CVS Zdraví	
Djeneba Audrey Djibo, PhD Cheryl N McMahill-Walraven, MSW, PhD Charlalynn Harris, PhD Smita Bhatia, MCA	Annemarie Kline, MS Nancy Sheffield, BS Harpreet Dhillon, MS Aparna Srikanti, čs
Optum	
Kandace Amend, PhD, MPH Jennifer Song, MA, MURP	C. Robin Clifford, MS John Seeger, DrPH, PharmD
HealthCore/IQVIA	
Alex Secora, PhD (IQVIA) Michael Goodman, PhD (IQVIA)	Christian Reich, MD, PhD (IQVIA) Daniel Beachler, PhD, MHS (HealthCore)

OVLÁDÁNÍ VERZE

Verze	Popis	datum
v1.0	Dodatek popisující monitorování BNT162b2 ve věku 5-17 let	12. dubna 2022
v2.0	Metody byly rozšířeny o autorizaci BNT162b2 pro věk 6 měsíců - 4 roky, mRNA1273 pro věk 6 měsíců - 17 let a NVX CoV2373 pro věk 12 let - 17 let.	12. 1. 2022

Tento dokument má sloužit jako doplněk k hlavnímu protokolu COVID-19 Vaccine Safety Surveillance: [Active Monitoring Master Protocol](#) pro sledování četnosti různých nežádoucích příhod zvláštního zájmu (AESI) po očkování proti koronavirové nemoci 2019 (COVID-19) v téměř reálném čase, době po autorizaci nebo licenci. Dodatek popisuje metodiku monitorování potenciálních bezpečnostních výsledků, které jsou předmětem zájmu u pediatrické populace mladší 18 let, která byla registrována pro použití vakcíny COVID-19.

1. Cíle Primárním

Cílem dodatku k protokolu je rozšířit sledování četnosti AESI po očkování proti COVID-19 u pediatrické populace ve věku od 6 měsíců do 17 let. Pracovní skupina CBER BEST použije pozorované míry pediatrických výsledků, jak se údaje nashromáždí, aby zjistila, zda existuje potenciální zvýšené riziko AESI po očkování ve srovnání s kontrolní výchozí hodnotou.

Podobně jako u hlavního protokolu je aktivní monitorování bezpečnosti u pediatrické populace podrobně popsáno v tomto dodatku protokolu metodou detekce signálu, nikoli hodnocení signálu. Statisticky významný výsledek nemusí nutně znamenat zvýšené riziko nežádoucích příhod u pediatrické populace vystavené vakcíně; takový výsledek musí být dále zkoumán a ověřen.

2. Přehled

Očkování proti COVID-19 se v současné době ve Spojených státech (USA) doporučuje pro osoby starší 6 měsíců.

Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) povolil čtyři značky vakcín proti COVID-19 prostřednictvím

Emergency Use Authorization (EUA) nebo plného schválení FDA pro různé věkové skupiny, včetně: • Pfizer-BioNTech

(BNT162b2) Vakcína proti COVID-19 povolena ve věku 6 let měsíců-15 let a
schváleno ve věku 16 let a starší

• Moderna (mRNA-1273) Vakcína COVID-19 povolena ve věku 6 měsíců až 17 let a schválena v
věk 18 let a starší • Janssen

(Ad26.CoV2.S) Vakcína proti COVID-19 povolena ve věku 18 let a starší • Novavax (NVX-CoV2373)

Vakcína proti COVID-19 povolena ve věku 12 let a starší .

Povolená očkování u pediatrické populace jsou shrnuta níže podle věkových skupin:

Tabulka 1. Plán dávkování pro povolení EUA

Značka	Věková skupina	Oprávnění	Datum autorizace
BNT162b2	6 měsíců - 4 let	Třídávková základní série (3 mikrogramy)	EUA: 06/17/2022[1]
	5-11 let	Dvoudávková základní série (10 mikrogramů) Třetí dávka primární série pro imunokompromitované jedince (10 mikrogramů) Jedno přeočkování alespoň 5 měsíců po dokončení základní série (10 mikrogramů)	EUA (primární série): 29. 10. 2021[2] EUA (třetí dávka): 01/03/2022[2] EUA (single booster): 17.05.2022 [3]
	12-15 let	Dvoudávková základní série (30 mikrogramů) Třetí dávka primární série pro imunokompromitované jedince (30 mikrogramů) První přeočkování nejméně 5 měsíců po dokončení základní série (30 mikrogramů) Druhá přeočkování nejméně 4 měsíce po podání prvního přeočkování pro osoby s oslabenou imunitou (30 mikrogramů)	EUA (primární série): 05/10/2021[4] EUA (třetí dávka): 08/12/2021[5] EUA (první booster): 01/03/2022[6] EUA (druhý booster): 29.03.2022[6] EUA (bivalentní booster): 31. 8. 2022[7]
	16-17 let	Dvoudávková základní série (30 mikrogramů) Třetí dávka primární série pro imunokompromitované jedince (30 mikrogramů) První přeočkování alespoň 5 měsíců po dokončení základní série (mikrogramy) Druhá přeočkování nejméně 4 měsíce po podání prvního přeočkování u jedinců s oslabenou imunitou (mikrogramy)	Schválení (primární série): 23. 8. 2021[8] EUA (primární série): 12/11/2020 [8] EUA (třetí dávka): 08/12/2021[5] EUA (první booster): 12/9/2021[6] EUA (druhý booster): 29.03.2022[6] EUA (bivalentní booster): 31. 8. 2022[7]

