



โคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 มีข้อบ่งใช้สำหรับฉีดเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป เพื่อป้องกันโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19)

ภายใต้การอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แบบมีเงื่อนไข

ในสถานการณ์ฉุกเฉินที่มีการระบาดของโรค

แพทย์ผู้จ่ายจำเป็นต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์แก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตามที่กำหนด

โปรดอ่านข้อมูลอย่างละเอียด

สำหรับอายุ 12 ปีขึ้นไป

ห้ามเจือจาง

โคเมอร์เนตี (COMIRNATY™)

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

โคเมอร์เนตี (Comirnaty™) ชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (ขนาด 15/15 ไมโครกรัม)/โดสชนิดกระจายตัวสำหรับฉีด (dispersion for injection)

วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA Vaccine) สำหรับป้องกันโรคโควิด-19 (นิวคลีโอไซด์ที่ถูกดัดแปลง)

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ยานี้บรรจุในขวดแก้วสำหรับใช้ครั้งเดียวหรือขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้ง (multi-dose vial) ที่มีฝาสีเทา ห้ามเจือจางก่อนใช้

ขวดแก้วสำหรับใช้ครั้งเดียว 1 ขวด บรรจุวัคซีนโดสละ 0.3 มิลลิลิตร จำนวน 1 โดส ดูหัวข้อ 4.2. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

ขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้ง 1 ขวด (2.25 มิลลิลิตร) บรรจุวัคซีนโดสละ 0.3 มิลลิลิตร จำนวน 6 โดส ดูหัวข้อ 4.2. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

ใน 1 โดส (0.3 มิลลิลิตร) ของวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 (ห่อหุ้มด้วยอนุภาคไขมันขนาดนาโน) (COVID-19 mRNA Vaccine [embedded in lipid nanoparticles]) ประกอบด้วยโทซินามะแรน (tozinameran) 15 ไมโครกรัม และแฟมโทซินามะแรน (famtozinameran) 15 ไมโครกรัม

โทซิยามาแรนเป็น 5'-capped messenger RNA (mRNA) สายเดี่ยว (Single-stranded) ที่ผลิตขึ้นโดย cell-free transcription นอกห้องกาย (in vitro) จากแม่แบบดีเอ็นเอที่ตรงกัน (corresponding DNA templates) เข้ามุ่สโปรตีนหนาม (viral spike [S]) ของไวรัส SARS-CoV-2 (สายพันธุ์ดั้งเดิม) แพมโทซิยามาแรนเป็น 5'-capped messenger RNA (mRNA) สายเดี่ยวที่ผลิตขึ้นโดย cell-free transcription นอกห้องกายจากแม่แบบดีเอ็นเอที่ตรงกันเข้ามุ่สโปรตีนหนาม (S) ของไวรัส SARS-CoV-2 (สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5)

ส่วนประกอบอื่น ๆ ดูหัวข้อ 6.1. รายการตัวยาไม่สำคัญ

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาชนิดกระจายตัวสำหรับฉีด

วัคซีนแช่แข็งชนิดกระจายตัวที่มีสีขาวถึงสีออกเหลืองอ่อน (pH 6.9 - 7.9)

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1. ข้อบ่งใช้

โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (ขนาด 15/15 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดกระจายตัว สำหรับฉีด มีข้อบ่งใช้สำหรับฉีดเพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป เพื่อป้องกันโรคที่เกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

4.2. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดยา

ผู้ที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไป

โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อครั้งเดียวที่ขนาดยา 0.3 มิลลิตรในผู้ที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไปโดยไม่คำนึงถึงสถานะการฉีดวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 มาก่อน (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา และ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

สำหรับผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 มาก่อน ควรฉีดโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 หลังจากที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 เข็มล่าสุดไปแล้วอย่างน้อย 3 เดือน

ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไป

อาจฉีดวัคซีนเพิ่มเติมให้แก่ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรงตามแนวทางปฏิบัติที่แนะนำของแต่ละประเทศ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

เด็ก

มีสูตรสำหรับเด็กทารกอายุ 6 เดือนขึ้นไป และเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปี ดูรายละเอียดในเอกสารกำกับยา สำหรับสูตรตำรับอื่น

ยังไม่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของวัคซีนในเด็กทารกอายุน้อยกว่า 6 เดือน

ผู้สูงอายุ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้สูงอายุที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป

วิธีการใช้ยา

ควรฉีดโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (ขนาด 15/15 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดกระจาย
ตัวสำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น (ดูหัวข้อ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ)
ห้ามเจือจางก่อนใช้

แนะนำให้ฉีดบริเวณกล้ามเนื้อเดลทอยด์ของต้นแขนด้านบน

ห้ามฉีดวัคซีนเข้าทางหลอดเลือดดำ ใต้ผิวหนัง หรือเข้าในผิวหนัง

ห้ามผสมวัคซีนนี้ในกระบอกฉีดยาเดียวกันกับวัคซีนหรือยาชนิดอื่น

สำหรับข้อควรระวังก่อนฉีดวัคซีน ดูหัวข้อ 4.4. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

สำหรับคำแนะนำในการละลายวัคซีน การจัดการ และการทิ้งวัคซีน ดูหัวข้อ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัด
และการบริหารจัดการอื่น ๆ

ขวดแก้วสำหรับใช้ครั้งเดียว

วัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ในขวดแก้วสำหรับใช้ครั้งเดียว บรรจุวัคซีน
โดสละ 0.3 มิลลิลิตร จำนวน 1 โดส

- ดูดวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 1 โดสซึ่งมีปริมาตร 0.3 มิลลิลิตรออกมาจากขวดแก้ว
- ทิ้งขวดวัคซีนและวัคซีนใด ๆ ที่เหลือในขวด
- ห้ามนำวัคซีนจากหลายขวดวัคซีนมารวมกัน

ขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้ง

โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ในขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้ง 1 ขวดบรรจุวัคซีน
โดสละ 0.3 มิลลิลิตร จำนวน 6 โดส เพื่อให้ได้วัคซีน 6 โดสจาก 1 ขวด ควรใช้กระบอกฉีดยาและ/หรือเข็มฉีดยา
ที่มีปริมาตรยาตกค้างต่ำ (low dead-volume) กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาที่มีปริมาตรยาตกค้างต่ำควรมี
ปริมาตรยาตกค้างไม่เกิน 35 ไมโครลิตร หากใช้กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาแบบมาตรฐาน วัคซีน 1 ขวดอาจมี
ปริมาตรไม่เพียงพอในการดูดวัคซีนสำหรับการฉีดโดสที่ 6

ในทุกการฉีด โดยไม่คำนึงถึงประเภทของกระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยา มีข้อกำหนดดังนี้

- ขนาดวัคซีนสำหรับฉีดแต่ละโดส ต้องมีปริมาตร 0.3 มิลลิลิตร
- หากปริมาณวัคซีนที่เหลืออยู่ในขวดวัคซีนไม่เพียงพอสำหรับการฉีดวัคซีนเต็มโดสที่ขนาด 0.3 มิลลิลิตร ให้ทิ้งขวดวัคซีนและวัคซีนใด ๆ ที่เหลือในขวด
- ห้ามนำวัคซีนจากหลายขวดวัคซีนมารวมกัน

4.3. ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้โคเมอร์เนตี ในผู้ที่แพ้ตัวยา หรือส่วนประกอบตัวใดตัวหนึ่งของวัคซีนนี้ (ดูหัวข้อ 6.1. รายการตัวยาไม่สำคัญ)

4.4. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

การตรวจสอบย้อนกลับ

เพื่อการปรับปรุงการตรวจสอบย้อนกลับของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ควรบันทึกชื่อและรุ่นการผลิตของวัคซีนที่ให้ อย่างชัดเจน

ภาวะภูมิไวเกินและการแพ้

มีรายงานพบเหตุการณ์การแพ้แบบ anaphylaxis ควรมีการเตรียมความพร้อมตลอดเวลาสำหรับการดูแล และให้การรักษาที่เหมาะสมในกรณีที่มีการแพ้ยาขั้นรุนแรง (anaphylactic reaction) หลังการฉีดวัคซีน

แนะนำให้มีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิดอย่างน้อยที่สุด 30 นาทีหลังฉีดวัคซีน ไม่ควรฉีดวัคซีนเข็มต่อ ๆ ไป ให้กับผู้ที่เกิดการแพ้ยาขั้นรุนแรงหลังการฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตีในครั้งก่อนหน้า

กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

พบความเสี่ยงของการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบเพิ่มขึ้นหลังจากการฉีดโคเมอร์เนตี ภาวะเหล่านี้สามารถเกิดขึ้นเพียงไม่กี่วันหลังจากการฉีดวัคซีนและส่วนใหญ่เกิดอาการภายใน 14 วัน พบได้บ่อยโดยเฉพาะภายหลังการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 และพบได้บ่อยในเพศชายวัยรุ่นหนุ่ม (ดูหัวข้อ 4.8 อาการไม่พึงประสงค์) จากข้อมูลที่มีอยู่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่หายเป็นปกติ พบว่าผู้ป่วยบางรายจำเป็นต้องได้รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนักและผู้ป่วยบางรายเสียชีวิต

บุคลากรทางการแพทย์ควรระมัดระวังและสังเกตอาการและอาการแสดงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ผู้ที่ได้รับการฉีดวัคซีน (รวมถึงผู้ปกครองหรือผู้ดูแล) ควรได้รับคำอธิบายถึงวิธีการสังเกตอาการตนเองเพื่อสามารถแจ้งแพทย์ได้ทันทีหากมีอาการที่อาจบ่งชี้ถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบหรือเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ เช่น การเจ็บหน้าอก (แบบเฉียบพลันและอาการคงอยู่) หายใจสั้น หรือใจสั่นภายหลังจากการฉีดวัคซีน

บุคลากรทางการแพทย์ควรดำเนินการตามแนวทางปฏิบัติและ/หรือปรึกษาแพทย์เฉพาะทางเพื่อวินิจฉัยและรักษาภาวะดังกล่าว

อาการที่เป็นผลจากความวิตกกังวล

อาการที่เป็นผลจากความวิตกกังวลรวมถึง ปฏิกริยาของเส้นประสาททวารกัส (หมดสติ) ภาวะหายใจถี่เร็วกว่าปกติ (hyperventilation) หรือปฏิกริยาอันเนื่องมาจากความเครียด (เช่น มึนงง ใจสั่น หัวใจเต้นเร็วขึ้น ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลง ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paraesthesia) ความรู้สึกไวต่อการสัมผัสลดลง (hypoesthesia) และเหงื่อออก) สามารถเกิดขึ้นร่วมกับการฉีดวัคซีน ปฏิกริยาอันเนื่องมาจากความเครียดเกิดขึ้นเพียงชั่วคราว และสามารถหายได้เอง ควรแจ้งผู้รับวัคซีนว่าต้องแจ้งให้ผู้ที่ให้บริการวัคซีนทำการประเมินหากเกิดอาการเหล่านี้ขึ้น จึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะต้องมีความระมัดระวังเพื่อหลีกเลี่ยงการบาดเจ็บจากการเป็นลม

ความเจ็บป่วยที่กำลังเป็นอยู่

เช่นเดียวกับวัคซีนชนิดอื่น ๆ ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไปในผู้ที่มีอาการไข้สูงเฉียบพลันหรือการติดเชื้อเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม ไม่ควรเลื่อนการฉีดวัคซีนออกไป หากพบอาการของการติดเชื้อเพียงเล็กน้อย เช่น หวัด และ/หรือมีไข้ต่ำ ๆ

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำและความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือด

เช่นเดียวกับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้ออื่น ๆ ควรฉีดวัคซีนด้วยความระมัดระวังในผู้ที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือด หรือผู้ที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำ หรือผู้ที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือดใด (เช่น โรคฮีโมฟีเลีย) เนื่องจากอาจเกิดภาวะเลือดออกหรือจ้ำเลือดหลังจากการฉีดเข้ากล้ามเนื้อในบุคคลเหล่านี้

ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ยังไม่ได้ทำการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของวัคซีนในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง รวมถึงผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ประสิทธิภาพของโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 อาจลดลงในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

ระยะเวลาการป้องกันโรค

ยังไม่ทราบระยะเวลาในการป้องกันโรคของวัคซีนที่ชัดเจนเนื่องจากยังคงอยู่ระหว่างการวิจัย

ข้อจำกัดของประสิทธิผลของวัคซีน

เช่นเดียวกับวัคซีนอื่น ๆ การฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 อาจไม่ได้ป้องกันโรคในผู้รับวัคซีนทุกราย ผู้ที่ฉีดวัคซีนอาจไม่ได้รับการป้องกันอย่างเต็มที่จนกว่าจะได้รับวัคซีนไปแล้ว 7 วัน

4.5. อันตรกิริยากับยาอื่น ๆ และอันตรกิริยาอื่น ๆ

ยังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยา

ยังไม่มีการศึกษาการฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ร่วมกับวัคซีนอื่น

4.6. การเจริญพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์ และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ในระหว่างตั้งครรภ์

อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจำนวนมากจากการศึกษาเชิงสังเกตในสตรีมีครรภ์ที่ได้รับการฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตที่ได้รับ การอนุมัติในขั้นต้นระหว่างช่วงการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สองและสาม ไม่พบการเพิ่มขึ้นของผลที่ไม่พึงประสงค์ต่อ การตั้งครรภ์ แม้ว่าข้อมูลในส่วนของผลการตั้งครรภ์หลังการฉีดวัคซีนในช่วงการตั้งครรภ์ไตรมาสแรกนั้นยังมี จำกัด แต่ไม่พบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในการแท้งบุตร การศึกษาในสัตว์ไม่ได้บ่งชี้ถึงผลที่เป็นอันตรายทางตรง หรือทางอ้อมในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการตั้งครรภ์ พัฒนาการของเอ็มบริโอ/ตัวอ่อนในครรภ์ การคลอดลูก หรือ พัฒนาการหลังคลอด (ดูหัวข้อ 5.3. ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก) จากข้อมูลวัคซีนสายพันธุ์ อื่น ๆ ที่มีอยู่ สามารถใช้โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ได้ในระหว่างตั้งครรภ์

ระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ในระหว่างให้นมบุตร

อย่างไรก็ตาม ไม่มีผลกระทบที่คาดว่าจะเกิดต่อทารกแรกเกิด/ทารกที่ติ่มนมแม่เนื่องจากการกระจายของวัคซีน ไปทั่วร่างกายในสตรีระหว่างให้นมบุตรอยู่ในระดับเล็กน้อยเท่านั้น ข้อมูลเชิงสังเกตหลังการฉีดวัคซีนในสตรี ระหว่างให้นมบุตรหลังจากการฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตที่ได้รับการอนุมัติในขั้นต้น ไม่ได้แสดงให้เห็นถึงความเสี่ยง ในการเกิดผลไม่พึงประสงค์ในทารกแรกเกิด/ทารกที่ติ่มนมแม่ โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอ ไมครอน BA.4-5 จึงสามารถใช้ได้ในระหว่างให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์ทดลองยังไม่สามารถบ่งชี้ถึงผลกระทบทั้งในทางตรงหรือทางอ้อมว่ามีอันตรายต่อระบบ สืบพันธุ์หรือไม่ (ดูหัวข้อ 5.3. ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

4.7. ผลต่อความสามารถในการขับขี้และทำงานกับเครื่องจักรกล

โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ไม่มีผลหรือมีผลต่อความสามารถในการขับขี้ ยานพาหนะและการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกลน้อย แต่อย่างไรก็ตาม อาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่มีระบุ ในหัวข้อ 4.8. อาการไม่พึงประสงค์ อาจส่งผลกระทบต่อความสามารถในการขับขี้ยานพาหนะและ การทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล

4.8. อาการไม่พึงประสงค์

บทสรุปข้อมูลด้านความปลอดภัย

ความปลอดภัยของโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ได้อนุมานมาจากข้อมูลความ ปลอดภัยของวัคซีนโคเมอร์เนตและวัคซีนที่ปรับให้เหมาะสำหรับสายพันธุ์โอไมครอน

โคเมอร์เน็ต 30 ไมโครกรัม

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป – หลังได้รับวัคซีน 2 เข็ม

ในการศึกษาที่ 2 มีผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 22026 ราย เป็นผู้ที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปและได้รับโคเมอร์เน็ตอย่างน้อย 1 เข็ม ส่วนผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 22021 รายเป็นผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาหลอก (โดยมี 138 ราย และ 145 ราย เป็นผู้ที่มีอายุ 16 และ 17 ปีในกลุ่มที่รับวัคซีนและยาหลอก ตามลำดับ) ทั้งนี้ มีผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 20519 ราย เป็นผู้ที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปที่ได้รับโคเมอร์เน็ตครบ 2 เข็ม

ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์ข้อมูลของการศึกษาที่ 2 ซึ่งตัดข้อมูลในวันที่ 13 มีนาคม 2564 สำหรับระยะติดตามผลแบบปกปิดข้อมูลจนถึงวันที่เปิดเผยข้อมูลของกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม มีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปทั้งสิ้น 25651 ราย (ร้อยละ 58.2) (เป็นผู้ที่ได้รับโคเมอร์เน็ต 13031 ราย และยาหลอก 12620 ราย) เป็นเวลานานกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือนหลังจากรับวัคซีนเข็มที่ 2 โดยในจำนวนนี้จะมีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 15111 ราย (เป็นผู้ที่ได้รับโคเมอร์เน็ต 7704 ราย และยาหลอก 7407 ราย) ที่มีอายุ 16 ถึง 55 ปี และผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 10 540 ราย (เป็นผู้ที่ได้รับโคเมอร์เน็ต 5327 ราย และยาหลอก 5213 ราย) ที่มีอายุ 56 ปีขึ้นไป