	Věková skupina	Oprávnění	Datum autorizace
mRNA-1273	6 měsíců - 5 let	Dvoudávková základní série (25 mikrogramů) Třetí dávka primární série pro imunokompromitované jedince (25 mikrogramů)	EUA (primární série): 06/17/2022[9] EUA (třetí dávka): 17.06.2022[9]
	6-11 let	Dvoudávková základní série (50 mikrogramů) Třetí dávka primární série pro imunokompromitované jedince (50 mikrogramů)	EUA (primární série): 06/17/2022[9] EUA (třetí dávka): 17.06.2022[9]
	12-15 let	Dvoudávková základní série (100 mikrogramů) Třetí dávka primární série pro imunokompromitované jedince (100 mikrogramů)	EUA (primární série): 06/17/2022[9] EUA (třetí dávka): 17.06.2022[9]
	16-17 let	Dvoudávková základní série (100 mikrogramů) Třetí dávka primární série pro imunokompromitované jedince (100 mikrogramů)	EUA (primární série): 06/17/2022[9] EUA (třetí dávka): 06/17/2022[9]
NVX-CoV2373	12-17 let	Základní série se dvěma dávkami (5 mikrogramů)	EUA (primární série): 19. 8. 2022[10]

Dohled nad bezpečností vakcín v dětské populaci se původně zaměřoval na vakcínu BNT162b2 COVID-19 ve věku 5–17 let a bude rozšířen o další povolení mRNA 1273 v populaci od 6 měsíců do 17 let, BNT162b2 během 6 měsíců až 4letá populace a NVX CoV2373 v populaci 12-17 let. Toto aktivní monitorování a hlášení po uvedení na trh je nutné k vyřešení omezení s údaji o bezpečnosti z klinických studií před udělením licence, včetně malého vzorku a krátkého sledování pro vzácné nežádoucí účinky.

3. Zdroje dat Do studie

jsou zahrnuty následující databáze komerčních pojišťoven: CVS Health, Optum pre adjudicated Claims a HealthCore (HCI). Databáze pojištění mohou obsahovat jak údaje o administrativních škodách, tak údaje o očkování imunizačního informačního systému (IIS). Iniciativa FDA BEST prostřednictvím své sítě pro sdílení dat usnadnila propojení údajů o škodách s IIS, aby se zlepšilo zachycení očkování v pojištěné populaci pro studie sledování vakcín. Jurisdikce IIS byly požádány, aby propojily údaje o očkování proti COVID-19 se záznamy nároků na úrovni členů v rámci každého z datových partnerů pomocí osobně identifikovatelných informací a propojovacích algoritmů specifických pro IIS.[11] [Tabulka 2](#) níže stručně uvádí aktuálně dostupné zdroje dat administrativních nároků a ukazuje, jak často jsou jednotlivé zdroje dat aktualizovány.

Tabulka 2. Popis zdrojů dat administrativních nároků

Typ deklarace zdroje dat	Frekvence aktualizace	Prodleva dat*	Zapsaná populace Věk 0-17 let **	
CVS Zdraví	Plně Odsouzeno	Měsíční	Přibližně 80% úplnost údajů za 3-4 měsíce u nemocničních nároků, 2-3 měsíce u ambulantních nároků a 1- 2 měsíce u profesionálních nároků	0-4 roky: 1,2 milionu 5-11 let: > 1,5 milionu 12-15 let: > 991 tisíc 16-17 let: > 558 tisíc
Společnost Optum předsoudila nároky	Předběžně rozhodnutý dvoutýdenní		Přibližně 80% úplnost dat za 1-2 měsíce u hospitalizovaných, ambulantních a profesionálních tvrzení	0-4 roky: 1 milion 5-11 let: > 1,3 milionu 12-15 let: > 840 000 16-17 let: > 429 000
HealthCore (HCI)	Plně souzeno	Měsíční	Přibližně 80% úplnost údajů za 2-3 měsíce u nemocničních nároků a 1-2 měsíce u ambulantních a profesionálních žádostí	0-4 roky: 1,4 milionu 5-11 let: > 1,8 milionu 12-15 let: > 1,2 milionu 16-17 let: > 647 tis.

* Zpoždění dat na základě rozdělení zpoždění nároků v roce 2020

** Průměrný počet ročně zapsaných v dané věkové kategorii v letech 2018-20

4. Monitorování bezpečnosti v databázích komerčních pojišťoven

Abychom mohli poskytnout komplexní charakterizaci vzorců využití vakcín a míry AESI po očkování u dětské populace, budeme provádět aktivní monitorování v dostupných databázích komerčních pojišťoven.

Jak je popsáno v primárním protokolu, databáze nároků mají několik výhod pro použití při sledování vakcín. Databáze nároků tvoří dobře definované, velké populace milionů zapsaných uživatelů, jejichž využití zdravotnických služeb je zaznamenáváno podélně napříč téměř všemi zařízeními péče. Databáze pohledávek mají také nevýhody. Použití administrativních kódů do určité míry omezuje schopnost přesně a spolehlivě identifikovat AESI. Navíc zpoždění pozorování spojené se zpracováním údajů o škodách zavádí zkreslení odhadovaného rizika. Dále některá očkování pro dětskou populaci nemusí být účtována do databází komerčních pojišťoven používaných v této studii; údaje proto nemusí být zobecnitelné na celkovou očkovanou dětskou populaci. Přístupy k monitorování založené na nárocích popsané v této části jsou navrženy s ohledem na tyto výhody a omezení.

4.1 Populace ve studii

Populace ve studii bude zahrnovat dětskou populaci ve věku od 6 měsíců do 17 let.

Aby byli příjemci zahrnuti do analýz specifických pro AESI, musí být nepřetržitě zapsáni do plánu zdravotního pojištění od začátku čistého okna specifického pro AESI do data očkování proti COVID-19. Příjemci jsou cenzurováni při úmrtí, zrušení registrace, na konci rizikového okna, na konci období studie nebo při následující dávce vakcíny, podle toho, co nastane dříve. AESI a související čistá a riziková okna pro pediatrickou populaci jsou popsány v [části 4.4](#).