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปซึ่งได้รับวัคซีน 2 เข็ม คือ อาการปวดบริเวณที่ฉีด (มากกว่าร้อยละ 80) อ่อนล้า (มากกว่าร้อยละ 60) ปวดศีรษะ (มากกว่าร้อยละ 50) ปวดกล้ามเนื้อ (มากกว่าร้อยละ 40) หนาวสั่น (มากกว่าร้อยละ 30) ปวดข้อ (มากกว่าร้อยละ 20) ไข้และบวมบริเวณที่ฉีด (มากกว่าร้อยละ 10) โดยมักมีความรุนแรงเล็กน้อยหรือปานกลาง และหายเป็นปกติภายในไม่กี่วันหลังจากฉีดวัคซีน พบว่าการเกิดเหตุการณ์ของการก่อปฏิกิริยา (reactogenicity) มีความถี่น้อยกว่าเล็กน้อยโดยมีความสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น

ข้อมูลความปลอดภัยในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปจำนวน 545 รายที่ได้รับโคเมอร์เน็ต ซึ่งมีผลการตรวจ SARS-CoV-2 ในเลือดเป็นบวกที่จุดเริ่มต้นการศึกษามีความใกล้เคียงกับที่ได้พบในกลุ่มประชากรทั่วไป

ผู้ที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปี - หลังได้รับวัคซีน 2 เข็ม

ในการวิเคราะห์ข้อมูลการติดตามผลด้านความปลอดภัยระยะยาวในการศึกษาที่ 2 มีผู้ที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปี จำนวน 2260 ราย (ได้รับโคเมอร์เน็ต 1 131 ราย และ ได้รับยาหลอก 1129 ราย) โดยในจำนวนนี้ มีผู้ถูกติดตามอาการเป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนโคเมอร์เน็ตเข็มที่ 2 จำนวน 1559 ราย (786 รายได้รับโคเมอร์เน็ต และ 773 รายได้รับยาหลอก) ทั้งนี้ การประเมินความปลอดภัยในการศึกษาที่ 2 ยังไม่สิ้นสุดการศึกษา

ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมของโคเมอร์เน็ตในวัยรุ่นที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปี คล้ายกับที่พบในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปีซึ่งได้รับวัคซีน 2 เข็ม คือ อาการปวดบริเวณที่ฉีด (มากกว่าร้อยละ 90), อ่อนล้าและปวดศีรษะ (มากกว่าร้อยละ 70), ปวดกล้ามเนื้อและหนาวสั่น (มากกว่าร้อยละ 40), ปวดข้อและมีไข้ (มากกว่าร้อยละ 20)

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไป – หลังรับวัคซีนเข็มกระตุ้น

กลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาในระยะ 2/3 ของการศึกษาที่ 2 ที่เป็นผู้ใหญ่อายุ 18 ถึง 55 ปี จำนวน 306 ราย ซึ่งได้รับโคเมอร์เนตีชุดแรกครบ 2 เข็มแล้ว ได้รับโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้นหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ไปแล้วประมาณ 6 เดือน (ช่วง 4.8 ถึง 8.0 เดือน) โดยรวมแล้ว ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอาการของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นอยู่ที่ 8.3 เดือน (ช่วง 1.1 ถึง 8.5 เดือน) และผู้เข้าร่วมการศึกษา 301 รายได้รับการติดตามอาการเป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น จนถึงวันที่ตัดข้อมูล (22 พฤศจิกายน 2564)

ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมสำหรับวัคซีนเข็มกระตุ้นคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยที่พบหลังจากที่ได้รับวัคซีน 2 เข็ม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 18 ถึง 55 ปีคือ อาการปวดบริเวณที่ฉีดยา (มากกว่าร้อยละ 80) อ่อนล้า (มากกว่าร้อยละ 60) ปวดศีรษะ (มากกว่าร้อยละ 40) ปวดกล้ามเนื้อ (มากกว่าร้อยละ 30) หนาวสั่นและปวดข้อ (มากกว่าร้อยละ 20)

ในการศึกษาที่ 4 ซึ่งเป็นการศึกษาการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปซึ่งได้ถูกคัดเลือกเข้ามาจากการศึกษาที่ 2 ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้น (5081 ราย) หรือยาหลอก (5044 ราย) หลังจากที่ได้รับโคเมอร์เนตีเข็มที่ 2 ไปแล้วอย่างน้อย 6 เดือน โดยรวมแล้ว ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอาการอยู่ที่ 2.8 เดือน (ช่วง 0.3 ถึง 7.5 เดือน) หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นในระยะติดตามผลที่มีการปกปิดข้อมูลและมีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอกไปจนถึงวันที่ตัดข้อมูล (8 กุมภาพันธ์ 2565) จากผู้เข้าร่วมการศึกษาเหล่านี้ มีอยู่ 1281 ราย (เป็นผู้ที่ได้รับโคเมอร์เนตี 895 ราย และยาหลอก 386 ราย) ที่ได้รับการติดตามอาการเป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 4 เดือน หลังจากที่ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้น ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใหม่จากโคเมอร์เนตี

การฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นหลังจากการฉีดวัคซีนชุดแรกด้วยวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ชนิดอื่นที่ได้รับอนุญาต

ในการศึกษาอิสระ 5 การศึกษาเกี่ยวกับการใช้วัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้นในผู้ที่ได้รับวัคซีนชุดแรกด้วยวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ชนิดอื่นที่ได้รับอนุญาตครบแล้ว (วัคซีนเข็มกระตุ้นต่างชนิดกัน) ไม่พบประเด็นด้านความปลอดภัยใหม่ (ดูหัวข้อ 5.1. คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

โคเมอร์เนตีที่ปรับเปลี่ยนสำหรับสายพันธุ์โอไมครอน

ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไป – หลังได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4)

ในกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาจากการศึกษาที่ 5 (ระยะ 2/3) ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 12 ถึง 17 ปี จำนวน 107 ราย ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 18 ถึง 55 ปีจำนวน 313 ราย และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 56 ปีขึ้นไปจำนวน 306 ราย ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีครบ 3 เข็ม ได้รับวัคซีนชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (15/15 ไมโครกรัม) เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) หลังได้รับวัคซีนเข็มที่ 3 ไปแล้ว 5.4 ถึง 16.9 เดือน ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอาการอย่างน้อย 1.5 เดือน

ข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมสำหรับวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) มีความคล้ายคลึงกับข้อมูลความปลอดภัยที่พบหลังจากได้รับวัคซีน 3 เข็ม อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไปคือ อาการปวดบริเวณที่ฉีดยา (มากกว่าร้อยละ 60) อ่อนล้า (มากกว่าร้อยละ 50) ปวดศีรษะ (มากกว่าร้อยละ 40) ปวดกล้ามเนื้อ (มากกว่าร้อยละ 20) หนาวสั่น (มากกว่าร้อยละ 10) และปวดข้อ (มากกว่าร้อยละ 10)

ตารางแสดงอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกของการใช้โคเมอร์เนตและโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 รวมถึงการใช้โคเมอร์เนตภายหลังการอนุมัติในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในระหว่างการศึกษาทางคลินิกได้แสดงไว้ด้านล่างตามหมวดความถี่ต่อไปนี้

- พบบ่อยมาก (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10)
- พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100 ถึงน้อยกว่า 1/10)
- พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1000 ถึงน้อยกว่า 1/100)
- พบน้อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10000 ถึงน้อยกว่า 1/1000)
- พบน้อยมาก (น้อยกว่า 1/10000)
- ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

ตารางที่ 1 : อาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกของการใช้โคเมอร์เนตและโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 รวมถึงการใช้โคเมอร์เนตภายหลังการอนุมัติในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$)	พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$)	พบบ่อย (น้อยกว่า) ($\geq 1/1000$ ถึง $< 1/100$)	พบน้อย ($\geq 1/10\ 000$ ถึง $< 1/1000$)	พบน้อยมาก ($< 1/10000$)	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง		ภาวะต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) ^a				
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน			ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (ตัวอย่างเช่น ผื่นคัน ลมพิษ ^b angioedema ^b)			การแพ้แบบ anaphylaxis
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและโภชนาการ			ความอยากอาหารลดลง			
ความผิดปกติทางจิต			นอนไม่หลับ			

ระบบอวัยวะของร่างกาย	พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$)	พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$)	พบบ่อย ($\geq 1/1000$ ถึง $< 1/100$)	พบน้อย ($\geq 1/10\ 000$ ถึง $< 1/1000$)	พบน้อยมาก ($< 1/10000$)	ไม่ทราบความถี่ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มีอยู่)
ความผิดปกติของระบบประสาท	ปวดศีรษะ		มีนงง ^d ง่วงซึม	อัมพาตเฉียบพลันที่ใบหน้า (acute peripheral facial paralysis) ^c		ความรู้สึกร่วมสัมผัส (paraesthesia) ^d ความรู้สึกร่วมสัมผัสลดลง (hypoesthesia) ^d
ความผิดปกติของระบบหัวใจ					กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ ^d เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ^d	
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	ท้องเสีย ^d	คลื่นไส้ อาเจียน ^d				
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง			ภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (hyperhidrosis) เหงื่อออกตอนกลางคืน			Erythema multiforme ^d
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ		ปวดตามแขนขา ^c			
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม						ประจำเดือนมาผิดปกติ ^h
ความผิดปกติทั่วไปและสภาพของบริเวณที่ฉีดยา	ปวดบริเวณที่ฉีดยา อ่อนล้า หนาวสั่น มีไข้ บวมบริเวณที่ฉีดยา	ผิวหนังแดง บริเวณที่ฉีดยา	อ่อนเพลีย ความรู้สึกร่วมสัมผัส สบาย คันบริเวณที่ฉีดยา			อาการบวมมากผิดปกติที่แขนขาที่ฉีดวัคซีน ^d อาการบวมที่ใบหน้า ^g

- a. พบภาวะต่อมน้ำเหลืองโต (lymphadenopathy) บ่อยกว่าในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 5 ปีขึ้นไปหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 2.8) เมื่อเทียบกับหลังได้รับวัคซีนชุดแรก (น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 0.9)
- b. ความถี่ในการพบลมพิษ และ angioedema คือ พบน้อย
- c. จากการติดตามผลด้านความปลอดภัยของการศึกษาทางคลินิกไปจนถึงวันที่ 14 พฤศจิกายน 2563 มีรายงานพบอัมพาตเฉียบพลันที่ใบหน้า (หรือใบหน้าอัมพาตครึ่งซีก) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 จำนวน 4 ราย วันที่เริ่มมีอาการอัมพาตที่ใบหน้าคือ วันที่ 37 หลังการฉีดวัคซีนเข็มที่ 1 (ผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่ได้รับการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2) และวันที่ 3, 9 และ 48 หลังการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 ไม่มีรายงานพบการเกิดอัมพาตเฉียบพลันที่ใบหน้า (หรือใบหน้าอัมพาตครึ่งซีก) ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาหลอก
- d. อาการไม่พึงประสงค์ที่รายงานภายหลังการอนุมัติให้ใช้
- e. อ้างถึงแขนข้างที่ฉีดวัคซีน
- f. พบอาการไข้หลังการฉีดวัคซีนเข็มที่ 2 เมื่อเทียบกับเข็มแรก
- g. มีรายงานการเกิดอาการบวมที่ใบหน้าในผู้รับวัคซีนที่เคยฉีดฟิลเลอร์ใต้ผิวหนังหลังวัคซีนออกวางจำหน่ายในท้องตลาด
- h. ปรากฏว่ารายงานส่วนใหญ่มีลักษณะที่ไม่ร้ายแรงและเกิดขึ้นชั่วคราว

คำอธิบายอาการไม่พึงประสงค์

กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ

พบความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเพิ่มขึ้นหลังจากการฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตี โดยพบสูงสุดในเพศชายวัยหนุ่ม (ดูหัวข้อ 4.4. คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

การศึกษาเภสัชระบาดวิทยาของยุโรปขนาดใหญ่สองการศึกษาได้ประมาณความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในเพศชายวัยหนุ่มหลังจากการฉีดโคเมอร์เนตีเข็มที่ 2 โดยการศึกษาหนึ่งพบว่าในช่วง 7 วันหลังจากการฉีดเข็มที่ 2 พบการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเพิ่มขึ้นประมาณ 0.265 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 0.255-0.275) รายต่อ 10000 ราย ในเพศชายที่มีอายุ 12 – 29 ปี เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน ในอีกการศึกษาหนึ่ง ในช่วง 28 วันหลังจากการฉีดเข็มที่ 2 มีผู้ที่เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบเพิ่มขึ้น 0.56 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% 0.37-0.74) รายต่อ 10000 ราย ในเพศชายที่มีอายุ 16 – 24 ปี เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ฉีดวัคซีน

ข้อมูลที่มีจำกัดบ่งชี้ว่าความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบและเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบหลังการฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตีในเด็กที่มีอายุ 5 ถึง 11 ปีดูเหมือนว่าจะต่ำกว่าในเด็กที่มีอายุ 12 ถึง 17 ปี

การรายงานเหตุการณ์ที่สงสัยว่าจะเป็นอาการไม่พึงประสงค์

การรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สงสัยหลังจากได้รับอนุญาตของผลิตภัณฑ์ยาเป็นสิ่งสำคัญ ช่วยให้สามารถตรวจสอบความสมดุลของประโยชน์/ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยาอย่างต่อเนื่อง

4.9. การได้รับยาเกินขนาด

ข้อมูลการได้รับยาเกินขนาดได้มาจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 52 ราย ที่รวมอยู่ในการศึกษาทางคลินิก ซึ่งได้รับโคเมอร์เนตี 58 ไมโครกรัม เนื่องมาจากความผิดพลาดในการเจือจาง ผู้รับวัคซีนไม่ได้รายงานถึงการเพิ่มขึ้นของการก่อปฏิกิริยา (reactogenicity) หรืออาการไม่พึงประสงค์

ในกรณีของการได้รับยาเกินขนาด แนะนำให้ตรวจติดตามการทำงานของอวัยวะสำคัญในการคงชีพและอาจให้การรักษาตามอาการ

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1. คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: วัคซีน วัคซีนไวรัส รหัส ATC: J07BN01

กลไกการออกฤทธิ์

Messenger RNA ที่ถูกดัดแปลงนิวคลีโอไซด์ในวัคซีนโคเมอร์เนตถูกสร้างขึ้นในอนุภาคไขมันขนาดนาโน ซึ่งทำให้สามารถส่ง non-replicating RNA เข้าไปในเซลล์โฮสต์เพื่อให้สามารถมีการแสดงออกของ S แอนติเจนของ SARS-CoV-2 โดยตรงอย่างชั่วคราวได้ mRNA นี้มีรหัสสำหรับ membrane-anchored, full-length S ที่มีการกลายพันธุ์สองตำแหน่งภายในสายเกลียวกลาง (central helix) การกลายพันธุ์ของกรดอะมิโนสองตัวนี้เป็นโปรลีน (proline) จะบังคับให้ S อยู่ในโครงสร้างแบบ prefusion conformation ซึ่งเป็นโครงสร้างที่เป็นการต้องการมากกว่าในแง่ของการเป็นแอนติเจน วัคซีนกระตุ้นให้เกิดทั้งแอนติบอดีที่ยับยั้งการติดเชื้อ (neutralising antibody) และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของเซลล์ต่อแอนติเจนของหนาม (S) ซึ่งอาจมีส่วนช่วยในการป้องกันจากการติดเชื้อโรคโควิด-19

ประสิทธิผลทางคลินิก

โคเมอร์เนตที่ปรับเปลี่ยนสำหรับสายพันธุ์โอไมครอน

ความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไป – หลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4)

ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาจากการศึกษาที่ 5 ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 12 ถึง 17 ปี จำนวน 105 ราย ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 18 ถึง 55 ปี จำนวน 297 ราย และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 56 ปีขึ้นไป จำนวน 286 ราย ซึ่งเคยได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตชุดแรก (primary series) จำนวน 2 เข็ม และวัคซีนเข็มกระตุ้นมาก่อน ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 12 ถึง 17 ปี อายุ 18 ถึง 55 ปี และอายุ 56 ปีขึ้นไป ผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 75.2 ร้อยละ 71.7 และร้อยละ 61.5 มีผลการตรวจ SARS-CoV-2 เป็นบวกที่ค่าตั้งต้นของการศึกษา ตามลำดับ

การวิเคราะห์ค่าไตเตอร์ของแอนติบอดีที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสที่ร้อยละ 50 (NT50) ต่อเชื้อสายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 และต่อเชื้อสายพันธุ์อ้างอิงในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 56 ปีขึ้นไป ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) ในการศึกษาที่ 5 โดยเทียบกับกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาจากการศึกษาที่ 4 ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) ได้แสดงให้เห็นถึงความเหนือกว่าของโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เทียบกับโคเมอร์เนต โดยพิจารณาจากอัตราส่วนเฉลี่ยเรขาคณิต (GMR) และความไม่ด้อยกว่า ซึ่งพิจารณาตามความแตกต่างในอัตรา การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการต้านเชื้อสายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 และความไม่ด้อยกว่าของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อเชื้อสายพันธุ์อ้างอิงที่พิจารณาตาม GMR (ตารางที่ 2)