4.2 Období studie

Datum zahájení studie bude nejbližší datum EUA pro očkování pro každou věkovou skupinu:

- BNT162b2 o

 - Věk 6 měsíců-4 roky: 17. června 2022 o Věk

 - 5-11 let: 29. října 2021 o Věk 12-15 let: 10.

 - května 2021 o Věk 16-17 let: 11.

 - prosince 2020 • mRNA- 1273: o Věk 6

- měsíců-17 let: 17.

 - června 2022

- NVX-CoV2373:

 - o Věk 12-17 let: 19. srpna 2022

Sledování bude pokračovat přes předem stanovenou délku sledování, která je pro každou AESI a věkovou skupinu nastavena na počet událostí, které se očekávají, že budou pozorovány v období 6 měsíců od zahájení sledování na základě výskytu události odhadnutého také z historických údajů jako předpokládaný počet dávek vakcíny podaných ve studované populaci v tomto časovém období. Období studie může být upraveno, pokud budou schváleny další vakcíny pro pediatrickou populaci.

4.3 Expozice

Expozice bude definována jako příjem jakékoli dávky (dávek), včetně dávek primární série a třetí/monovalentní posilovací dávky, ¹pediatrického BNT162b2 COVID-19, mRNA-1273 nebo NVX-CoV2373 vakcín nebo jiných budoucích vakcín COVID-19 dostupných pro pediatrickou populaci v USA. Bivalentní posilovací dávky budou z této analýzy vyloučeny a budou vyhodnoceny v samostatné analýze. Očkování budou identifikována v údajích o administrativních nárocích prostřednictvím produktových kódů, jako je současná procedurální terminologie (CPT)/kódy společného kódovacího systému zdravotní péče (HPCCS) nebo národní protidrogové kódy (NDC) v profesionálním, ambulantním institucionálním, ústavním prostředí nebo v prostředí péče o léky na předpis a budou identifikovány pomocí kódů produktů, jako jsou kódy CVX (vakcína administrovaná) v datech IIS. Seznam platných kódů bude průběžně revidován. Primární analýza bude testovat zvýšené riziko každého AESI pro primární sérii a sekundární analýza se zaměří na zvýšené riziko AESI po konkrétních dávkách (např. dávka 1, dávka 2 a posilovači/třetí dávky samostatně).

4.4 Výsledky

Seznam předem specifikovaných potenciálních AESI po podání vakcíny COVID-19 u pediatrické populace je uveden v [tabulce 3](#) AESI předem specifikované pro popisné a sekvenční testování jsou označeny jako typ analýzy „Rapid Cycle Analysis (RCA) a Deskriptivní“. a ty, které jsou předem specifikovány pouze pro popisné monitorování, jsou označeny jako „Pouze popisné“. Klasifikace výsledků na ty, které mají být monitorovány popisně, a na ty, které mají být monitorovány prostřednictvím sekvenčního testování, je založena na dostupnosti odhadnutelné míry pozadí pro výsledky a očekávané frekvenci událostí. Tento seznam AESI může být aktualizován na základě pozorovaných nežádoucích příhod ve studiích před udělením licence, hlášení nežádoucích příhod z jiných zdrojů dohledu nebo jiných zdrojů včetně mezinárodních regulačních orgánů.

Tabulka 3. AESI, Věkové skupiny, Nastavení, Čistá okna, Riziková okna a Typ analýzy pro dětskou populaci

AESI	Nastavení	Vyčistěte okno	Rizikové okno	Věkové skupiny Zájem	Popisný Sledování	Sekvenční Testování
Pediatrické výsledky						
Akutní myokard Infarkt	IP	365 dní*	1–28 dní [40, 41]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ne
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ne

¹ Pro BNT162b2 ve věku 5-17 let a mRNA-1273 je primární série definována jako dávky 1 a 2. Pro BNT162b2 ve věku 6 měsíců – 4 roky je primární série definována jako dávky 1, 2 a 3. Pro NVX-CoV2373, primární série je definována jako dávky 1 a 2 ve věku 12-17 let.

² Přiřazení dávek je založeno na chronologickém pořadí, ve kterém jsou u osoby pozorována očkování, tj. první sledované očkování u osoby má přiděleno číslo dávky 1, druhé pozorované očkování má přiděleno číslo dávky 2 a třetí sledované očkování je přiřazeno číslo dávky 3. Další pozorované dávky se do analýz nezapočítávají. Aby se dávky vakcíny považovaly za odlišné, musí se podávat s odstupem alespoň 3 dnů.

AESI	Nastavení	Vyčistěte okno Rizikové okno	Věkové skupiny Zájem	Popisný Sledování	Sekvenční Testování	
Anafylaxe	IP, OP-ED	30 dní*	0-1 den [19, 20]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Apendicitida	IP, OP-ED	365 dní*	1-42 dní [36,37]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Bellova obrna / Obličej Nervová obrna	IP, OP, PB	183 dní*	1-42 dní [24]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Společné stránky Trombózy s Trombocytopenie	[Definováno v Poznámka pod čarou]**	365 dní*	1-28 dní [21]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Hluboká žilní trombóza IP, OP, PB	IP, OP, PB	365 dní*	1-28 dní [25, 27]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Šířeno Intravaskulární Koagulace	IP, OP-ED	365 dní*	1-28 dní [28]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Encefalomyelitida	IP	183 dní*	1-42 dní [17]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Febrilní křeče	IP, OP, PB	42 dní*	0-1 den	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ne
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ne
Guillain-Barre Syndrom	IP - primární Pouze pozice	365 dní*	1-42 dní [14,15]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ne
Hemoragická mrtvice	IP	365 dní*	1-28 dní [40, 41]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ne
Imunní Trombocytopenie	IP, OP, PB	365 dní*	1-42 dní [29, 30]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Kawasakiho nemoc	IP, OP, PB	365 dní*	1-28 dní	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ne
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ne