การวิเคราะห์ NT50 ต่อเชื้อสายพันธุ์โอไมครอน BA.4/BA.5 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 18 ถึง 55 ปีเมื่อเทียบกับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 56 ปีขึ้นไป ซึ่งได้รับโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 เข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) ในการศึกษาที่ 5 ได้แสดงให้เห็นถึงความไม่ด้อยกว่าของการตอบสนองต่อการต้านเชื้อสายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 18 ถึง 55 ปีเมื่อเทียบกับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 56 ปีขึ้นไป ทั้งในแง่ของ GMR และความแตกต่างในอัตราการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (ตารางที่ 2)

นอกจากนี้ การศึกษาายังได้ทำการประเมินระดับ NT50 ของแอนติบอดีต่อต้านเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 และสายพันธุ์อ้างอิงก่อนการฉีดวัคซีน และที่ 1 เดือนหลังการฉีดวัคซีนในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2. ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต (GMTs) ต่อเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 (NT50) และความแตกต่างในร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือนหลังการฉีดวัคซีน - โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 จากการศึกษาที่ 5 และโคเมอร์เนตจากกลุ่มย่อยของการศึกษาที่ 4 - ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 - กลุ่มประชากรความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่สามารถประเมินผลได้

ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิตต่อเชื้อ SARS-CoV-2 (NT50) ที่ 1 เดือนหลังการฉีดวัคซีน								
การตรวจวิเคราะห์การหักล้างฤทธิ์ของเชื้อ SARS-CoV-2	การศึกษาที่ 5 โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5		กลุ่มย่อยของ การศึกษาที่ 4 โคเมอร์เนต		การเปรียบเทียบ กลุ่มอายุ	การเปรียบเทียบ กลุ่มวัคซีน		
	อายุ 18 ถึง 55 ปี		อายุ 56 ปีขึ้นไป		โคเมอร์เนตชนิด สายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอ ไมครอน BA.4-5 อายุ 18 ถึง 55 ปี/อายุ 56 ปี ขึ้นไป	อายุ 56 ปีขึ้นไป โคเมอร์เนตชนิด สายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอ ไมครอน BA.4-5 /โคเมอร์เนต		
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 - NT50 (ค่าไตเตอร์) ^d	297	4455.9 (3851.7, 5154.8)	284	4158.1 (3554.8, 4863.8)	282	938.9 (802.3, 1098.8)	0.98 (0.83, 1.16) ^e	2.91 (2.45, 3.44) ^f
สายพันธุ์อ้างอิง - NT50 (ค่าไตเตอร์) ^d	-	-	286	16250.1 (14499.2, 18212.4)	289	10415.5 (9366.7, 11581.8)	-	1.38 (1.22, 1.56) ^g

ความแตกต่างในร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือนหลังการฉีดวัคซีน								
	โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5				กลุ่มย่อยของ การศึกษาที่ 4 โคเมอร์เนต		การเปรียบเทียบ กลุ่มอายุ	การเปรียบเทียบ กลุ่มวัคซีน อายุ 56 ปีขึ้นไป
	อายุ 18 ไปจนถึง 55 ปี		อายุ 56 ปีขึ้นไป		อายุ 56 ปีขึ้นไป		โคเมอร์เนตชนิด สายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอ ไมครอน BA.4-5 อายุ 18 ถึง 55 ปี/อายุ 56 ปี ขึ้นไป	โคเมอร์เนตชนิด สายพันธุ์ดั้งเดิม/ สายพันธุ์โอ ไมครอน BA.4-5 /โคเมอร์เนต
การตรวจ วิเคราะห์การ หักล้างฤทธิ์ของ เชื้อ SARS-CoV- 2	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI) ^k	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI) ^k	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI) ⁱ	ความแตกต่าง ^k (95% CI) ⁱ	ความแตกต่าง ^k (95% CI) ⁱ
สายพันธุ์โอ ไมครอน BA.4-5 - NT50 (ค่าไต เตอร์) ^d	294	180 (61.2) (55.4, 66.8)	282	188 (66.7) (60.8, 72.1)	273	127 (46.5) (40.5, 52.6)	-3.03 (-9.68, 3.63) ^m	26.77 (19.59, 33.95) ⁿ

คำย่อ: CI = ช่วงความเชื่อมั่น; GMR = อัตราส่วนเฉลี่ยเรขาคณิต; GMT = ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต; LLOQ = ขีดจำกัดล่างของการวัดเชิงปริมาณ; LS = กำลังสองน้อยที่สุด; NT50 = ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสที่ร้อยละ 50; SARS-CoV-2 = กลุ่มอาการทางระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2
หมายเหตุ: การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้กำหนดให้เป็นการเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่าจากค่าตั้งต้นของการศึกษา หากการวัดที่ค่าตั้งต้นของการศึกษามีค่าต่ำกว่า LLOQ ผลการตรวจวิเคราะห์หลังการฉีดวัคซีนที่มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ $4 \times$ LLOQ จะถือว่ามีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน

- a. n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการทดสอบที่ได้ระบุไว้ที่จุดเวลาในการเก็บตัวอย่างที่กำหนด
- b. GMTs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% คำนวณโดยการยกกำลังลอการิทึมเฉลี่ยของไตเตอร์และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution) ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ต่ำกว่า LLOQ ถูกกำหนดไว้ที่ $0.5 \times$ LLOQ
- c. GMRs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% คำนวณโดยการยกกำลังความแตกต่างใน LS เฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน โดยพิจารณาตามการวิเคราะห์ค่าไตเตอร์การหักล้างฤทธิ์ที่แปลงข้อมูลในลอการิทึมโดยใช้โมเดลการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นในแง่ของค่าไตเตอร์การหักล้างฤทธิ์ที่ค่าตั้งต้นของการศึกษา (log scale) และกลุ่มวัคซีนหรือกลุ่มอายุ
- d. ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่ร้อยละ 50 (SARS-CoV-2 NT50) ถูกกำหนดโดยใช้การตรวจวิเคราะห์ 384-well assay platform (สายพันธุ์ดั้งเดิม [USA-WA1/2020 ซึ่งถูกแยกเชื้อในเดือนมกราคม 2563] และสายพันธุ์โอไมครอน B.1.1.529 สายพันธุ์ย่อย BA.4/BA.5) ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง
- e. ความไม่ด้อยกว่าจะบรรลุ หากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับ GMR อยู่ที่มากกว่า 0.67
- f. ความเหนือกว่าจะบรรลุ หากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับ GMR อยู่ที่มากกว่า 1
- g. ความไม่ด้อยกว่าจะบรรลุ หากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับ GMR อยู่ที่มากกว่า 0.67 และการประมาณค่าแบบจุดของ GMR อยู่ที่ มากกว่าหรือเท่ากับ 0.8
- h. N = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการทดสอบที่ได้ระบุไว้ทั้งที่จุดเวลาก่อนการฉีดวัคซีน และจุดเวลาในการเก็บตัวอย่างที่ระบุ ค่านี้จะใช้เป็นตัวหารในการคำนวณร้อยละ
- i. n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันสำหรับการทดสอบที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาที่เก็บตัวอย่างที่ระบุ
- j. ช่วงความเชื่อมั่นแบบ exact 2-sided ได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson
- k. ความแตกต่างในสัดส่วนแสดงไว้ในรูปของร้อยละ
- l. ช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided พิจารณาตามวิธี Miettinen และ Nurminen ที่ถูกแบ่งชั้นภูมิโดยหมวดหมู่ของไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสที่ค่าตั้งต้นของการศึกษา (น้อยกว่าค่ามัธยฐาน, มากกว่าหรือเท่ากับค่ามัธยฐาน) สำหรับความแตกต่างในสัดส่วน ค่ามัธยฐานของไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสที่ค่าตั้งต้นของการศึกษาคำนวณตามข้อมูลที่นำมารวมกันในกลุ่มเปรียบเทียบ 2 กลุ่ม
- m. ความไม่ด้อยกว่าจะบรรลุ หากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับความแตกต่างในร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอยู่ที่ มากกว่าร้อยละ -10
- n. ความไม่ด้อยกว่าจะบรรลุ หากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% สำหรับความแตกต่างในร้อยละของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอยู่ที่ มากกว่าร้อยละ -5

ตารางที่ 3. ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต - กลุ่มย่อยของผู้ที่ฉีดวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ของการศึกษาที่ 5 - ก่อนและที่ 1 เดือนหลังได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น (เข็มที่ 4) - ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 12 ปีขึ้นไป - มีหรือไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ - กลุ่มประชากรความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่สามารถประเมินผลได้

การตรวจวิเคราะห์การหักล้างฤทธิ์ของเชื้อ SARS-CoV-2	จุดเวลาที่เก็บตัวอย่าง ^a	โคเมอร์เนต ชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5					
		อายุ 12 ถึง 17 ปี		อายุ 18 ถึง 55 ปี		อายุ 56 ปีขึ้นไป	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 - NT50 (ค่าไตเตอร์) ^d	ก่อนฉีดวัคซีน	104	1105.8 (835.1, 1464.3)	294	569.6 (471.4, 688.2)	284	458.2 (365.2, 574.8)
	ที่ 1 เดือน	105	8212.8 (6807.3, 9908.7)	297	4455.9 (3851.7, 5154.8)	284	4158.1 (3554.8, 4863.8)
สายพันธุ์อ้างอิง - NT50 (ค่าไตเตอร์) ^d	ก่อนฉีดวัคซีน	105	6863.3 (5587.8, 8430.1)	296	4017.3 (3430.7, 4704.1)	284	3690.6 (3082.2, 4419.0)
	ที่ 1 เดือน	105	23641.3 (20473.1, 27299.8)	296	16323.3 (14686.5, 18142.6)	286	16250.1 (14499.2, 18212.4)

คำย่อ: CI = ช่วงความเชื่อมั่น; GMT = ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต; LLOQ = ขีดจำกัดล่างของการวัดเชิงปริมาณ; NT50 = ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัสที่ร้อยละ 50; SARS-CoV-2 = กลุ่มอาการทางระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2

- การเก็บตัวอย่างเลือดตามจุดเวลาที่กำหนดไว้ตามเกณฑ์การวิจัย
- n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการทดสอบที่ได้ระบุไว้ที่จุดเวลาในการเก็บตัวอย่างที่กำหนด
- GMTs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% คำนวณโดยการยกกำลังลอการิทึมเฉลี่ยของไตเตอร์และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution) ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ต่ำกว่า LLOQ ถูกกำหนดไว้ที่ $0.5 \times \text{LLOQ}$
- ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ที่ร้อยละ 50 (SARS-CoV-2 NT50) ถูกกำหนดโดยใช้การตรวจวิเคราะห์ 384-well assay platform (สายพันธุ์ดั้งเดิม [USA WA1/2020 ซึ่งถูกแยกเชื้อในเดือนมกราคม 2563] และสายพันธุ์โอไมครอน B.1.1.529 สายพันธุ์ย่อย BA.4/BA.5) ที่ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง

โคเมอร์เนตขนาด 30 ไมโครกรัม

การศึกษาที่ 2 เป็นการศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 1/2/3 แบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก ปกปิดข้อมูลผู้สังเกตการณ์ที่ดำเนินการในหลายศูนย์ หลายประเทศ เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม คัดเลือกผู้รับวัคซีน และประเมินประสิทธิผลในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป การสุ่มได้รับการแบ่งชั้นตามอายุ ดังนี้ อายุ 12 ถึง 15 ปี อายุ 16 ถึง 55 ปี หรืออายุ 56 ปีขึ้นไป โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อยร้อยละ 40 อยู่ในกลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 56 ปี การศึกษานี้คัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษามีภูมิคุ้มกันบกพร่องและเป็นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกหรือทางจุลชีววิทยาว่าเป็นโรคโควิด-19 มาก่อน ออกจากการศึกษา สำหรับผู้ที่มีโรคประจำตัวที่เป็นมาก่อนหน้าแต่มีอาการคงที่ (ตามนิยาม คือ ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญด้านการรักษา หรือเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาลจากการแย่งของโรค ตลอดช่วงระยะเวลา 6 สัปดาห์ก่อนการเข้าร่วมการศึกษา) ได้ถูกคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาเช่นเดียวกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสภูมิคุ้มกันบกพร่องในคน (human

immunodeficiency virus [HIV]) ไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C [HCV]) หรือไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus [HBV]) ที่มีอาการคงที่

ประสิทธิผลของวัคซีนในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป - หลังได้รับวัคซีน 2 เข็ม

ในส่วนของระยะที่ 2/3 ของการศึกษาที่ 2 จากข้อมูลที่เก็บสะสมจนถึงวันที่ 14 พฤศจิกายน 2563 ผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณ 44 000 ราย ถูกสุ่มอย่างเท่าเทียมกันและได้รับวัคซีนชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอเพื่อป้องกันโรคโควิด-19 ที่ได้รับอนุมัติในขั้นต้นหรือยาหลอก 2 เข็ม การวิเคราะห์ประสิทธิผลได้รวมผู้ที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ภายใน 19 ถึง 42 วันหลังจากที่ฉีดวัคซีนเข็มแรก ผู้รับวัคซีนส่วนใหญ่ (ร้อยละ 93.1) ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ภายใน 19 วันถึง 23 วันหลังจากที่ฉีดวัคซีนเข็มแรก ทั้งนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะถูกติดตามผลนาน 24 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลต่อโรคโควิด-19 ในการศึกษาทางคลินิกนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษาจำเป็นต้องเว้นระยะเวลอย่างน้อย 14 วันก่อนและหลังการฉีดวัคซีนใช้ขวดใหญ่เพื่อที่จะได้รับยาหลอกหรือวัคซีนชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอเพื่อป้องกันโรคโควิด-19 รวมทั้งจำเป็นต้องเว้นระยะเวลอย่างน้อย 60 วันก่อนและหลังการรับผลิตภัณฑ์ที่ผลิตมาจากเลือด/พลาสมา หรืออิมมูโนโกลบูลินไปจนเสร็จสิ้นการสรุปข้อมูลการศึกษาเพื่อที่จะได้รับยาหลอกหรือวัคซีนชนิดเอ็มอาร์เอ็นเอเพื่อป้องกันโรคโควิด-19

ในการวิเคราะห์จุดยุติหลักทางด้านประสิทธิผลได้รวมผู้เข้าร่วมการศึกษา 36 621 รายที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป (18 242 รายในกลุ่มที่รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 และ 18 379 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) โดยเป็นผู้ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนจนถึง 7 วันหลังจากที่รับวัคซีนเข็มที่ 2 ทั้งนี้ ผู้เข้าร่วมการศึกษา 134 รายเป็นผู้ที่มีอายุระหว่าง 16 ถึง 17 ปี (66 รายในกลุ่มที่รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 และ 68 รายในกลุ่มที่รับยาหลอก) และผู้เข้าร่วมการศึกษา 1 616 รายเป็นผู้ที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป (804 รายในกลุ่มที่รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 และ 812 รายในกลุ่มที่รับยาหลอก)

ณ เวลาที่ทำการวิเคราะห์ประสิทธิผลหลัก ได้ทำการติดตามอาการของโรคโควิด-19 ที่แสดงอาการในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 2 214 person-years สำหรับกลุ่มที่รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 และทั้งสิ้น 2 222 person-years ในกลุ่มที่รับยาหลอก

ไม่มีความแตกต่างที่มีความหมายทางคลินิกในประสิทธิผลโดยรวมของวัคซีนในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง รวมถึงผู้ที่มิโรคที่เกิดร่วมกัน 1 โรคขึ้นไป ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง (ตัวอย่างเช่น โรคหืด มีดัชนีมวลกาย (body mass index [BMI]) มากกว่าหรือเท่ากับ 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร โรคปอดเรื้อรัง เบาหวาน ความดันโลหิตสูง)

ข้อมูลประสิทธิผลของวัคซีนแสดงไว้ใน ตารางที่ 4

ตารางที่ 4: ประสิทธิภาพของวัคซีน – การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกจาก 7 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 โดยเรียงตามกลุ่มย่อยของอายุ – ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อก่อน 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 – ประชากรที่สามารถประเมินประสิทธิภาพได้ (7 วัน)

การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกจาก 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน*			
กลุ่มย่อย	วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 N ^a = 18,198 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ยาหลอก N ^a = 18,325 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ประสิทธิภาพของวัคซีน % (95% CI) ^e
ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด	8 2.214 (17411)	162 2.222 (17511)	95.0 (90.0, 97.9)
16 ถึง 64 ปี	7 1.706 (13549)	143 1.710 (13618)	95.1 (89.6, 98.1)
65 ปีขึ้นไป	1 0.508 (3848)	19 0.511 (3880)	94.7 (66.7, 99.9)
65 ถึง 74 ปี	1 0.406 (3074)	14 0.406 (3095)	92.9 (53.1, 99.8)
75 ปีขึ้นไป	0 0.102 (774)	5 0.106 (785)	100.0 (-13.1, 100.0)

หมายเหตุ: รายงานผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจยืนยันด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสแบบย้อนกลับ (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction [RT-PCR]) และมีอาการอย่างน้อยที่สุด 1 อาการที่สอดคล้องกับอาการของโควิด-19 [*คำจำกัดความของรายงานผู้ป่วย: (มีอาการอย่างน้อยที่สุด 1 อาการของ) มีไข้ ไอที่เกิดขึ้นใหม่หรือไอเพิ่มขึ้น หายใจลำบากที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีอาการเพิ่มขึ้น หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีอาการเพิ่มขึ้น สูญเสียการรับรสหรือรับกลิ่นที่เกิดขึ้นใหม่ เจ็บคอ ท้องเสีย หรืออาเจียน]

* ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาหรือทางไวรัสวิทยา (ก่อน 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนครั้งสุดท้าย) ของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอดีต (นั่นคือ มีผลการตรวจ N-binding antibody [ซีรัม] เป็นลบที่การนัดตรวจครั้งที่ 1 และตรวจไม่พบ SARS-CoV-2 โดยการตรวจ nucleic acid amplification tests (NAAT) [การป้ายโพรงจมูก] ที่การนัดตรวจครั้งที่ 1 และ 2) และมีผลการตรวจ NAAT (การป้ายโพรงจมูก) เป็นลบที่การนัดตรวจที่ไม่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้าก่อน 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ถูกรวมเข้าไปในการวิเคราะห์ข้อมูล

- N = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาวិชาลัยในกลุ่มที่ระบุ
- n1 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาวิชาลัยที่ตรงตามนิยามจุดยุติ
- ระยะเวลาในการเฝ้าระวังทั้งหมดในหน่วย 1000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานผู้ป่วยโรคโควิด-19 คือ จาก 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ถึงจุดสิ้นสุดระยะเวลาเฝ้าระวัง
- n2 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ
- ช่วงความเชื่อมั่นของการทดสอบ (confidence interval [CI]) แบบ 2-sided สำหรับประสิทธิภาพของวัคซีนได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson ที่ได้รับการปรับให้เข้ากับระยะเวลาในการเฝ้าระวัง ไม่ได้ปรับ CI สำหรับความหลากหลาย

ประสิทธิภาพของวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 ในการป้องกันการเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกจาก 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 เมื่อเทียบกับยาหลอกอยู่ที่ร้อยละ 94.6 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับร้อยละ 89.6 ถึงร้อยละ 97.6) ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไปที่มีหรือไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน

นอกจากนี้ การวิเคราะห์กลุ่มย่อยของจุดยุติหลักทางด้านประสิทธิผลได้แสดงให้เห็นถึงค่าประมาณการจุดยุติทางด้านประสิทธิผลที่คล้ายคลึงกันทั่วทั้งกลุ่มที่แบ่งตามเพศ เชื้อชาติ และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีโรคร่วมที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง

การปรับปรุงการวิเคราะห์ประสิทธิผลด้วยจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด-19 ที่มีการตรวจยืนยัน ที่เกิดขึ้นในการติดตามผลของกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุมเพิ่มเติม ซึ่งมีระยะเวลาจนถึง 6 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในประชากรด้านประสิทธิผล

ข้อมูลด้านประสิทธิผลของวัคซีนที่ได้ปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันได้แสดงไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5: ประสิทธิภาพของวัคซีน – การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกตั้งแต่ 7 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 แบ่งตามกลุ่มอายุ – ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2* ก่อนหน้า 7 วันหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 – ประชากรที่สามารถประเมินประสิทธิผลได้ (7 วัน) ในระหว่างระยะติดตามผลที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก

กลุ่มย่อย	วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 N ^a =20998 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ยาหลอก N ^a =21096 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ประสิทธิผลของวัคซีน % (95% CI ^e)
ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด ^f	77 6.247 (20712)	850 6.003 (20713)	91.3 (89.0, 93.2)
16 ถึง 64 ปี	70 4.859 (15519)	710 4.654 (15,515)	90.6 (87.9, 92.7)
65 ปีขึ้นไป	7 1.233 (4192)	124 1.202 (4226)	94.5 (88.3, 97.8)
65 ถึง 74 ปี	6 0.994 (3350)	98 0.966 (3379)	94.1 (86.6, 97.9)
75 ปีขึ้นไป	1 0.239 (842)	26 0.237 (847)	96.2 (76.9, 99.9)

หมายเหตุ: รายงานผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันโดยการตรวจด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสแบบย้อนกลับ (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction [RT-PCR]) ร่วมกับมีอาการอย่างน้อยที่สุด 1 อาการที่สอดคล้องกับอาการของโรคโควิด-19 (อาการต่าง ๆ รวมถึง: มีไข้ อาการไอที่เกิดขึ้นใหม่หรืออาการไอเพิ่มขึ้น หายใจลำบากที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีอาการเพิ่มขึ้น หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีอาการเพิ่มขึ้น สูญเสียการรับรสหรือรับกลิ่นที่เกิดขึ้นใหม่ เจ็บคอ ท้องเสีย อาเจียน)

* ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอดีต (นั่นคือมีผลการตรวจ N-binding antibody [ซีรัม] เป็นลบที่การนัดตรวจครั้งที่ 1 และตรวจไม่พบเชื้อ SARS-CoV-2 โดยการตรวจ NAAT [การป้ายโพรงจมูก] ที่การนัดตรวจครั้งที่ 1 และ 2) และมีผลการตรวจ NAAT (การป้ายโพรงจมูก) เป็นลบที่การนัดตรวจที่ไม่ได้กำหนดไว้ก่อน 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ถูกรวมเข้าในการวิเคราะห์ข้อมูล

- N = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่กำหนด
- n1 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นไปตามคำจำกัดความของจุดยุติ
- ระยะเวลาในการเฝ้าระวังทั้งหมดในหน่วย 1000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษา

กลุ่มย่อย	วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับ ป้องกัน โรคโควิด-19 N ^a =20998 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ยาหลอก N ^a =21096 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ประสิทธิผลของ วัคซีน % (95% CI ^e)
-----------	---	--	---

ทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานจำนวนผู้ป่วยสะสม คือ จาก 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ถึงจุดสิ้นสุดระยะเวลาเฝ้าระวัง

d. n2 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความเสี่ยงสำหรับจุดยุติ

e. ช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95% แบบ 2-sided สำหรับประสิทธิผลของวัคซีนได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson ที่ปรับให้เข้ากับระยะเวลาในการเฝ้าระวัง

f. รวมจำนวนผู้ป่วยที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปี ที่มีผลการตรวจยืนยัน: 0 รายในกลุ่มที่รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19; 16 รายในกลุ่มที่รับยาหลอก

ในการวิเคราะห์ประสิทธิผลจากข้อมูลที่ได้ปรับให้เป็นปัจจุบัน ประสิทธิภาพของวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 ในการป้องกันการเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกนับตั้งแต่ 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอยู่ที่ร้อยละ 91.1 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับร้อยละ 88.8 ถึงร้อยละ 93.0) ในช่วงเวลาที่เชื้อสายพันธุ์อัลฟาเป็นสายพันธุ์หลักที่แพร่ระบาดในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่อยู่ในกลุ่มประชากรประสิทธิผลที่มีหรือไม่มีหลักฐานการตรวจ SARS-CoV-2 มาก่อน

นอกจากนี้ ข้อมูลการวิเคราะห์กลุ่มย่อยด้านประสิทธิผลที่ได้ปรับให้เป็นปัจจุบันได้แสดงให้เห็นถึงค่าประมาณการจุดยุติทางด้านประสิทธิผลที่คล้ายคลึงกันทั่วทั้งกลุ่มที่แบ่งตามเพศ กลุ่มเชื้อชาติ ภูมิศาสตร์ และผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีโรคร่วมและเป็นโรคอ้วนซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง

ประสิทธิผลของวัคซีนต่อโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง

การวิเคราะห์วัตถุประสงค์รองด้านประสิทธิผลจากข้อมูลที่ได้ปรับให้เป็นปัจจุบันสนับสนุนประโยชน์ของวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 ในการป้องกันโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรง

ณ วันที่ 13 มีนาคม 2564 ได้มีการนำเสนอประสิทธิผลของวัคซีนในการป้องกันโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงเฉพาะในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีประวัติติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนเท่านั้น (ตารางที่ 6) เนื่องจากจำนวนรายงานของโรคโควิด-19 ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนใกล้เคียงกับรายงานในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีประวัติติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนทั้งในกลุ่มที่รับวัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ตารางที่ 6: ประสิทธิภาพของวัคซีน - การเกิดโรคโควิด-19 ที่มีอาการรุนแรงครั้งแรกในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีอาการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนโดยอิงตามคำจำกัดความขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (FDA)* หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 1 หรือนับตั้งแต่วันที่ 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในระยะติดตามผลที่มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก

	วัคซีนเอ็มอาร์เอ็นเอสำหรับป้องกันโรคโควิด-19 ราย n1 ^a ระยะเวลาการเฝ้าระวัง (n2 ^b)	ยาหลอก ราย n1 ^a ระยะเวลาการเฝ้าระวัง (n2 ^b)	ประสิทธิภาพของวัคซีน % (95% CI ^c)
หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 1 ^d	1 8.439 ^e (22505)	30 8.288 ^e (22435)	96.7 (80.3, 99.9)
7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ^f	1 6.522 ^g (21649)	21 6.404 ^g (21730)	95.3 (70.9, 99.9)

หมายเหตุ: รายงานผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันโดยการตรวจด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสแบบย้อนกลับ (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction [RT-PCR]) ร่วมกับมีอาการอย่างน้อยที่สุด 1 อาการที่สอดคล้องกับอาการของโรคโควิด-19 (อาการต่าง ๆ รวมถึง: มีไข้ อาการไอที่เกิดขึ้นใหม่หรืออาการไอเพิ่มขึ้น หายใจลำบากที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีอาการเพิ่มขึ้น หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีอาการเพิ่มขึ้น สูญเสียการรับรสหรือรับกลิ่นที่เกิดขึ้นใหม่ เจ็บคอ ท้องเสีย อาเจียน)

* การเจ็บป่วยที่มีอาการรุนแรงที่เกิดจากโรคโควิด-19 ดังที่ได้กำหนดโดยอิงตามคำจำกัดความขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (FDA) คือ การเกิดโรคโควิด-19 ที่ได้รับการยืนยันและการมีอาการของโรคอย่างน้อยที่สุด 1 อาการดังต่อไปนี้:

- อาการแสดงทางคลินิกขณะพักที่บ่งชี้ถึงการเจ็บป่วยทั่วร่างกายที่มีอาการรุนแรง (อัตราการหายใจ มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ครั้งต่อนาที อัตราการเต้นของหัวใจ มากกว่าหรือเท่ากับ 125 ครั้งต่อนาที ปริมาณออกซิเจนในเลือด น้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 93 ขณะหายใจอากาศในห้องที่ระดับน้ำทะเล หรืออัตราส่วนของระดับแรงดันออกซิเจนในหลอดเลือดแดงต่อสัดส่วนของออกซิเจนที่หายใจเข้า (fractional inspired oxygen) น้อยกว่า 300 มิลลิเมตรปรอท)
- ทางเดินหายใจล้มเหลว (หมายถึงความต้องการออกซิเจนที่มีอัตราการไหลสูง การช่วยหายใจชนิดไม่ใส่ท่อ การช่วยหายใจด้วยเครื่องหรือเครื่องช่วยพยุงการทำงานของหัวใจและปอด (extracorporeal membrane oxygenation [ECMO])
- หลักฐานของภาวะช็อก (ความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท ความดันโลหิตช่วงหัวใจคลายตัว น้อยกว่า 60 มิลลิเมตรปรอท หรือจำเป็นต้องใช้ยากระตุ้นการหดตัวกล้ามเนื้อหลอดเลือด)
- การทำงานของไต ตับ หรือประสาทผิดปกติเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญ
- การเข้ารับรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก
- การเสียชีวิต

- n1 = จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ตรงตามนิยามจุดยุติ
- n2 = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความเสี่ยงสำหรับจุดยุติ
- ช่วงความเชื่อมั่น (CI) แบบ 2-sided สำหรับประสิทธิภาพของวัคซีนได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson ที่ได้รับการปรับให้เข้ากับระยะเวลาในการเฝ้าระวัง
- ประสิทธิภาพได้รับการประเมินโดยอิงจากประชากรด้านประสิทธิภาพที่มีอยู่ทั้งหมดในการฉีดวัคซีนเข็มที่ 1 (ประชากร intention-to-treat ที่ปรับปรุงข้อมูลแล้ว) ที่รวมผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้ถูกสุ่มทั้งหมดซึ่งได้รับการรักษาของการศึกษาอย่างน้อยที่สุด 1 เข็ม
- ระยะเวลาการเฝ้าระวังรวมในหน่วย 1000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานผู้ป่วยโรคโควิด-19 คือ จากการรับวัคซีนเข็มที่ 1 ถึงจุดสิ้นสุดระยะเวลาเฝ้าระวัง
- ได้ทำการประเมินประสิทธิภาพตามข้อมูลประชากรที่สามารถประเมินประสิทธิภาพได้ (7 วัน) ซึ่งรวมถึงผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ที่ถูกสุ่มซึ่งได้รับวัคซีนของการศึกษาครบทุกเข็มตามที่ได้สุ่มภายในช่วงเวลาที่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้า ไม่มีการเบี่ยงเบนโครงร่างการวิจัยที่สำคัญอื่น ๆ ดังที่ประเมินโดยแพทย์ที่ให้การรักษ
- ระยะเวลาการเฝ้าระวังรวมในหน่วย 1000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานผู้ป่วยโรคโควิด-19 คือ นับตั้งแต่วันที่ 7 วันหลังจากที่รับวัคซีนเข็มที่ 2 ไปจนถึงจุดสิ้นสุดระยะเวลาเฝ้าระวัง

ประสิทธิผลและความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันในวัยรุ่นที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปี – หลังจากได้รับวัคซีน 2 เข็ม ในการวิเคราะห์ข้อมูลในช่วงแรกของการศึกษาที่ 2 ในผู้ที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปี (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผลมากกว่า 2 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2) ซึ่งไม่มีหลักฐานว่าเคยติดเชื้อมาก่อน ไม่มีรายงานการติดเชื้อในผู้เข้าร่วมการศึกษา 1005 รายที่ได้รับวัคซีน และมีรายงานการติดเชื้อ 16 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 978 รายที่ได้รับยาหลอก ค่าประมาณการจุดยุติด้านประสิทธิผล เป็นร้อยละ 100 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ที่ 75.3 และ 100.0) สำหรับในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งที่มีและไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อมาก่อน มีรายงานการติดเชื้อเป็น 0 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 1 119 รายที่ได้รับวัคซีน และมีรายงานการติดเชื้อ 18 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 1110 รายที่ได้รับยาหลอก ซึ่งบ่งชี้ถึงค่าประมาณการจุดยุติด้านประสิทธิผล เป็นร้อยละ 100 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 78.1 และ 100.0) เช่นกัน

ได้มีการวิเคราะห์ประสิทธิผลที่ปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันจากรายงานผู้ป่วยเพิ่มเติมที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโรคโควิด-19 ซึ่งได้รวบรวมในระหว่างการติดตามผลที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอกและปกปิดข้อมูลยา ซึ่งแสดงให้เห็นข้อมูลจากระยะติดตามผลเป็นเวลานานถึง 6 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ในกลุ่มประชากรประสิทธิผล

ในการวิเคราะห์ประสิทธิผลที่ปรับปรุงให้เป็นปัจจุบันของการศึกษาที่ 2 ในวัยรุ่นที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปีที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อมาก่อน ไม่พบรายงานการติดเชื้อในผู้เข้าร่วมการศึกษา 1057 รายที่ได้รับวัคซีนและมีรายงานการติดเชื้อ 28 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 1030 รายที่ได้รับยาหลอก ค่าประมาณการจุดยุติด้านประสิทธิผลเป็นร้อยละ 100 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ที่ 86.8 และ 100.0) ในช่วงเวลาที่เชื้อสายพันธุ์อัลฟา เป็นสายพันธุ์หลักที่แพร่ระบาด ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งที่มีและไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อมาก่อน มีรายงานการติดเชื้อเป็น 0 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 1 119 รายที่ได้รับวัคซีน และมีรายงานการติดเชื้อ 30 รายจากผู้เข้าร่วมการศึกษา 1109 รายที่ได้รับยาหลอก ซึ่งบ่งชี้ถึงค่าประมาณการจุดยุติด้านประสิทธิผลเป็นร้อยละ 100 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ที่ 87.5 และ 100.0) เช่นกัน

ในการศึกษาที่ 2 มีการวิเคราะห์ระดับ SARS-CoV-2 neutralising titres ที่ 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ข้อมูลในกลุ่มย่อยของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ถูกสุ่มเลือกโดยเป็นผู้ที่ไม่มีหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาหรือทางไวรัสวิทยาของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ตั้งแต่อดีตจนถึง 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 โดยการเปรียบเทียบนี้ เป็นการเปรียบเทียบการตอบสนองระหว่างผู้ที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปี (จำนวน = 190 ราย) กับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ถึง 25 ปี (จำนวน = 170 ราย)

อัตราส่วนค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต [geometric mean titres [GMT]] ในกลุ่มที่มีอายุ 12 ถึง 15 ปีต่อกลุ่มที่มีอายุ 16 ถึง 25 ปีเท่ากับ 1.76 โดยมีช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% แบบสองด้าน (2-sided 95% CI) อยู่ที่ 1.47 ถึง 2.10 ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority) ที่ 1.5 เท่า โดยพิจารณาจากขอบล่างของ 2-sided 95% CI ของอัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิต [geometric mean ratio [GMR]] ที่มากกว่า 0.67

ความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป – หลังจากได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น

ประสิทธิผลของวัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้นได้มาจากการประเมินค่าไตเตอร์ของแอนติบอดี NT-50 ต่อเชื้อ SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) ร้อยละ 50 (neutralising antibody titres [NT50]) ในการศึกษาที่ 2 ในการศึกษานี้ ได้มีการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ไปแล้ว 5 ถึง 8 เดือน (ค่ามัธยฐานของ

ระยะเวลาอยู่ที่ 7 เดือน) ในการศึกษาที่ 2 การวิเคราะห์ NT50 หลังจากได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น 1 เดือน เมื่อเทียบกับหลังจากที่ได้รับวัคซีนชุดแรกในผู้ที่มีอายุ 18 ถึง 55 ปี 1 เดือน ซึ่งไม่มีหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาหรือไวรัสวิทยาของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอดีตจนถึง 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นได้แสดงให้เห็นถึงความไม่ต่ำกว่าทั้งอัตราส่วนค่าเฉลี่ยเรขาคณิต (geometric mean ratio [GMR]) และความแตกต่างของอัตราการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (seroresponse rates) โดยการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาหมายถึงการมี NT50 สูงขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 4 เท่าจากค่าเริ่มต้น (ก่อนที่จะได้รับวัคซีนชุดแรก) ทั้งนี้ได้สรุปผลการวิเคราะห์ไว้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 7: การตรวจวิเคราะห์แอนติบอดีหักล้างฤทธิ์ต่อ SARS-CoV-2 (neutralisation assay) - NT50 (ไตเตอร์)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – การเปรียบเทียบ GMT และอัตราการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นกับ 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนชุดแรก – ผู้เข้าร่วมการศึกษามีอายุ 18 ปีถึง 55 ปีที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อสูงสุด 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น* – ประชากรที่สามารถประเมินความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันได้จากการรับวัคซีนเข็มกระตุ้น[‡]

	N	1 เดือน หลังจากที่รับ วัคซีนเข็ม กระตุ้น (95% CI)	1 เดือนหลังจากที่ รับวัคซีนชุดแรก (95% CI)	1 เดือนหลังจากที่รับ วัคซีนเข็มกระตุ้น - 1 เดือนหลังจากที่รับ วัคซีนชุดแรก (97.5% CI)	ตรงตาม วัตถุประสงค์ ของความไม่ ต่ำกว่า (ใช่/ไม่ใช่)
ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต ที่หักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัส ที่ 50% (GMT ^b)	212 ^a	2466.0 ^b (2202.6, 2760.8)	755.7 ^b (663.1, 861.2)	3.26 ^c (2.76, 3.86)	Y ^d
อัตราการตอบสนองทาง ภูมิคุ้มกัน (%) สำหรับค่า ไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ต่อ เชื้อไวรัสที่ 50% [†]	200 ^e	199 ^f 99.5% (97.2%, 100.0 %)	190 ^f 95.0% (91.0%, 97.6%)	4.5% ^g (1.0%, 7.9% ^h)	Y ⁱ

คำย่อ: CI = ช่วงความเชื่อมั่น; GMR = อัตราส่วนเฉลี่ยเรขาคณิต; GMT = ค่าไตเตอร์เฉลี่ยเรขาคณิต; LLOQ = ขีดจำกัดล่างของการวัดเชิงปริมาณ (lower limit of quantitation); N-binding = การจับกับนิวคลีโอโปรตีนของเชื้อ SARS-CoV-2; NAAT = การตรวจ nucleic acid amplification; NT50 = ค่าไตเตอร์ที่หักล้างฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสที่ร้อยละ 50; SARS-CoV-2 = กลุ่มอาการทางระบบทางเดินหายใจเฉียบพลันที่มีอาการรุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อไวรัสโคโรนา 2; Y/N = ใช่/ไม่ใช่

[†] SARS-CoV-2 NT50 ได้กำหนดโดยใช้การตรวจวิเคราะห์ SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralisation Assay การตรวจวิเคราะห์ นี้ใช้ fluorescent reporter virus ที่ได้มาจากเชื้อสายพันธุ์ USA_WA1/2020 และได้อ่าน virus neutralisation บน Vero cell monolayers ตัวอย่างของ NT50 กำหนดให้เป็น reciprocal serum dilution ซึ่งเชื้อไวรัสร้อยละ 50 ถูกหักล้างฤทธิ์

* ผู้เข้าร่วมการศึกษาซึ่งไม่มีหลักฐานทางภูมิคุ้มกันวิทยาหรือทางไวรัสวิทยาของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอดีต (สูงสุด 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้น) (นั่นคือ ผลการตรวจ N-binding antibody [ซีรัม] เป็นลบและตรวจไม่พบเชื้อ SARS-CoV-2 โดยการตรวจ NAAT [การป้ายโพรงจมูก] และมีผลการตรวจ NAAT (การป้ายโพรงจมูก) เป็นลบที่การันต์ตรวจที่ไม่ได้กำหนดไว้จนถึง 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นถูกรวมเข้าไปในการวิเคราะห์ข้อมูล

[‡] ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์ซึ่งได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตี 2 เข็มดังที่ได้ถูกสุ่มในช่วงแรก โดยได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 ภายในช่วงเวลาที่กำหนดไว้ล่วงหน้า (ภายใน 19 ถึง 42 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 1) ได้รับวัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้น มีผลการตรวจความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันที่ถูกต้องและแน่นอนอย่างน้อยที่สุด 1 ครั้ง หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นจากการเก็บเลือดภายในช่วงเวลาที่เหมาะสม (ภายใน 28 ถึง 42 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีน

	N	1 เดือน หลังจากที่รับ วัคซีนเข็ม กระตุ้น (95% CI)	1 เดือนหลังจากที่ รับวัคซีนชุดแรก (95% CI)	1 เดือนหลังจากที่รับ วัคซีนเข็มกระตุ้น - 1 เดือนหลังจากที่รับ วัคซีนชุดแรก (97.5% CI)	ตรงตาม วัตถุประสงค์ ของความไม่ ด้อยกว่า (ใช่/ไม่ใช่)
--	---	---	--	---	--

เข็มกระตุ้น) และไม่มี การเบี่ยงเบนโครงร่างการวิจัยที่สำคัญอื่น ๆ ดังที่ประเมินโดยแพทย์ที่ให้การรักษา

- n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอน ณ เวลาที่ทำการเก็บตัวอย่างทั้งสองครั้งภายในช่วงเวลาที่เหมาะสม
- GMTs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 95% คำนวณโดยใช้การยกกำลังของลอการิทึมเฉลี่ยของไคเตเตอร์ และช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution) ผลการตรวจวิเคราะห์ที่ต่ำกว่า LLOQ ถูกกำหนดไว้ที่ $0.5 \times \text{LLOQ}$
- GMRs และช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 97.5% คำนวณโดยการยกกำลังของความแตกต่างเฉลี่ยในลอการิทึมของการทดสอบและช่วงความเชื่อมั่นที่สอดคล้องกัน (พิจารณาตาม Student t distribution)
- ความไม่ด้อยกว่าจะบรรลุหากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 97.5% สำหรับ GMR อยู่ที่มากกว่า 0.67 และการประมาณค่าแบบจุดของ GMR อยู่ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 0.80
- n = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลการทดสอบที่ถูกต้องและแน่นอนสำหรับการทดสอบที่ได้ระบุไว้ที่จุดเริ่มต้นการศึกษา ที่ 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มที่ 2 และที่ 1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นภายในช่วงเวลาที่ได้กำหนดไว้ ค่าเหล่านี้จะใช้เป็นตัวหารในการคำนวณร้อยละ
- จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันสำหรับการตรวจวิเคราะห์ที่กำหนดไว้ ณ จุดเวลาที่ได้รับวัคซีน/เก็บตัวอย่าง ช่วงความเชื่อมั่นแบบ exact 2-sided ได้มาจากวิธี Clopper และ Pearson
- ความแตกต่างในสัดส่วน ซึ่งแสดงไว้ในรูปของร้อยละ (1 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น - 1 เดือนหลังจากได้รับวัคซีนเข็มที่ 2)
- ได้ปรับช่วงความเชื่อมั่นแบบ Wald 2-sided สำหรับความแตกต่างในสัดส่วน ซึ่งแสดงไว้ในรูปของร้อยละ
- ความไม่ด้อยกว่าจะบรรลุหากขอบเขตล่างของช่วงความเชื่อมั่นแบบ 2-sided ที่ 97.5% สำหรับความแตกต่างของร้อยละอยู่ที่ มากกว่าร้อยละ -10

ประสิทธิผลสัมพัทธ์ของวัคซีนในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไป – หลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น
ได้ดำเนินการวิเคราะห์ประสิทธิภาพระหว่างกาลของการศึกษาที่ 4 ซึ่งเป็นการศึกษาการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอกในผู้เข้าร่วมการศึกษาประมาณ 10000 รายที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปซึ่งได้ถูกคัดเลือกเข้ามาจากการศึกษาที่ 2 โดยได้ประเมินข้อมูลผู้ที่ติดเชื้อโควิด-19 ที่ได้รับการยืนยัน ซึ่งรวบรวมจากระยะเวลาหลังจากที่รับวัคซีนเข็มกระตุ้นอย่างน้อย 7 วันไปจนถึงวันที่ตัดข้อมูลในวันที่ 5 ตุลาคม 2564 ซึ่งได้แสดงถึงค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามผลหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นไปแล้ว 2.5 เดือน ได้มีการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นหลังจากที่รับวัคซีนเข็มที่ 2 ไปแล้ว 5 ถึง 13 เดือน (ค่ามัธยฐานอยู่ที่ 11 เดือน) ได้ทำการประเมินประสิทธิผลของวัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้นหลังจากที่ได้รับวัคซีนชุดแรกไปแล้วเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นที่เป็นยาหลอกซึ่งได้รับวัคซีนชุดแรกไปแล้วเท่านั้น

ข้อมูลประสิทธิผลสัมพัทธ์ของวัคซีนสำหรับผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนได้แสดงไว้ในตารางที่ 8 ประสิทธิภาพสัมพัทธ์ของวัคซีนในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีหรือไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อนอยู่ที่ร้อยละ 94.6 (ช่วงความเชื่อมั่น 95% อยู่ที่ร้อยละ 88.5 ถึงร้อยละ 97.9) ซึ่งมีความใกล้เคียงกับประสิทธิภาพสัมพัทธ์ของวัคซีนที่พบในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อมาก่อน รายงานผู้ป่วยโรคโควิด-19 ครั้งแรกที่ได้สังเกตพบหลังจากฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นไปแล้ว 7 วันมีรายงานผู้ป่วยครั้งแรก 7 รายในกลุ่มที่ได้รับโคเมอร์เนตีและมีรายงานผู้ป่วยครั้งแรก 124 รายในกลุ่มที่รับยาหลอก

ตารางที่ 8: ประสิทธิภาพของวัคซีน – การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นไปแล้ว 7 วัน – ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุ 16 ปีขึ้นไปที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ – ประชากรที่ประเมินประสิทธิภาพได้

การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นไปแล้ว 7 วันในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 มาก่อน*			
	โคเมอร์เนตี N ^a =4695 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ยาหลอก N ^a =4671 ราย n1 ^b ระยะเวลาการเฝ้าระวัง ^c (n2 ^d)	ประสิทธิผลสัมพัทธ์ ของวัคซีน ^e % (95% CI ^f)
การเกิดโรคโควิด-19 ครั้งแรกหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นไปแล้ว 7 วัน	6 0.823 (4659)	123 0.792 (4614)	95.3 (89.5, 98.3)

หมายเหตุ: รายงานผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันโดยการตรวจด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสแบบย้อนกลับ (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction [RT-PCR]) ร่วมกับมีอาการอย่างน้อยที่สุด 1 อาการที่สอดคล้องกับอาการของโรคโควิด-19 (อาการต่าง ๆ รวมถึง: มีไข้ อาการไอที่เกิดขึ้นใหม่หรืออาการไอเพิ่มขึ้น หายใจลำบากที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีอาการเพิ่มขึ้น หนาวสั่น ปวดกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีอาการเพิ่มขึ้น สูญเสียการรับรสหรือรับกลิ่นที่เกิดขึ้นใหม่ เจ็บคอ ท้องเสีย อาเจียน)

* ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ไม่มีหลักฐานทางวิทยาเซรัมหรือทางไวรัสวิทยา (ก่อน 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น) ของการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ในอดีต (นั่นคือ มีผลการตรวจ N-binding antibody [ซีรัม] เป็นลบที่การนัดตรวจครั้งที่ 1 และตรวจไม่พบ SARS-CoV-2 โดยการตรวจ NAAT [การป้ายโพรงจมูก] ที่การนัดตรวจครั้งที่ 1 และมีผลการตรวจ NAAT [การป้ายโพรงจมูก] เป็นลบที่การนัดตรวจที่ไม่ได้กำหนดไว้ล่วงหน้าก่อน 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้น) ถูกรวมเข้าในการวิเคราะห์ข้อมูล

- N = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ระบุไว้
- n1 = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ตรงตามนิยามจุดยุติ
- ระยะเวลาในการเฝ้าระวังทั้งหมดในหน่วย 1000 person-years สำหรับจุดยุติที่กำหนดของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดในแต่ละกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ ระยะเวลาของการรับรายงานผู้ป่วยโรคโควิด-19 คือ ตั้งแต่ 7 วันหลังจากที่ได้รับวัคซีนเข็มกระตุ้นถึงจุดสิ้นสุดระยะเวลาเฝ้าระวัง
- n2 = จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีความเสี่ยงต่อจุดยุติ
- ประสิทธิผลสัมพัทธ์ของวัคซีนของกลุ่มที่ได้รับโคเมอร์เนตีเป็นวัคซีนเข็มกระตุ้นเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ไม่ใช่วัคซีนเข็มกระตุ้น)
- ช่วงความเชื่อมั่นของการทดสอบ (confidence interval [CI]) แบบ 2-sided สำหรับประสิทธิผลสัมพัทธ์ของวัคซีน ได้มาจากการใช้ Clopper และ Pearson ที่ได้รับการปรับให้เข้ากับระยะเวลาในการเฝ้าระวัง

ความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันของวัคซีนเข็มกระตุ้นหลังจากการฉีดวัคซีนชุดแรกด้วยวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ชนิดอื่นที่ได้รับอนุญาต

ประสิทธิภาพของวัคซีนโคเมอร์เนตีเข็มกระตุ้น (ขนาด 30 ไมโครกรัม) ในผู้ที่ได้รับวัคซีนชุดแรกด้วยวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ชนิดอื่นที่ได้รับอนุญาตครบแล้ว (วัคซีนเข็มกระตุ้นต่างชนิดกัน) อนุมานจากข้อมูลความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันจากการศึกษาอิสระของสถาบันสุขภาพแห่งชาติ (National Institutes of Health [NIH]) ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิก แบบเปิดฉลาก ระยะที่ 1/2 (NCT04889209) ที่ดำเนินการในสหรัฐอเมริกา ในการศึกษาผู้ใหญ่ (ช่วงอายุ 19 ถึง 80 ปี) ที่ได้รับวัคซีนชุดแรกเป็นวัคซีนโมเดอร์นา (Moderna) ขนาด 100 ไมโครกรัม 2 เข็ม (N = 51, อายุเฉลี่ย 54±17) วัคซีนแจนเซน (Janssen) เข็มเดียว

(N = 53, อายุเฉลี่ย 48±14) หรือวัคซีนโคเมอร์เนตี ขนาด 30 ไมโครกรัม 2 เข็ม (N = 50, อายุเฉลี่ย 50±18) ครบแล้วอย่างน้อย 12 สัปดาห์ก่อนการลงทะเบียนเข้าร่วมการศึกษา และเป็นผู้ที่ไม่มีประวัติการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งได้รับโคเมอร์เนตี (ขนาด 30 ไมโครกรัม) เป็นวัคซีนเข็มกระตุ้น การกระตุ้นด้วยโคเมอร์เนตีทำให้มีค่า neutralising titres เพิ่มขึ้น 36, 12 และ 20 เท่าของ GMR หลังจากได้รับวัคซีนแจนเซน วัคซีนโมเดอร์นา และวัคซีนโคเมอร์เนตีเป็นชุดแรกตามลำดับ

นอกจากนี้ยังมีการประเมินการฉีดวัคซีนเข็มกระตุ้นต่างชนิดด้วยวัคซีนโคเมอร์เนตีในการศึกษา CoV-BOOST study (EudraCT 2021-002175-19) ในศูนย์วิจัยหลายแห่ง แบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม ระยะที่ 2 ที่ศึกษาเกี่ยวกับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 เข็มกระตุ้นโดสที่ 3 โดยมีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่เป็นผู้ใหญ่ 107 ราย (ค่ามัธยฐานของอายุอยู่ที่ 71 ปี ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ 54 ถึง 77 ปี) ได้รับการสุ่มอย่างน้อย 70 วันหลังจากได้รับวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ของแอสตราเซนเนกา (AstraZeneca) 2 เข็ม หลังจากการฉีดวัคซีนป้องกันโรคโควิด-19 ของแอสตราเซนเนกาชุดแรก ไวรัสเทียม (สายพันธุ์ดั้งเดิม) ค่าแอนติบอดีหักล้างฤทธิ์ NT50 GMR เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้น 21.6 เท่าเมื่อฉีดโคเมอร์เนตีเป็นวัคซีนเข็มกระตุ้นต่างชนิด (n = 95)

5.2. คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ไม่เกี่ยวข้อง

5.3. ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ข้อมูลที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกเผยให้เห็นว่าไม่มีอันตรายเป็นพิเศษต่อมนุษย์จากการศึกษาแบบมาตรฐาน ด้านความเป็นพิษในการให้ยาซ้ำ ๆ และความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์และพัฒนาการ