AESI	Nastavení	Vyčistěte okno Rizikové okno	Věkové skupiny Zájem	Popisný Sledování	Sekvenční Testování	
Vícesystémový Zánětlivý Syndrom u dětí	IP, OP-ED	365 dní*	1-42 dní [16]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ne
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ne
myokarditida / Perikarditida (vše Nastavení) (1-7 dní)	IP, OP, PB	365 dní*	1-7 dní [12]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
myokarditida / Perikarditida (vše Nastavení) (1-21 dní)	IP, OP, PB	365 dní*	1-21 dní [13]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
myokarditida / Perikarditida (IP/OP-ED) (1-7 dní)	IP, OP-ED	365 dní*	1-7 dní [12]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
myokarditida / Perikarditida (IP/OP-ED) (1-21 dní)	IP, OP-ED	365 dní*	1-21 dní [13]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Narkolepsie	IP, OP, PB	365 dní*	1-42 dní [33-35]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ne
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Nehemoragické Mrtvice	IP	365 dní*	1-28 dní [40, 41]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Plicní embolie	IP, OP, PB	365 dní*	1-28 dní [25-27]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Záchvaty / křeče IP, OP-ED		42 dní*	0-7 dní [23]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ano
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ano
Příčná myelitida	IP, OP-ED	365 dní*	1-42 dní [18]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ne
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ne
Neobvyklé stránky Trombózy (široké) S Trombocytopenie	[Definováno v Poznámka pod čarou]**	365 dní*	1-28 dní [22]	6 m-4 let, 6 m-5 let	Ano	Ne
				5-17 let, 6-17 let	Ano	Ne

Definice: Čisté okno je definováno jako interval používaný k definování výsledků incidentů, kdy jedinec vstupuje do studijní kohorty pouze v případě, že se během tohoto intervalu nevyskytl zájmový AESI. Rizikové okno je definováno jako interval, během kterého bude výskyt zájmového AESI zahrnut do analýz.

Definice nastavení: IP odkazuje na nároky lůžkových zařízení. OP-ED se vztahuje na podmnožinu nároků ambulantních zařízení vyskytujících se na oddělení pohotovosti. OP/PB se vztahuje na všechny reklamace ambulantních zařízení a reklamace profesionálů/poskytovatelů s výjimkou reklamací profesionálů/poskytovatelů s laboratorním pracovištěm

* Odkazy na toto okno nebylo možné nalézt v literatuře a místo toho jsou založeny na vstupu od FDA a

externí klinické odborníci.

** Běžné trombózy s trombocytopenií a trombóza neobvyklého místa (široká) s trombocytopenií jsou kombinované výsledky sestávající z trombotické příhody (složené z dalších příhod, jako je akutní infarkt myokardu, hluboká žilní trombóza atd.) a trombocytopenie (definované v nastavení IP, OP/PB). Celková definice nastavení pro každý výsledek závisí na individuálních definicích nastavení pro každou z těchto složek. Proveditelnost postupného testování určitých výsledků ve věkové skupině <5 může být dále hodnocena na základě dostupnosti základních měř.

4.5 Popisné analýzy Stejně

jako v hlavním protokolu použijeme podobné popisné statistiky ke shrnutí pozorovaných četností AESI v dětské populaci. [Tabulka 3](#) uvádí všechny AESI, pro které budeme provádět pouze deskriptivní monitorování. Tyto statistiky budou stratifikovány podle věkové skupiny³, pohlaví, regionu, městského/venkovského stavu a zdroje dat. Popisné statistiky budou průběžně aktualizovány, synchronizovány se sekvenčním testováním, na měsíční bázi, jak to umožňuje jednotlivý zdroj dat. [Tabulka 4](#) představuje navrhované (pozorované) popisné statistiky pro dětskou populaci.

Tabulka 4. Příklad tabulky popisné statistiky

Charakteristika pacienta	Všechny dávky*		
	# COVID-19 Očkování	Pozorované výsledky - [Výsledek]	
		#	Hodnotit (na 100 tisíc osoboroků)
Celkový			
Sex			
ženský			
mužský			
věk (roky)			
5-11			
12-15			
16-17			
Městský/venkovský			
Městský			
Venkovský			

³ Pro BNT162b2 budou věkové skupiny: 6 měsíců–4 roky, 5–11 let, 12–15 let a 16–17 let

Pro mRNA-1273 budou věkové skupiny: 6 měsíců–5 let, 6–11 let, 12–15 let a 16–17 let. Pro NVX CoV2373 budou věkové skupiny: 12–15 let a 16–17 let. Pro popisné statistiky „všech značek“ se použijí věkové stratifikace pro BNT162b2 tam, kde je to vhodné.

Charakteristika pacienta	Všechny dávky*		
	# COVID-19 Očkování	Pozorované výsledky - [Výsledek]	
		#	Sazba (na 100 tisíc osoboroků)
Region HHS			
[Region 1]			
[Region 2]			
[Region 3]			
[Region 4]			
[Region 5]			
[Region 6]			
[Region 7]			
[Region 8]			
[Region 9]			
[Region 10]			
Typ zařízení/poskytovatele			
NEMOCNICE			
Kancelář			
LÉKÁRNA			
Zařízení pro kvalifikované ošetrovatelské služby			
Domácí zdravotní agentura			
Centrum hromadné imunizace			
Ostatní			

* Další statistiky budou poskytnuty podle jednotlivých dávek

Poznámka: Pro každého datového partnera budou poskytnuty samostatné tabulky.

4.6 Sekvenční analýzy pro monitorování bezpečnosti Pro

monitorování bezpečnosti u pediatrické populace použijeme Poissonův test maximalizované sekvenční pravděpodobnosti (PMaxSPRT) k provádění sekvenčních testů hypotéz pro AESI označené v [tabulce 3](#) jako RCA.

Sekvenční analýza bude testovat zvýšené riziko u každého pediatrického AESI po vakcinaci BNT162b2, mRNA 1273 nebo NVX-CoV2373 ve srovnání s očekávanými četnostmi. Metodika sekvenčního testování PMaxSPRT zůstane stejná jako u RCA pro dospělé, kde budou testy hypotéz nepřetržitě prováděny, dokud se neobjeví statistický signál nebo dokud nebude dosaženo maximální délky sledování, která je definována z hlediska pozorovaných událostí.

Navržené hypotézy, historické komparátory a testovací specifikace pro tuto studii budou diskutovány v následujících částech.

4.6.1 Specifikace PMaxSPRT Sekvenční

analýzy s použitím PMaxSPRT pro výsledky pouze u dětí budou prováděny samostatně pro každou AESI (jak je uvedeno v [tabulce 3](#)), datového partnera [a věkovou skupinu](#). Úprava stratifikace podle pohlaví bude provedena tam, kde to základní míry dovolí. Podobně jako u dospělých RCA, pro účely sekvenční

analýzu, budeme testovat zvýšené riziko každého AESI po primární sérii jako primární analýzu,⁴ a zvýšené riziko pro každý AESI po každé dávce (dávka 1, dávka 2 a posilovací/třetí dávky samostatně), protože bude zvažena sekundární analýza. Pokud budou v budoucnu pro dětskou populaci v USA schváleny další vakcíny proti COVID-19, bude analýza stratifikována také podle značky vakcíny. Další klíčové parametry jsou popsány takto:

Stratifikace věkových skupin: Analýzy budou stratifikovány podle věkových skupin (tj. pro každou věkovou skupinu budou provedeny samostatné analýzy):⁵

- BNT162b2: 6 měsíců–4 roky, 5–11 let, 12–15 let a 16–17 let
- mRNA-1273: 6 měsíců–5 let, 6–11 let, 12–15 let, 16–17 let
- NVX-CoV2373: 12-15 let a 16-17 let

Frekvence testování: Testování pomocí PMaxSPRT bude probíhat měsíčně pro OptumServe, CVS Health a HCI. U jednotlivých AESI musí být pozorovány alespoň tři události, aby bylo zahájeno sekvenční testování.

Statistické hypotézy: Provedeme jednostranné testy, kde nulová hypotéza zní, že pozorovaná míra AESI v očkované kohortě není větší než v historickém komparátoru za předem stanovenou testovací hranicí, m ($m \geq 0$; vyjádřeno jako zlomek srovnávané míry) a alternativní hypotézou je, že pozorovaná míra v očkované kohortě je vyšší než míra ve srovnávací skupině za hranicí:

$$H_0: RR \leq (1 + m)$$

$$H_a: RR > (1 + m)$$

Kde „RR“ označuje poměr četnosti porovnávající míru po očkování s očekávanou mírou. Testovací rozpětí bude vybráno pro každý výsledek podobný RCA pro dospělé na základě odborných pokynů, aby se zajistilo, že bude detekováno velké zvýšení rizika a zároveň se zabrání minimálnímu zvýšení, které pravděpodobně nebude klinicky relevantní. Specifikace zkušebních rezerv pro všechny AESI pro sekvenční testování jsou uvedeny v [Tabulka 5](#).

⁴ Pro BNT162b2 ve věku 5-17 let a mRNA-1273 všech věkových kategorií je primární série definována jako dávky 1 a 2. Pro BNT162b2 ve věku od 6 měsíců do 4 let je primární série definována jako dávky 1, 2 a 3. Pro NVX-CoV2373, primární série je definována jako dávky 1 a 2 ve věku 12-17 let.

⁵ Věkové skupiny vybrané tak, aby odpovídaly věkům zahrnutým v autorizacích EUA.

Tabulka 5. Seznam AESI a odpovídajících zkušebních okrajů pro analýzu RCA

AESI pro sekvenční testování	Testovací marže (věk 6 měsíců-4 roky, BNT162b2, 6 měsíců 5 let, mRNA-1273)	Testovací marže (věk 5 let-17 let, BNT162b2, 6 let-17 let, mRNA-1273, NVX CoV2373)
Anafylaxe	1,50	1,50
Apendicitida	1.09	1.25
Bellova	1.12	1.25
obrna Časté trombózy s trombocytopenií Trombóza	1.25	1.25
hlubokých žil	1.25	1.25
Diseminovaná intravaskulární koagulace	1.25	1.25
Encefalomyelitida	1,73	2,50
Guillain-Barrého syndrom	2.38	2,50
Hemoragická mrtvice	1.25	1.25
Imunitní trombocytopenie	1.10	1.25
Myokarditida/Narkarditida/Perikarditida	1,50	1,50
(Všechny) Nastavení*IP*Karditida/	1,50	1,50
Perikarditida	N/A	2,50
sy Nehemoragické Cévní	1.25	1.25
mozková příhoda	1.25	1.25
Plicní embolie Záchvaty/	1,00	1,50

křeče * To zahrnuje všechny 4 výsledky myokarditidy/perikarditidy, jak je uvedeno v [tabulce 3](#).

Pokud budou přidány další výsledky, testovací okraje budou odpovídajícím způsobem aktualizovány.