ความเป็นพิษทั่วไป

การฉีดโคเมอร์เนตีเข้ากล้ามเนื้อในหนู (rat) (ได้รับวัคซีนในขนาดยาเต็ม 3 โดสของที่ให้ในมนุษย์ สัปดาห์ละครั้ง ซึ่งทำให้มีระดับยาเชิงสัมพัทธ์ในหนูที่สูงกว่าเนื่องมาจากความแตกต่างของน้ำหนักตัว) ได้แสดงให้เห็นถึงอาการบวมบริเวณที่ฉีดยาและผิวหนังแดง และมีเซลล์เม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น (รวมถึงเม็ดเลือดขาว basophil และเม็ดเลือดขาว eosinophil) ซึ่งสอดคล้องกับการตอบสนองต่อการอักเสบ ตลอดจนการเกิดช่องว่างของ portal hepatocytes โดยไม่มีหลักฐานของการบาดเจ็บที่ตับ ผลทั้งหมดสามารถหายกลับเป็นปกติได้

พิษทางพันธุกรรม/ฤทธิ์ก่อมะเร็ง

ไม่ได้ทำการศึกษาพิษทางพันธุกรรมหรือฤทธิ์ก่อมะเร็ง ไม่คาดว่าส่วนประกอบของวัคซีน (ไขมันและ mRNA) จะมีความเป็นไปได้ที่จะก่อให้เกิดพิษทางพันธุกรรม

ความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์

ได้ทำการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์และความเป็นพิษต่อพัฒนาการในหนู (rat) ในการศึกษาาร่วมกัน ทางด้านความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์และความเป็นพิษต่อพัฒนาการ โดยฉีดโคเมอร์เนตีเข้ากล้ามเนื้อในหนูเพศเมียก่อนช่วงผสมพันธุ์และในระหว่างตั้งครรภ์ (ได้รับวัคซีนในขนาดยาเต็ม 4 โดสของที่ให้ในมนุษย์ ซึ่งทำให้มีระดับยาเชิงสัมพัทธ์ในหนูที่สูงกว่าเนื่องมาจากความแตกต่างของน้ำหนักตัว โดยฉีดวัคซีนระหว่างช่วงก่อนการผสมพันธุ์วันที่ 21 และช่วงตั้งครรภ์วันที่ 20) พบว่ามีการตอบสนองของแอนติบอดีหักล้างฤทธิ์ต่อ SARS-CoV-2 (neutralising antibody) ในสัตว์ตัวแม่จากระยะก่อนการผสมพันธุ์ไปจนถึงจุดสิ้นสุดการศึกษา ซึ่งเป็นวันที่ 21 หลังคลอด ทั้งยังพบการตอบสนองในตัวอ่อนในครรภ์และในลูกสัตว์อีกด้วย ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนต่อการ

สืบพันธุ์ของตัวเมีย การตั้งครรรภ์ หรือพัฒนาการของเอ็มบริโอ-ตัวอ่อนในครรภ์ หรือลูกสัตว์ ไม่มีข้อมูลของโคเมอร์เนติเกี่ยวกับการข้ามผ่านรกของวัคซีนหรือการขับวัคซีนออกทางน้ำนม

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1. รายการตัวยาไม่สำคัญ

((4-hydroxybutyl)azanediy)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate) (ALC-0315)

2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamol hydrochloride

Sucrose

Water for injections

6.2. ความไม่เข้ากันของยา

ห้ามผสมผลิตภัณฑ์ยานี้กับผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น ๆ

6.3. อายุของยา

ขวดวัคซีนที่ยังไม่ได้เปิดใช้

ขวดวัคซีนที่แช่แข็ง

18 เดือนที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียส

เมื่อได้รับวัคซีนที่แช่แข็งที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียส จะสามารถเก็บวัคซีนที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียสหรือ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส

ขวดวัคซีนสำหรับใช้ครั้งเดียว

เมื่อเก็บวัคซีนไว้ในตู้แช่แข็งที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียส สามารถละลายวัคซีนสำหรับใช้ครั้งเดียวแช่แข็งขนาดบรรจุ 10 ขวดได้ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 2 ชั่วโมง หรือสามารถเก็บวัคซีนแยกแต่ละขวดไว้ที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส) เป็นเวลา 30 นาที

ขวดวัคซีนสำหรับใช้หลายครั้ง

เมื่อเก็บวัคซีนไว้ในตู้แช่แข็งที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียส สามารถละลายวัคซีนสำหรับใช้หลายครั้งแช่แข็งขนาดบรรจุ 10 ขวดได้ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 6 ชั่วโมง หรือสามารถเก็บวัคซีนแยกแต่ละขวดไว้ที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส) เป็นเวลา 30 นาที

ขวดวัคซีนที่ละลายจากการแช่แข็งแล้ว

สามารถเก็บและขนส่งเป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส โดยใช้วัคซีนภายในอายุการเก็บรักษา 18 เดือน

- เมื่อนำวัคซีนไปเก็บที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส จะต้องเขียนวันหมดอายุใหม่บนกล่องบรรจุภัณฑ์ภายนอก โดยควรใช้หรือทิ้งวัคซีนภายในวันหมดอายุใหม่ และขีดฆ่าวันหมดอายุเดิม
- หากได้รับวัคซีนที่เก็บที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส ควรเก็บวัคซีนนั้นที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส วันหมดอายุที่อยู่บนกล่องบรรจุภัณฑ์ด้านนอกควรจะถูกเปลี่ยนตามวันหมดอายุของวัคซีนที่ได้แช่เย็น และควรจะขีดฆ่าวันหมดอายุเดิม

ก่อนใช้งาน สามารถเก็บขวดวัคซีนที่ยังไม่ได้เปิดใช้ได้นานถึง 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิระหว่าง 8 องศาเซลเซียสถึง 30 องศาเซลเซียส

สามารถบริหารจัดการวัคซีนที่ละลายจากการแช่แข็งแล้วในห้องที่มีแสงสว่าง

เมื่อละลายวัคซีนจากการแช่แข็งแล้ว ต้องไม่นำกลับไปแช่แข็งซ้ำ

การจัดการกับอุณหภูมิออกนอกช่วงที่ระบุในระหว่างการเก็บโดยการแช่เย็น

- ข้อมูลความคงตัวบ่งชี้ว่าขวดวัคซีนที่ยังไม่ได้เปิดใช้มีความคงตัวนานถึง 10 สัปดาห์เมื่อเก็บที่อุณหภูมิ จาก -2 องศาเซลเซียสถึง 2 องศาเซลเซียส ซึ่งรวมอยู่ในระยะเวลา 10 สัปดาห์ของการเก็บที่อุณหภูมิ ระหว่าง 2 องศาเซลเซียสและ 8 องศาเซลเซียส
- ข้อมูลความคงตัวบ่งชี้ว่าขวดวัคซีนที่ยังไม่ได้เปิดใช้ สามารถเก็บได้เป็นเวลานานถึง 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 8 องศาเซลเซียสถึง 30 องศาเซลเซียส โดยรวมระยะเวลาไม่เกิน 12 ชั่วโมงหลังจากเปิดใช้ครั้งแรก

ข้อมูลนี้มีวัตถุประสงค์ให้เป็นแนวทางสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในกรณีที่อุณหภูมิออกนอกช่วงสภาวะจัดเก็บที่ระบุเป็นการชั่วคราวเท่านั้น

ผลิตภัณฑ์วัคซีนที่เปิดแล้ว

วัคซีนที่เปิดแล้วมีความคงตัวทางเคมีและทางกายภาพสำหรับในขณะใช้งาน (in-use stability) เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 30 องศาเซลเซียส ซึ่งรวมระยะเวลาในการขนส่งไม่เกิน 6 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม ในแง่ของการปนเปื้อนทางจุลชีพ ยกเว้นในกรณีที่วิธีการเปิดใช้วัคซีนจะป้องกันความเสี่ยงของการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ ควรใช้วัคซีนที่เปิดแล้วทันที หากไม่ใช้ทันที เวลาและสภาวะในการเก็บในการใช้งาน จะถือเป็นความรับผิดชอบของผู้ใช้

6.4. ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บวัคซีนไว้ในตู้แช่แข็งที่อุณหภูมิ -90 องศาเซลเซียสถึง -60 องศาเซลเซียส

เก็บยาไว้ในบรรจุภัณฑ์เดิมเพื่อไม่ให้ยาโดนแสง

ในระหว่างการเก็บรักษา ให้ขวดวัคซีนสัมผัสแสงไฟในห้องให้น้อยที่สุด และหลีกเลี่ยงการโดนแสงแดดและแสงอัลตราไวโอเล็ตโดยตรง

สำหรับสภาวะการเก็บวัคซีนหลังจากที่ละลายจากการแช่แข็งและเปิดใช้ในครั้งแรกแล้ว ดูหัวข้อ 6.3. อายุของยา

6.5. ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

วัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ชนิดกระจายตัวบรรจุในขวดแก้วใส (แก้ว type I) ที่มีความจุขนาด 2 มิลลิลิตร มีจุกยาง (จุกยางโบรโมบิลทิลสังเคราะห์) และฝาปิดพลาสติกแบบ flip-off สีเทาที่มีผนึกอลูมิเนียม

ขวดแก้วสำหรับใช้ครั้งเดียวมีวัคซีนบรรจุอยู่ 1 โดส ปริมาตร 0.3 มิลลิลิตร ดูหัวข้อ 4.2. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

ขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้ง (ขนาด 2.25 มิลลิลิตร) มีวัคซีนบรรจุอยู่ 6 โดส โดสละ 0.3 มิลลิลิตร ดูหัวข้อ 4.2. ขนาดยาและวิธีการใช้ยา และ 6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

ขนาดบรรจุภัณฑ์สำหรับขวดแก้วสำหรับใช้ครั้งเดียว: 10 ขวด

ขนาดบรรจุภัณฑ์สำหรับขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้ง: 10 ขวดหรือ 195 ขวด

อาจไม่ได้จำหน่ายทุกขนาดบรรจุ

6.6. ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดและการบริหารจัดการอื่น ๆ

คำแนะนำในการจัดการ

บุคลากรทางการแพทย์ควรเตรียมโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 โดยใช้เทคนิคปราศจากเชื้อเพื่อให้มั่นใจถึงการปลอดเชื้อของวัคซีนชนิดกระจายตัวที่เตรียม

ช่วงอายุ	ข้อมูลการเฝ้าระวัง	จำนวนโดสต่อขวด	ปริมาตรต่อโดส
ตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป	ห้ามเฝ้าระวังก่อนใช้	1 หรือ 6	0.3 มิลลิลิตร

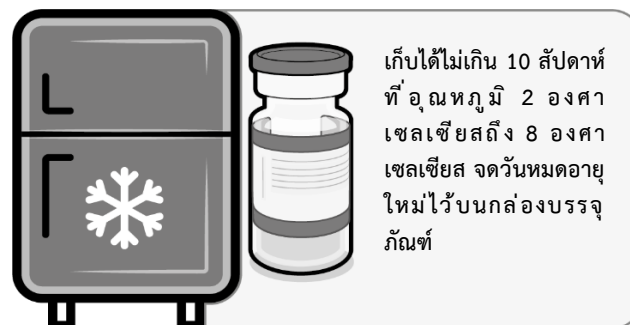
สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำนี้สำหรับวัคซีนที่บรรจุในขวดแก้วสำหรับใช้ครั้งเดียวและขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้ง

การตรวจสอบขวดยาโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (ขนาด 15/15 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดกระจายตัวสำหรับฉีด สำหรับผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป

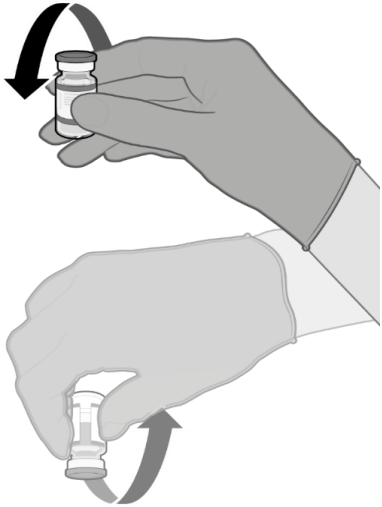
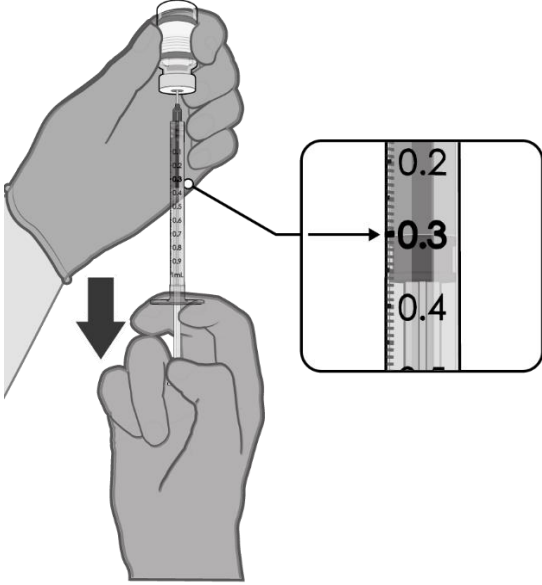


- ตรวจสอบว่าขวดยามีฝาปิดพลาสติกสีเทา และชื่อผลิตภัณฑ์คือ โคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (ขนาด 15/15 ไมโครกรัม)/โดสชนิดกระจายตัวสำหรับฉีด
- ตรวจสอบว่าวัคซีนบรรจุอยู่ในขวดแก้วสำหรับใช้ครั้งเดียวหรือขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้ง และปฏิบัติตามคำแนะนำในการจัดการที่เหมาะสมด้านล่าง
- หากขวดยามีชื่อผลิตภัณฑ์อีกชื่อหนึ่งบนฉลาก ดูเอกสารกำกับยาสำหรับสูตรยานี้

การบริหารจัดการก่อนใช้งานยาโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (ขนาด 15/15 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดกระจายตัวสำหรับฉีด สำหรับผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป



- หากเก็บขวดวัคซีนสำหรับใช้ครั้งเดียวหรือขวดวัคซีนสำหรับใช้หลายครั้งในตู้แช่แข็ง จะต้องละลายวัคซีนก่อนนำไปใช้ ละลายวัคซีนแช่แข็งโดยตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส ตรวจสอบให้แน่ใจว่าขวดวัคซีนได้ละลายจากการแช่แข็งอย่างสมบูรณ์แล้วก่อนนำไปใช้งาน
 - ขวดวัคซีนสำหรับใช้ครั้งเดียว: อาจใช้เวลา 2 ชั่วโมงละลายวัคซีนจากการแช่แข็งในขวดวัคซีนสำหรับใช้ครั้งเดียวที่มีขนาดบรรจุภัณฑ์ 10 ขวด
 - ขวดวัคซีนสำหรับใช้หลายครั้ง: อาจใช้เวลา 6 ชั่วโมงละลายวัคซีนจากการแช่แข็งในขวดวัคซีนสำหรับใช้หลายครั้งที่มีขนาดบรรจุภัณฑ์ 10 ขวด
- แก้ววันหมดอายุบนกล่อง เมื่อย้ายขวดวัคซีนไปเก็บในสภาวะที่มีอุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส
- สามารถเก็บขวดวัคซีนที่ยังไม่ได้เปิดใช้ที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียสถึง 8 องศาเซลเซียส เป็นเวลาไม่เกิน 10 สัปดาห์ และ

	<p>ใช้วัคซีนไม่เกินวันหมดอายุที่พิมพ์บนฉลาก</p> <ul style="list-style-type: none"> • หรืออีกทางหนึ่ง สามารถวางขวดวัคซีนที่แช่แข็งแต่ละขวดให้ละลายที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 30 นาที • ก่อนใช้งาน สามารถเก็บวัคซีนที่ยังไม่ได้เปิดใช้ได้นานถึง 12 ชั่วโมงที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส สามารถบริหารจัดการขวดวัคซีนที่ละลายจากการแช่แข็งแล้วในห้องที่มีแสงสว่าง
 <p>คว่ำซ้ำ ๆ 10 ครั้งอย่างเบามือ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • คว่ำขวดวัคซีนขึ้นลงซ้ำ ๆ อย่างเบามือ 10 ครั้งก่อนใช้ ห้ามเขย่า • ก่อนการผสมให้เข้ากัน วัคซีนชนิดกระจายตัวที่ละลายจากการแช่แข็งแล้วอาจมีอนุภาคสีขาวถึงสีออกเหลืองอ่อนได้ • หลังการผสมให้เข้ากัน วัคซีนควรมีลักษณะของยาชนิดกระจายตัวสีขาวถึงสีออกเหลืองอ่อนโดยไม่มีอนุภาคที่สามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่า ห้ามใช้วัคซีนหากเห็นว่ามีอนุภาคหรือเปลี่ยนสี
<p>การเตรียมวัคซีนโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 (ขนาด 15/15 ไมโครกรัม)/โดส ชนิดกระจายตัวสำหรับฉีด สำหรับผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป ที่ขนาดยา 0.3 มิลลิลิตร สำหรับใช้หนึ่งครั้ง</p>	
 <p>วัคซีนปริมาณ 0.3 มิลลิลิตร</p>	<p><u>ขวดแก้วสำหรับใช้ครั้งเดียว</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ดูดวัคซีน 1 โดส ปริมาตร 0.3 มิลลิลิตร ออกจากขวดวัคซีน • ทิ้งขวดแก้วและวัคซีนที่เหลืออยู่ในขวด <p><u>ขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้ง</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ขวดแก้วสำหรับใช้หลายครั้งมีวัคซีนบรรจุอยู่ 6 โดส โดสละ 0.3 มิลลิลิตร • โดยใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ ทำความสะอาดจุกยางของขวดวัคซีนโดยใช้แผ่นฆ่าเชื้อสำหรับทำความสะอาดสำหรับใช้ครั้งเดียว • ดูดโคเมอร์เนตชนิดสายพันธุ์ดั้งเดิม/สายพันธุ์โอไมครอน BA.4-5 ปริมาตร 0.3 มิลลิลิตรออกจากขวดวัคซีน

	<p>ควรใช้กระบอกฉีดยาและ/หรือเข็มฉีดยาที่มีปริมาตรยาตกค้างต่ำ (low dead-volume) เพื่อให้สามารถดูดวัคซีนออกมาจากขวดวัคซีนได้ 6 โดส กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาที่มีปริมาตรยาตกค้างต่ำควรมีปริมาตรยาตกค้างรวมกันไม่เกิน 35 ไมโครลิตร</p> <p>หากใช้กระบอกฉีดยาและเข็มฉีดยาแบบมาตรฐาน วัคซีนหนึ่งขวดอาจมีปริมาตรไม่เพียงพอสำหรับการดูดวัคซีนโดสที่ 6</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ขนาดวัคซีนสำหรับฉีดแต่ละโดสต้องมีปริมาตร 0.3 มิลลิลิตร ● หากปริมาณวัคซีนที่เหลืออยู่ในขวดวัคซีนไม่เพียงพอสำหรับการฉีดวัคซีนเต็มโดสที่ขนาด 0.3 มิลลิลิตร ให้ทิ้งขวดวัคซีนและวัคซีนใด ๆ ที่เหลือในขวด ● จัดบันทึกวันที่และเวลาที่ถูกต้องไว้บนขวดวัคซีน ทิ้งวัคซีนใด ๆ ที่ไม่ได้ใช้ภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากเปิดใช้ครั้งแรก
--	--

การกำจัดยา

ควรทิ้งผลิตภัณฑ์ยาที่ไม่ได้ใช้หรือของเสียใด ๆ ตามข้อกำหนดของท้องถิ่น

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

2C 8/66 (NBC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

1 พฤษภาคม 2566

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

24 พฤศจิกายน 2566

ข้อมูลฉลากผลิตภัณฑ์

COMIRNATY™ Original/Omicron BA.4-5 (15/15 micrograms)/dose

Dispersion for injection

Adults and adolescents from 12 years

COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

Tozinameran/Famtozinameran

10 Single Dose Vials

195 Multidose Vials

10 Multidose Vials

Statement of active substance(s)

One dose (0.3 mL) contains 15 micrograms of tozinameran and 15 micrograms of famtozinameran.