Úroveň významnosti a počet událostí k signalizaci: Úroveň významnosti (alfa) každé sekvenční analýzy bude nastavena na 0,01. Byla specifikována přísná hladina alfa, aby se snížila možnost velkého počtu signálů v důsledku testování více výsledků způsobem podobným předchozím aplikacím PMaxSPRT. [42]

Délka sledování: Horní hranice sledování je pro každou AESI stanovena na počet událostí, které se očekávají, že budou pozorovány během 6měsíčního období od zahájení sledování, na základě výskytu události odhadnutého z historických údajů, jakož i předpokládaných událostí. počet dávek vakcíny podaných ve studované populaci v tomto časovém období dávek vakcín ve studované populaci v tomto ^[44-45]. Při odhadu předpokládaného počtu časovém období, byly použity následující úvahy:

- Pro primární sérii BNT162b2 ve věku 5–17 let jsme k odhadu celkové absorpce vakcíny použili historické míry očkování proti chřipce. Protože BNT162b2 byl poprvé autorizován pro věk 5-17 let, předpokládali jsme, že 100 % podílu na trhu bude přiděleno BNT162b2 při zahájení dohledu.
 - o Pro mRNA-1273 ve věku 6–11 let, 12–15 let a 16–17 let a NVX-CoV2373 ve věku 12-15 let a 16-17 let, použijeme stejný příjem vakcíny, jaký byl původně použit pro BNT162b2 ve věku 5-11 let, 12-15 let a 16-17 let, abychom zajistili srovnatelnost výsledků.
- Pro BNT162b2 RCA třetí/posilovací dávky ve věkových skupinách 5-11 let, 12-15 let a 16-17 let jsme nastavili délku sledování na očekávaný počet příhod během 6měsíčního období za předpokladu 30% absorpce posilovací dávka u podskupiny osob způsobilých na základě načasování dokončení základní série [46].

- Pro BNT162b2 ve věku 6 měsíců–4 roky a mRNA-1273 RCA ve věku 6 měsíců–5 let použijeme míru absorpce vakcíny COVID-19 primární série ve věkové skupině 5–11 let během 6 měsíců po EUA, abychom určit odhadovaný celkový příjem. Každé značce přiřadíme 100 % celkového odhadovaného odběru.

Kritická hranice: Podobně jako u RCA pro dospělé se kritická hranice použitá pro testování vypočítává pro každého AESI a datového partnera. Kritická hranice se skládá ze série kritických hodnot, které jsou vypočteny pro každý testovací bod; pozorovaná četnost AESI, která překračuje kritickou hodnotu pro daný test, je definována jako signál. Výpočet kritických hodnot je založen na několika předem specifikovaných parametrech: horní hranice očekávaných událostí (maximální délka sledování), celková hodnota alfa pro sekvenční analýzu, plán výdajů alfa a minimální počet událostí potřebných k signalizaci. Kritická hranice se vypočítá pomocí numerických postupů implementovaných v balíčku R 'Sequential'

[47]

4.6.2 Výběr srovnávací skupiny pro PMaxSPRT Podobně jako u RCA

pro dospělé FDA je výběr srovnávací skupiny ovlivněn několika faktory odrážejícími potenciální zdroje matoucích zkreslení. Jednou z možných srovnávacích skupin je obecná populace v každé databázi. Samostatný [protokol o sazbách na pozadí](#) byl vyvinut za účelem odhadu míry pozadí AESI a [vyhodnocení možných srovnávacích skupin](#).

Stručně řečeno, srovnávací populace před COVID-19 (tj. historická) je definována pro studijní období od 1. ledna 2019 do 31. prosince 2019. Samostatná populace peri-COVID-19 je definována pomocí dat z roku 2020.

V rámci každé populace budou pro všechny přihlášené v daném časovém období vypočítány sazby AESI na osobu a čas.

Následující pokyny se používají k výběru komparátorové populace porovnáním sazeb před COVID-19 a peri-COVID-19:

- Pokud se 95% intervaly spolehlivosti z období před COVID-19 a před COVID-19 překrývají, před COVID-19 základní míry budou vybrány jako srovnávací populace
- Pokud se 95% intervaly spolehlivosti nepřekrývají z důvodu nízkého počtu výsledků (<50 počtů) nebo sezónních výkyvů, budou jako srovnávací populace vybrány základní míry před COVID-19
- Pokud se 95% intervaly spolehlivosti nepřekrývají kvůli velkým fluktuacím, stabilnější budou vybrány sazby na pozadí
- V opačném případě, pokud nebude splněna žádná z výše uvedených podmínek, bude platit časové období s nižší sazbou vybraný

Bez ohledu na konečný vybraný komparátor jsou vypočtené míry stratifikovány podle věkové skupiny a pohlaví, pokud je v podskupinách komparátorové populace dostatečný počet případů (5 nebo více). Výpočet vstupů PMaxSPRT zůstane stejný jako u RCA pro dospělé, kde každý test porovná pozorovaný počet událostí s očekávaným počtem událostí. Kumulativní očekávaný počet událostí bude založen na pozorovaném exponovaném osobním čase po jakékoli způsobilé dávce vyskytující se v každé databázi a bude obsahovat úpravy pro zpoždění pozorování kvůli částečně nashromážděným datům a implementaci testovací rezervy ve statistické hypotéze.

4.6.3 Výstupní statistiky

Příklady statistik vytvořených PMaxSPRT jsou uvedeny v [tabulce 6](#). Kritická hranice bude hlášena do maximální délky sledování nebo dokud se neobjeví statistický signál. Všechny ostatní statistiky budou hlášeny za každý měsíc během období sledování.

Tabulka 6. Příklad statistiky aktivního monitorování, kde True Rate Ratio=2*

Měsíc	Pozorováno # z Události	Poměr rizika vs. Komparátor	LLR vs. Nulová hypotéza.	Pozorován kritický vázaný signál	
1	2	1,89	0,33	-	Ne
2	5	2,30	1,34	2,27	Ne
3	11	2,65	3,87	2,94	Ano
4	14	2,15	3,24	-	Ano
5	20	2,09	4,31	-	Ano

* Minimální počet událostí k signalizaci = 3, testovací rozpětí nastaveno na nulu ($m = 0\%$). LLR = pravděpodobnostní poměr

5. Reference

1. US Food and Drug Administration. (2022, 16. června). Dodatek EUA pro vakcínu Pfizer-BioNtech COVID-19 pro použití u jednotlivců ve věku od 6 měsíců do 4 let. US Food and Drug Administration. Staženo 27. července 2022 z <https://www.fda.gov/media/159393/download>
2. US Food and Drug Administration. (2022, 3. ledna). Aktualizace koronaviru (COVID-19): FDA Podniká několik akcí k rozšíření používání vakcíny Pfizer-BioNtech COVID-19. US Food and Drug Administration. Převzato 27. července 2022 z <https://www.fda.gov/news-events/press-notifications/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-multiple-actions-expand-use-pfizer-biontech-covid-19-vakcína>
3. US Food and Drug Administration. (2022, 17. května). Aktualizace koronaviru (COVID-19): FDA Rozšiřuje nárok na posilovací dávku vakcíny Pfizer-BioNtech COVID-19 na děti ve věku 5 až 11 let. US Food and Drug Administration. Získáno 27. července 2022 z <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-expands-eligibility-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-booster-dávka>
4. US Food and Drug Administration. (2021, 10. května). Povolení k nouzovému použití (EUA) Dodatek k memorandu o přezkoumání neschváleného produktu. US Food and Drug Administration. Staženo 27. července 2022 z <https://www.fda.gov/media/148542/download>
5. Cho, D. (2021, 12. srpna). Přezkoumat memorandum. US Food and Drug Administration. Načteno 27. července 2022 z <https://www.fda.gov/media/151613/download>
6. O'Shaughnessy, JA (2022, 8. července). Znovu vydána vakcína Pfizer-BioNtech COVID-19 EUA LOA. NÁS Úřad pro kontrolu potravin a léčiv. Staženo 27. července 2022 z <https://www.fda.gov/media/150386/download>
7. US Food and Drug Administration. (2022, 31. srpna). Aktualizace koronaviru (COVID-19): FDA Autorizuje bivalentní vakcíny proti COVID-19 Moderna, Pfizer-BioNtech pro použití jako posilovací dávka. US Food and Drug Administration. Staženo 18. listopadu 2022 z <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-autorizuje-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-použití>
8. US Food and Drug Administration. (23. srpna 2021). FDA schválila první vakcínu proti COVID-19. US Food and Drug Administration. Staženo 27. července 2022 z <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-covid-19-vaccine>
9. O'Shaughnessy, JA (2022, 17. června). Povolení EUA vakcíny Moderna COVID-19. US Food and Drug Administration. Staženo 27. července 2022 z <https://www.fda.gov/media/144636/download>
10. US Food and Drug Administration. (2022, 19. srpna). Souhrn FDA: 19. srpna 2022. Americký úřad pro potraviny a léčiva. Staženo 8. prosince 2022 z <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-august-19-2022>
11. Centra pro kontrolu a prevenci nemocí. (2019, 7. června). Imunizační informační systémy (IIS). Centra pro kontrolu a prevenci nemocí. Převzato z <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/iis/index.html>
12. Oster ME, Shay DK, Su JR, et al. Případy myokarditidy hlášené po očkování COVID-19 na bázi mRNA v USA od prosince 2020 do srpna 2021. JAMA. 2022; 327(4):331-340. doi:10.1001/jama.2021.24110
13. Klein N. Myocarditis Analys in the Vaccine Safety Datalink: Rapid Cycle Analys and "Head-to Head" Product Comparison. Prezentováno: 21. října 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/08-COVID-Klein-508.pdf>