Single dose vials: Each vial contains 1 dose of 0.3 mL.

Multidose vials: Each vial contains 6 doses of 0.3 mL.

List of Excipients

ALC-0315, ALC-0159, DSPC, Cholesterol, Trometamol, Trometamol hydrochloride, Sucrose, Water for injections.

Method and route(s) of administration

Intramuscular Use.

Do not dilute prior to use.

Read the package leaflet before use and for additional storage information.

Keep out of the sight and reach of children.

Scan QR code for more information.



Scan QR code for more information

Storage condition

Store at 2 °C to 8 °C after receipt. Do not refreeze once thawed.

Store in the original package in order to protect from light.

Multidose vials: After first puncture, store at 2 °C to 30 °C and use within 12 hours.

ยาควบคุมพิเศษ

Reg. No. 2C 8/66 (NBC)

PC:

Lot/EXP (at -90 °C to -60 °C)/SN

(ชาลีนอายุ)

Expiry date at 2°C to 8°C.....(Maximum 10 weeks; Cross out the former expiry date.)



ใช้เฉพาะสถานพยาบาล

Manufactured by:

- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs-Sint-Amands, Belgium
- BioNTech Manufacturing GmbH, Marburg, Germany
- Allergopharma GmbH & Co. KG, Reinbek, Germany

Released by:

- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs-Sint-Amands, Belgium
- BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany

Imported by:

Pfizer (Thailand) Limited
Bangkok, Thailand

ENGLISH LEAFLET



Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in individuals 12 years of age and older.

This medicinal product is under the conditional approval for emergency use of medicinal products for human use in emergency situation during a pandemic crisis.

The prescribed physician is required to report any adverse reactions to the Food and Drug Administration.

Please read the information carefully.

**FOR 12 YEARS OF AGE AND OLDER
DO NOT DILUTE**

COMIRNATY™

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Comirnaty™ Original/Omicron BA.4-5 (15/15 micrograms)/dose
Dispersion for injection
COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

This is a single dose vial or multidose vial with a grey cap. Do not dilute prior to use.

One single dose vial contains 1 dose of 0.3 mL, see sections **4.2. Posology and Method of Administration** and **6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling**.

One multidose vial (2.25 mL) contains 6 doses of 0.3 mL, see sections **4.2. Posology and Method of Administration** and **6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling**.

One dose (0.3 mL) contains 15 micrograms of tozinameran and 15 micrograms of famtozinameran, a COVID-19 mRNA Vaccine (embedded in lipid nanoparticles).

Tozinameran is a single-stranded, 5'-capped messenger RNA (mRNA) produced using a cell-free *in vitro* transcription from the corresponding DNA templates, encoding the viral spike (S) protein of SARS-CoV-2 (Original). Famtozinameran is a single-stranded, 5'-capped messenger RNA (mRNA) produced using a cell-free *in vitro* transcription from the corresponding DNA templates, encoding the viral spike (S) protein of SARS-CoV-2 (Omicron BA.4-5).

For the full list of excipients, see section **6.1. List of Excipients**.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Dispersion for injection.

The vaccine is a white to off-white frozen dispersion (pH: 6.9 - 7.9).

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic Indications

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 micrograms)/dose dispersion for injection is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2, in individuals 12 years of age and older (see sections **4.2. Posology and Method of Administration** and **5.1. Pharmacodynamic Properties**).

4.2. Posology and Method of Administration

Posology

Individuals 12 years of age and older

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is administered intramuscularly as a single dose of 0.3 mL for individuals 12 years of age and older regardless of prior COVID-19 vaccination status (see sections 4.4 and 5.1).

For individuals who have previously been vaccinated with a COVID-19 vaccine, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 should be administered at least 3 months after the most recent dose of a COVID-19 vaccine.

Severely immunocompromised aged 12 years and older

Additional doses may be administered to individuals who are severely immunocompromised in accordance with national recommendations (see section **4.4. Special Warnings and Precautions for Use**).

Paediatric population

There are paediatric formulations available for infants aged 6 months and above and children below 12 years of age. For details, please refer to the product leaflet for other formulations.

The safety and efficacy of the vaccine in infants aged less than 6 months have not yet been established.

Elderly population

No dose adjustment is required in elderly individuals ≥ 65 years of age.

Method of administration

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 micrograms)/dose dispersion for injection should be administered intramuscularly (see section **6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling**). Do not dilute prior to use.

The preferred site is the deltoid muscle of the upper arm.

Do not inject the vaccine intravascularly, subcutaneously or intradermally.

The vaccine should not be mixed in the same syringe with any other vaccines or medicinal products.

For precautions to be taken before administering the vaccine, see section **4.4. Special Warnings and Precautions for Use**.

For instructions regarding thawing, handling and disposal of the vaccine, see section **6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling**.

Single dose vials

Single dose vials of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contain 1 dose of 0.3 mL of vaccine.

- Withdraw a single 0.3 mL dose of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.
- Discard vial and any excess volume.
- Do not pool excess vaccine from multiple vials.

Multidose vials

Multidose vials of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 contain 6 doses of 0.3 mL of vaccine. In order to extract 6 doses from a single vial, low dead-volume syringes and/or needles should be used. The low dead-volume syringe and needle combination should have a dead volume of no more than 35 microlitres. If standard syringes and needles are used, there may not be sufficient volume to extract a sixth dose from a single vial.

Irrespective of the type of syringe and needle:

- Each dose must contain 0.3 mL of vaccine.
- If the amount of vaccine remaining in the vial cannot provide a full dose of 0.3 mL, discard the vial and any excess volume.
- Do not pool excess vaccine from multiple vials.

4.3. Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section **6.1. List of Excipients**.

4.4. Special Warnings and Precautions for Use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity and anaphylaxis

Events of anaphylaxis have been reported. Appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of an anaphylactic reaction following the administration of the vaccine.

Close observation for at least 30 minutes is recommended following vaccination. No further dose of the vaccine should be given to those who have experienced anaphylaxis after a prior dose of Comirnaty.

Myocarditis and pericarditis

There is an increased risk of myocarditis and pericarditis following vaccination with Comirnaty. These conditions can develop within just a few days after vaccination, and have primarily occurred within 14 days. They have been observed more often after the second vaccination, and more often in younger males (see section **4.8. Undesirable Effects**). Available data indicate that most cases recover. Some cases required intensive care support and fatal cases have been observed.

Healthcare professionals should be alert to the signs and symptoms of myocarditis and pericarditis. Vaccinees (including parents or caregivers) should be instructed to seek immediate medical attention if they develop symptoms indicative of myocarditis or pericarditis such as (acute and persisting) chest pain, shortness of breath, or palpitations following vaccination.

Healthcare professionals should consult guidance and/or specialists to diagnose and treat this condition.

Anxiety-related reactions

Anxiety-related reactions, including vasovagal reactions (syncope), hyperventilation or stress-related reactions (e.g., dizziness, palpitations, increases in heart rate, alterations in blood pressure, paraesthesia, hypoaesthesia and sweating) may occur in association with the vaccination process itself. Stress-related reactions are temporary and resolve on their own. Individuals should be advised to bring symptoms to the attention of the vaccination provider for evaluation. It is important that precautions are in place to avoid injury from fainting.

Concurrent illness

Vaccination should be postponed in individuals suffering from acute severe febrile illness or acute infection. The presence of a minor infection and/or low-grade fever should not delay vaccination.

Thrombocytopenia and coagulation disorders

As with other intramuscular injections, the vaccine should be given with caution in individuals receiving anticoagulant therapy or those with thrombocytopenia or any coagulation disorder (such as haemophilia) because bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration in these individuals.

Immunocompromised individuals

The efficacy and safety of the vaccine has not been assessed in immunocompromised individuals, including those receiving immunosuppressant therapy. The efficacy of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 may be lower in immunocompromised individuals.

Duration of protection

The duration of protection afforded by the vaccine is unknown as it is still being determined by ongoing clinical trials.

Limitations of vaccine effectiveness

As with any vaccine, vaccination with Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 may not protect all vaccine recipients. Individuals may not be fully protected until 7 days after their vaccination.

4.5. Interaction with Other Medicinal Products and Other Forms of Interaction

No interaction studies have been performed.

Concomitant administration of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 with other vaccines has not been studied.

4.6. Fertility, Pregnancy and Lactation

Pregnancy

No data are available yet regarding the use of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 during pregnancy.

However, a large amount of observational data from pregnant women vaccinated with the initially approved Comirnaty vaccine during the second and third trimester have not shown an increase in adverse pregnancy outcomes. While data on pregnancy outcomes following vaccination during the first trimester are presently limited, no increased risk for miscarriage has been seen. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/foetal development, parturition or post-natal development (see section **5.3. Preclinical Safety Data**). Based on data available with other vaccine variants, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 can be used during pregnancy.

Breastfeeding

No data are available yet regarding the use of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 during breastfeeding.

However, no effects on the breast-fed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of breast-feeding woman to the vaccine is negligible. Observational data from women who were breast-feeding after vaccination with the initially approved Comirnaty vaccine have not shown a risk for adverse effects in breast-fed newborns/infants. Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 can be used during breast-feeding.

Fertility

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section **5.3. Preclinical Safety Data**).

4.7. Effects on Ability to Drive and Use Machines

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, some of the effects mentioned under section **4.8. Undesirable Effects** may temporarily affect the ability to drive or use machines.

4.8. Undesirable Effects

Summary of safety profile

The safety of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 is inferred from safety data from Comirnaty and Omicron adapted vaccines.

Comirnaty 30 mcg

Participants 16 years of age and older – after 2 doses

In Study 2, a total of 22026 participants 16 years of age or older received at least 1 dose of Comirnaty and a total of 22021 participants 16 years of age or older received placebo (including 138 and 145 adolescents 16 and 17 years of age in the vaccine and placebo groups, respectively). A total of 20519 participants 16 years of age or older received 2 doses of Comirnaty.

At the time of the analysis of Study 2 with a data cut-off of 13 March 2021 for the placebo-controlled blinded follow-up period up to the participants' unblinding dates, a total of 25651 (58.2%) participants (13031 Comirnaty and 12620 placebo) 16 years of age and older were followed up for ≥ 4 months after the second dose. This included a total of 15111 (7704 Comirnaty and 7407 placebo) participants 16 to 55 years of age and a total of 10540 (5327 Comirnaty and 5213 placebo) participants 56 years of age and older.

The most frequent adverse reactions in participants 16 years of age and older that received 2 doses were injection site pain ($> 80\%$), fatigue ($> 60\%$), headache ($> 50\%$), myalgia ($> 40\%$), chills ($> 30\%$), arthralgia ($> 20\%$), pyrexia and injection site swelling ($> 10\%$) and were usually mild or moderate in intensity and resolved within a few days after vaccination. A slightly lower frequency of reactogenicity events was associated with greater age.

The safety profile in 545 participants 16 years of age and older receiving Comirnaty, that were seropositive for SARS-CoV-2 at baseline, was similar to that seen in the general population.

Adolescents 12 to 15 years of age – after 2 doses

In an analysis of long-term safety follow-up in Study 2, 2260 adolescents (1 131 Comirnaty and 1129 placebo) were 12 to 15 years of age. Of these, 1559 adolescents (786 Comirnaty and 773 placebo) have been followed for ≥ 4 months after the second dose of Comirnaty. The safety evaluation in Study 2 is ongoing.

The overall safety profile of Comirnaty in adolescents 12 to 15 years of age was similar to that seen in participants 16 years of age and older. The most frequent adverse reactions in adolescents 12 to 15 years of age that received 2 doses were injection site pain ($> 90\%$), fatigue and headache ($> 70\%$), myalgia and chills ($> 40\%$), arthralgia and pyrexia ($> 20\%$).

Participants 16 years of age and older – after booster dose

A subset from Study 2 Phase 2/3 participants of 306 adults 18 to 55 years of age who completed the original Comirnaty 2-dose course, received a booster dose of Comirnaty approximately 6 months (range of 4.8 to 8.0 months) after receiving Dose 2. Overall, participants who received a booster dose, had a median follow-up time of 8.3 months (range 1.1 to 8.5 months) and 301 participants had been followed for ≥ 6 months after the booster dose to the cut-off date (22 November 2021).

The overall safety profile for the booster dose was similar to that seen after 2 doses. The most frequent adverse reactions in participants 18 to 55 years of age were injection site pain ($> 80\%$), fatigue ($> 60\%$), headache ($> 40\%$), myalgia ($> 30\%$), chills and arthralgia ($> 20\%$).

In Study 4, a placebo-controlled booster study, participants 16 years of age and older recruited from Study 2 received a booster dose of Comirnaty (5 081 participants), or placebo (5044 participants) at least 6 months after the second dose of Comirnaty. Overall, participants who received a booster dose, had a median follow-up time of 2.8 months (range 0.3 to 7.5 months) after the booster dose in the blinded placebo-controlled follow-up period to the cut-off date (8 February 2022). Of these, 1281 participants (895 Comirnaty and 386 placebo) have been followed for ≥ 4 months after the booster dose of Comirnaty. No new adverse reactions of Comirnaty were identified.

Booster dose following primary vaccination with another authorised COVID-19 vaccine

In 5 independent studies on the use of a Comirnaty booster dose in individuals who had completed primary vaccination with another authorised COVID-19 vaccine (heterologous booster dose), no new safety issues were identified (see section **5.1. Pharmacodynamic Properties**).

Omicron-adapted Comirnaty

Participants 12 years of age and older – after a booster dose of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (fourth dose)

In a subset from Study 5 (Phase 2/3), 107 participants 12 to 17 years of age, 313 participants 18 to 55 years of age and 306 participants 56 years of age and older who had completed 3 doses of Comirnaty,

received a booster (fourth dose) of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 micrograms) 5.4 to 16.9 months after receiving Dose 3. Participants who received a booster (fourth dose) of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 had a median follow-up time of at least 1.5 months.

The overall safety profile for the Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 booster (fourth dose) was similar to that seen after 3 doses. The most frequent adverse reactions in participants 12 years of age and older were injection site pain (> 60%), fatigue (> 50%), headache (> 40%), muscle pain (> 20%), chills (> 10%), and joint pain (> 10%).