14. Dodd, CN, et al., Mezinárodní spolupráce na posouzení rizika syndromu Guillain Barré po monovalentních vakcínách proti chřipce A (H1N1) 2009. *Vakcína*. 2013; 31(40): str. 4448-4458 15.
- Schonberger, LB, et al., Guillain-Barrého syndrom po očkování v národním programu imunizace proti chřipce, Spojené státy americké, 1976–1977. *American Journal of Epidemiology*. 1979; 110(2): str. 105-123
16. Hennon, TR a kol., pokyny pro multisystémový zánětlivý syndrom u dětí (MIS C) spojený s COVID-19; přístup západního New Yorku. *Pokrok v dětské kardiologii*. 2020 17. Pellegrino, P., et al., Počátek akutní diseminované encefalomyelitidy: hodnocení na základě vakcíny systémy hlášení nežádoucích příhod. *PLoS jedna*. 2013; 8(10): str. e77766
18. Agmon-Levin, N., et al., Transverzní myelitida a vakcíny: multianalýza. *Lupus*. 2009; 18(13): p. 1198-1204
19. Rüggeberg, JU a kol., Anafylaxe: definice případu a pokyny pro sběr dat, analýzu a prezentaci údajů o bezpečnosti imunizace. *Vakcína*. 2007; 25(31): str. 5675-5684 20. Su, JR, et al., Anafylaxe po očkování hlášená systémem hlášení nežádoucích příhod vakcín, 1990-2016. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 143(4): str. 1465-1473 21. Pishko, AM, et al., Vakcinace COVID-19 a imunitní trombocytopenie. *Nat Med* 27. 1145–1146 (2021)
22. Whitworth, H., et al., Míra trombózy u dětí a dospívajících hospitalizovaných s COVID-19 nebo MIS-C. *Krev*. 138(2), 190-198
23. Duffy, J., et al., Riziko febrilních záchvatů po očkování u dětí ve věku 6 až 23 měsíců. *Pediatric*. 2016; 138(1)
24. Renoud L. a kol., Asociace obličejové paralýzy s mRNA vakcínami COVID-19: A Analýza disproportionality pomocí databáze farmakovigilance Světové zdravotnické organizace. *JAMA Intern Med*. 2021; 181(9):1243–1245
25. Kearon, C., Přírozená historie žilního tromboembolismu. *Oběh*. 2003; 107(23_suppl_1): str. I-22-I-30
26. Kearon, C. a EA Akl, Délka antikoagulační léčby hluboké žilní trombózy resp. plicní embolie. *Krev*. 2014; 123(12): str. 1794-1801
27. Vickers, ER, et al., Riziko žilního tromboembolismu po očkování proti chřipce u dospělých ve věku 50 let a starších ve Vaccine Safety Datalink. *Vakcína*. 2017; 35(43): str. 5872-5877 28. Tang, N., et al., Abnormální koagulační parametry jsou spojeny se špatnou prognózou u pacientů s novou koronavirovou pneumonií. *Journal of Thrombosis Haemostasis*. 2020; 18(4): str. 844-847 29. Black, C., JA Kaye a H. Jick, MMR vakcína a idiopatická trombocytopenická purpura. *britský Journal of Clinical Pharmacology*. 2003; 55(1): str. 107-111
30. D'alò, GL, et al., Často kladené otázky o sedmi vzácných nežádoucích příhodách po očkování. *Journal of Preventive Medicine Hygiene*. 2017; 58(1): str. E13
31. Baker, MA a kol., Kawasakiho choroba a 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcinace u malých dětí: Samokontrolovaný rizikový interval a kohortová studie s nulovými výsledky. *Medicína PLOS*. 2019; 16(7): str. e1002844 32. Yung, CF a kol., Kawasakiho nemoc po podání 13-valentní pneumokokové konjugované vakcíny u malých dětí. *Vědecké zprávy*. 2019; 9(1): str. 1-7
33. Duffy, J. a kol., Očkování proti narkolepsii a chřipce A (H1N1) v roce 2009 ve Spojených státech států. *Neurologie*. 2014; 83(20): str. 1823-1830 34. Montplaisir, J., et al., Riziko narkolepsie spojené s inaktivovanou vakcínou proti chřipce s adjuvans (AS03) A/H1N1 (2009) v Quebecu. *PLoS jedna*. 2014; 9(9): str. e108489 35. Sarkanen, TO, et al., Výskyt narkolepsie po chřipce H1N1 a očkování: Systematický přehled a metaanalýza. *Recenze spánkové medicíny*. 2018; 38: str. 177-186

36. Donahue, JG, et al., Sledování téměř v reálném čase k posouzení bezpečnosti 9-valentního člověka Vakcína proti papilomaviru. *Pediatric*. 2019; 144(6): str. e20191808
37. Gee, J. a kol., Monitorování bezpečnosti vakcíny proti kvadrivalentnímu lidskému papilomaviru: zjištění z Vaccine Safety Datalink. *Vakcína*. 2011; 29(46): str. 8279-84
38. Al Qudah, Z., W. Abukwaik a N. Souayah, Mrtvice po vakcinaci ve Spojených státech. Zpráva ze systému hlášení nežádoucích příhod vakcín CDC/FDA. [1990–2010] (P01.009). *Neurologie*. 2012; 78(1 Dodatek): Str. P01.009-P01.009 39.
- Smeeth, L., et al., Riziko infarktu myokardu a cévní mozkové příhody po akutní infekci nebo očkování. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(25): str. 2611-2618
40. Al Qudah, Z., W. Abukwaik a N. Souayah, Mrtvice po vakcinaci ve Spojených státech. Zpráva ze systému hlášení nežádoucích příhod vakcín CDC/FDA. [1990–2010] (P01.009). *Neurologie*. 2012; 78(1 Dodatek): Str. P01.009-P01.009 41.
- Smeeth, L., et al., Riziko infarktu myokardu a cévní mozkové příhody po akutní infekci nebo očkování. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(25): str. 2611-2618
42. Lee, GM a kol., Bezpečnost vakcíny proti H1N1 a sezónní chřipce v projektu datového spojení bezpečnosti vakcín. *American Journal of Preventive Medicine*. 2011; 41(2): str. 121-128
43. Leite, A., SL Thomas a NJ Andrews, Implementace dohledu nad bezpečností vakcín téměř v reálném čase pomocí Datalinku pro výzkum klinické praxe (CPRD). *Vakcína*. 2017; 35(49): str. 6885-6892 44.
- Lieu, TA, et al., Dohled nad bezpečností vakcíny v reálném čase pro včasnou detekci nežádoucích účinků. *Zdravotní péče*. 2007; p. S89-S95
45. Yih, W., L. Zichittella a S. Sandhu, Přístup k nejčerstvějším dostupným údajům pro provádění aktivních dozor nad bezpečností vakcíny proti chřipce. 2015; Zpráva FDA
46. Centra pro kontrolu a prevenci nemocí. "Vhodnost posilovací dávky Covid-19 ve Spojených státech." Zpřístupněno 15. března 2022. <https://data.cdc.gov/Vaccinations/COVID-19-Booster-Dose-Eligibility-in-the-United-St/jk8p-fqhn>
47. Silva, IR a M. Kulldorff. Sekvenční: Přesná sekvenční analýza pro Poissonova a binomická data. 5. 12. 2020]; Dostupné z: <https://CRAN.R-project.org/package=Sequential>