Tabulated list of adverse reactions from clinical studies of Comirnaty and Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 and post-authorisation experience of Comirnaty in individuals 12 years of age and older

Adverse reactions observed during clinical studies are listed below according to the following frequency categories:

- Very common ($\geq 1/10$),
- Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$),
- Uncommon ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$),
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/10\ 000$),
- Very rare ($< 1/10\ 000$),
- Not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: Adverse reactions from Comirnaty and Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 clinical trials and Comirnaty post-authorisation experience in individuals 12 years of age and older

System Organ Class	Very common ($\geq 1/10$)	Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$)	Very rare ($< 1/10\ 000$)	Not known (cannot be estimated from the available data)
Blood and lymphatic system disorders		Lymphadenopathy ^a				
Immune system disorders			Hypersensitivity reactions (e.g., rash, pruritus, urticaria ^b , angioedema ^b)			Anaphylaxis
Metabolism and nutrition disorders			Decreased appetite			
Psychiatric disorders			Insomnia			
Nervous system disorders	Headache		Dizziness ^d ; Lethargy	Acute peripheral facial paralysis ^c		Paraesthesia ^d ; Hypoaesthesia ^d
Cardiac disorders					Myocarditis ^d ; Pericarditis ^d	
Gastrointestinal disorders	Diarrhoea ^d	Nausea; Vomiting ^d				
Skin and subcutaneous tissue disorder			Hyperhidrosis; Night sweats			Erythema multiforme ^d

System Organ Class	Very common (≥ 1/10)	Common (≥ 1/100 to < 1/10)	Uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 to < 1/1000)	Very rare (< 1/10000)	Not known (cannot be estimated from the available data)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia ; Myalgia		Pain in extremity ^e			
Reproductive system and breast disorders						Heavy menstrual bleeding ^h
General disorders and administration site conditions	Injection site pain; Fatigue; Chills; Pyrexia ^f ; Injection site swelling	Injection site redness	Asthenia; Malaise; Injection site pruritus			Extensive swelling of vaccinated limb ^d ; Facial swelling ^g

- In participants 5 years of age and older, a higher frequency of lymphadenopathy was reported after a booster (≤ 2.8%) dose than after primary (≤ 0.9%) doses of the vaccine.
- The frequency category for urticaria and angioedema was rare.
- Through the clinical trial safety follow-up period to 14 November 2020, acute peripheral facial paralysis (or palsy) was reported by four participants in the COVID-19 mRNA Vaccine group. Onset was Day 37 after Dose 1 (participant did not receive Dose 2) and Days 3, 9, and 48 after Dose 2. No cases of acute peripheral facial paralysis (or palsy) were reported in the placebo group.
- Adverse reaction determined post-authorisation.
- Refers to vaccinated arm.
- A higher frequency of pyrexia was observed after the second dose compared to the first dose.
- Facial swelling in vaccine recipients with a history of injection of dermatological fillers has been reported in the post-marketing phase.
- Most cases appeared to be non-serious and temporary in nature.

Description of selected adverse reactions

Myocarditis and pericarditis

The increased risk of myocarditis after vaccination with Comirnaty is highest in younger males (see section **4.4. Special Warnings and Precautions for Use**).

Two large European pharmacoepidemiological studies have estimated the excess risk in younger males following the second dose of Comirnaty. One study showed that in a period of 7 days after the second dose there were about 0.265 (95% CI 0.255 - 0.275) extra cases of myocarditis in 12-29 year-old males per 10000 compared to unexposed persons. In another study, in a period of 28 days after the second dose there were 0.56 (95% CI 0.37 - 0.74) extra cases of myocarditis in 16-24 year-old males per 10000 compared to unexposed persons.

Limited data indicate that the risk of myocarditis and pericarditis after vaccination with Comirnaty in children aged 5 to 11 years seems lower than in ages 12 to 17 years.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

4.9. Overdose

Overdose data is available from 52 study participants included in the clinical trial that due to an error in dilution received 58 micrograms of Comirnaty. The vaccine recipients did not report an increase in reactogenicity or adverse reactions.

In the event of overdose, monitoring of vital functions and possible symptomatic treatment is recommended.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic Properties

Pharmacotherapeutic group: vaccines, viral vaccines, ATC code: J07BN01

Mechanism of action

The nucleoside-modified messenger RNA in Comirnaty is formulated in lipid nanoparticles, which enable delivery of the non-replicating RNA into host cells to direct transient expression of the SARS-CoV-2 S antigen. The mRNA codes for membrane-anchored, full-length S with two-point mutations within the central helix. Mutation of these two amino acids to proline locks S in an antigenically preferred prefusion conformation. The vaccine elicits both neutralising antibody and cellular immune responses to the spike (S) antigen, which may contribute to protection against COVID-19.

Efficacy

Omicron-adapted Comirnaty

Immunogenicity in participants 12 years of age and older – after the booster (fourth dose)

In an analysis of a subset from Study 5, 105 participants 12 to 17 years of age, 297 participants 18 to 55 years of age, and 286 participants 56 years of age and older who had previously received a 2-dose primary series and booster dose with Comirnaty received a booster (fourth dose) of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5. In participants 12 to 17 years of age, 18 to 55 years of age, and 56 years of age and older, 75.2%, 71.7% and 61.5% were positive for SARS-CoV-2 at baseline, respectively.

Analyses of 50% neutralising antibody titres (NT50) against Omicron BA.4-5 and against reference strain among participants 56 years of age and older who received a booster (fourth dose) of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in Study 5 compared to a subset of participants from Study 4 who received a booster (fourth dose) of Comirnaty demonstrated superiority of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 to Comirnaty based on geometric mean ratio (GMR) and noninferiority based on difference in seroresponse rates with respect to anti-Omicron BA.4-5 response, and noninferiority of anti-reference strain immune response based on GMR (**Table 2**).

Analyses of NT50 against Omicron BA.4/BA.5 among participants 18 to 55 years of age compared to participants 56 years of age and older who received a booster (fourth dose) of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 in Study 5 demonstrated noninferiority of anti-Omicron BA.4-5 response among participants 18 to 55 years of age compared to participants 56 years of age and older for both GMR and difference in seroresponse rates (**Table 2**).

The study also assessed the level of NT50 of the anti-Omicron BA.4-5 SARS-CoV-2 and reference strains pre-vaccination and 1 month after vaccination in participants who received a booster (fourth dose) (**Table 3**).

Table 2. SARS-CoV-2 GMTs (NT50) and difference in percentages of participants with seroresponse at 1 month after vaccination course – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 from Study 5 and Comirnaty from subset of Study 4 – participants with or without evidence of SARS-CoV-2 infection – evaluable immunogenicity population

SARS-CoV-2 GMTs (NT50) at 1 month after vaccination course								
SARS-CoV-2 neutralisation assay	Study 5 Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subset of Study 4 Comirnaty		Age group comparison	Vaccine group comparison
	18 through 55 years of age		56 years of age and older		56 years of age and older		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 through 55 years of age/≥ 56 years of age	≥ 56 years of age Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty
	n ^a	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	n ^a	GMT ^b (95% CI ^b)	GMR ^c (95% CI ^c)	GMR ^c (95% CI ^c)
	Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	297	4455.9 (3851.7, 5154.8)	284	4158.1 (3554.8, 4863.8)	282	938.9 (802.3, 1098.8)	0.98 (0.83, 1.16) ^e
Reference Strain – NT50 (titre) ^d	-	-	286	16250.1 (14499.2, 18212.4)	289	10415.5 (9366.7, 11581.8)	-	1.38 (1.22, 1.56) ^g
Difference in percentages of participants with seroresponse at 1 month after vaccination course								
SARS-CoV-2 neutralisation assay	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5				Subset of Study 4 Comirnaty		Age group comparison	Vaccine group comparison
	18 through 55 years of age		56 years of age and older		56 years of age and older		Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 18 through 55 years of age/≥ 56	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 /Comirnaty ≥ 56 years of age
	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^k)	N ^h	n ⁱ (%) (95% CI ^j)	Difference ^k (95% CI ^l)	Difference ^k (95% CI ^l)
	Omicron BA.4-5 - NT50 (titre) ^d	294	180 (61.2) (55.4, 66.8)	282	188 (66.7) (60.8, 72.1)	273	127 (46.5) (40.5, 52.6)	-3.03 (-9.68, 3.63) ^m

Abbreviations: CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titre; LLOQ = lower limit of quantitation; LS = least square; NT50 = 50% neutralising titre; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Note: Seroreponse is defined as achieving a ≥ 4 -fold rise from baseline. If the baseline measurement is below the LLOQ, a postvaccination assay result $\geq 4 \times$ LLOQ is considered a seroreponse.

- n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given sampling time point.
- GMTs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titres and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). Assay results below the LLOQ were set to $0.5 \times$ LLOQ.
- GMRs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the difference of LS means and corresponding CIs based on analysis of logarithmically transformed neutralising titres using a linear regression model with terms of baseline neutralising titre (log scale) and vaccine group or age group.
- SARS-CoV-2 NT50 were determined using a validated 384-well assay platform (original strain [USA-WA1/2020, isolated in January 2020] and Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4/BA.5).
- Noninferiority is declared if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR is greater than 0.67.
- Superiority is declared if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR is greater than 1.
- Noninferiority is declared if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMR is greater than 0.67 and the point estimate of the GMR is ≥ 0.8 .
- N = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at both the prevaccination time point and the given sampling time point. This value is the denominator for the percentage calculation.
- n = Number of participants with seroreponse for the given assay at the given sampling time point.
- Exact 2-sided CI, based on the Clopper and Pearson method.
- Difference in proportions, expressed as a percentage.
- 2-sided CI based on the Miettinen and Nurminen method stratified by baseline neutralising titre category (< median, \geq median) for the difference in proportions. The median of baseline neutralising titres was calculated based on the pooled data in 2 comparator groups.
- Noninferiority is declared if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the difference in percentages of participants with seroreponse is $> -10\%$.
- Noninferiority is declared if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the difference in percentages of participants with seroreponse is $> -5\%$.

Table 3. Geometric mean titres – Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 subsets of Study 5 –prior to and 1 month after booster (fourth dose) – participants 12 years of age and older – with or without evidence of infection – evaluable immunogenicity population

SARS-CoV-2 neutralisation assay	Sampling time point ^a	Comirnaty Original/Omicron BA.4-5					
		12 through 17 years of age		18 through 55 years of age		56 years of age and older	
		n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)	n ^b	GMT ^c (95% CI ^c)
Omicron BA.4-5 – NT50 (titre) ^d	Pre-vaccination	104	1105.8 (835.1, 1 464.3)	294	569.6 (471.4, 688.2)	284	458.2 (365.2, 574.8)
	1 month	105	8212.8 (6807.3, 9908.7)	297	4455.9 (3851.7, 5154.8)	284	4158.1 (3554.8, 4863.8)
Reference Strain – NT50 (titre) ^d	Pre-vaccination	105	6863.3 (5587.8, 8430.1)	296	4017.3 (3430.7, 4704.1)	284	3690.6 (3082.2, 4419.0)
	1 month	105	23641.3 (20473.1, 27299.8)	296	16323.3 (14686.5, 18142.6)	286	16250.1 (14499.2, 18212.4)

Abbreviations: CI = confidence interval; GMT = geometric mean titre; LLOQ = lower limit of quantitation; NT50 = 50% neutralising titre; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

- Protocol-specified timing for blood sample collection.
- n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at the given sampling time point.
- GMTs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titres and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). Assay results below the LLOQ were set to $0.5 \times$ LLOQ.
- SARS-CoV-2 NT50 were determined using a validated 384-well assay platform (original strain [USA-WA1/2020, isolated in January 2020] and Omicron B.1.1.529 subvariant BA.4-5).

Comirnaty 30 mcg

Study 2 is a multicentre, multinational, Phase 1/2/3 randomised, placebo-controlled, observer-blind dose-finding, vaccine candidate selection and efficacy study in participants 12 years of age and older. Randomisation was stratified by age: 12 to 15 years of age, 16 to 55 years of age, or 56 years of age and older, with a minimum of 40% of participants in the ≥ 56 -year stratum. The study excluded participants who were immunocompromised and those who had previous clinical or microbiological diagnosis of COVID-19. Participants with pre-existing stable disease, defined as disease not requiring significant

change in therapy or hospitalization for worsening disease during the 6 weeks before enrolment, were included as were participants with known stable infection with human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV).

Efficacy in participants 16 years of age and older – after 2 doses

In the Phase 2/3 portion of Study 2, based on data accrued through 14 November 2020, approximately 44000 participants were randomised equally and were to receive 2 doses of the initially approved COVID-19 mRNA Vaccine or placebo. The efficacy analyses included participants that received their second vaccination within 19 to 42 days after their first vaccination. The majority (93.1%) of vaccine recipients received the second dose 19 days to 23 days after Dose 1. Participants are planned to be followed for up to 24 months after Dose 2, for assessments of safety and efficacy against COVID-19. In the clinical study, participants were required to observe a minimum interval of 14 days before and after administration of an influenza vaccine in order to receive either placebo or COVID-19 mRNA Vaccine. In the clinical study, participants were required to observe a minimum interval of 60 days before or after receipt of blood/plasma products or immunoglobulins within through conclusion of the study in order to receive either placebo or COVID-19 mRNA Vaccine.

The population for the analysis of the primary efficacy endpoint included, 36621 participants 12 years of age and older (18242 in the COVID-19 mRNA Vaccine group and 18379 in the placebo group) who did not have evidence of prior infection with SARS-CoV-2 through 7 days after the second dose. In addition, 134 participants were between the ages of 16 to 17 years of age (66 in the COVID-19 mRNA Vaccine group and 68 in the placebo group) and 1616 participants 75 years of age and older (804 in the COVID-19 mRNA Vaccine group and 812 in the placebo group).

At the time of the primary efficacy analysis, participants had been followed for symptomatic COVID-19 for in total 2214 person-years for the COVID-19 mRNA Vaccine and in total 2222 person-years in the placebo group.

There were no meaningful clinical differences in overall vaccine efficacy in participants who were at risk of severe COVID-19 including those with 1 or more comorbidities that increase the risk of severe COVID-19 (e.g., asthma, body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², chronic pulmonary disease, diabetes mellitus, hypertension).

The vaccine efficacy information is presented in **Table 4**.

Table 4: Vaccine efficacy – First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2, by age subgroup – participants without evidence of infection prior to 7 days after Dose 2 – evaluable efficacy (7 days) population

First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection*			
Subgroup	COVID-19 mRNA Vaccine N^a = 18198 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Placebo N^a = 18325 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Vaccine efficacy % (95% CI)^e
All participants	8 2.214 (17411)	162 2.222 (17511)	95.0 (90.0, 97.9)
16 to 64 years	7 1.706 (13549)	143 1.710 (13618)	95.1 (89.6, 98.1)
65 years and older	1 0.508 (3848)	19 0.511 (3880)	94.7 (66.7, 99.9)
65 to 74 years	1 0.406 (3074)	14 0.406 (3095)	92.9 (53.1, 99.8)
75 years and older	0 0.102 (774)	5 0.106 (785)	100.0 (-13.1, 100.0)

Note: Confirmed cases were determined by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and at least 1 symptom consistent with COVID-19 [*Case definition: (at least 1 of) fever, new or increased cough,

First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection*			
Subgroup	COVID-19 mRNA Vaccine N^a = 18198 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Placebo N^a = 18325 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Vaccine efficacy % (95% CI)^e

new or increased shortness of breath, chills, new or increased muscle pain, new loss of taste or smell, sore throat, diarrhoea or vomiting.]

* Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the last dose) of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by nucleic acid amplification tests (NAAT) [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

- N = Number of participants in the specified group.
- n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
- n2 = Number of participants at risk for the endpoint.
- Two-sided confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time. CI not adjusted for multiplicity.

Efficacy of COVID-19 mRNA Vaccine in preventing first COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 compared to placebo was 94.6% (95% confidence interval of 89.6% to 97.6%) in participants 16 years of age and older with or without evidence of prior infection with SARS-CoV-2.

Additionally, subgroup analyses of the primary efficacy endpoint showed similar efficacy point estimates across genders, ethnic groups, and participants with medical comorbidities associated with high risk of severe COVID-19.

Updated efficacy analyses were performed with additional confirmed COVID-19 cases accrued during blinded placebo-controlled follow-up, representing up to 6 months after Dose 2 in the efficacy population.

The updated vaccine efficacy information is presented in **Table 5**.

Table 5: Vaccine efficacy – First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2, by age subgroup – participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection* prior to 7 days after Dose 2 – evaluable efficacy (7 days) population during the placebo-controlled follow-up period

Subgroup	COVID-19 mRNA Vaccine N^a=20998 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Placebo N^a=21096 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Vaccine efficacy % (95% CI)^e
All participants ^f	77 6.247 (20712)	850 6.003 (20713)	91.3 (89.0, 93.2)
16 to 64 years	70 4.859 (15519)	710 4.654 (15515)	90.6 (87.9, 92.7)
65 years and older	7 1.233 (4192)	124 1.202 (4226)	94.5 (88.3, 97.8)
65 to 74 years	6 0.994 (3350)	98 0.966 (3379)	94.1 (86.6, 97.9)
75 years and older	1 0.239 (842)	26 0.237 (847)	96.2 (76.9, 99.9)

Note: Confirmed cases were determined by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and at least 1 symptom consistent with COVID-19 (symptoms included: fever; new or increased cough; new or increased shortness of breath; chills; new or increased muscle pain; new loss of taste or smell; sore throat; diarrhoea; vomiting).

Subgroup	COVID-19 mRNA Vaccine N^a=20998 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Placebo N^a=21096 Cases n1^b Surveillance time^c (n2^d)	Vaccine efficacy % (95% CI^e)
-----------------	--	--	--

* Participants who had no evidence of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visits 1 and 2), and had negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit prior to 7 days after Dose 2 were included in the analysis.

- N = Number of participants in the specified group.
- n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.
- n2 = Number of participants at risk for the endpoint.
- Two-sided 95% confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.
- Included confirmed cases in participants 12 to 15 years of age: 0 in the COVID-19 mRNA Vaccine group; 16 in the placebo group.

In the updated efficacy analysis, efficacy of COVID-19 mRNA Vaccine in preventing first COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2 compared to placebo was 91.1% (95% CI of 88.8% to 93.0%) during the period when Wuhan/Wild type and Alpha variants were the predominant circulating strains in participants in the evaluable efficacy population with or without evidence of prior infection with SARS-CoV-2.

Additionally, the updated efficacy analyses by subgroup showed similar efficacy point estimates across sexes, ethnic groups, geography and participants with medical comorbidities and obesity associated with high risk of severe COVID-19.

Efficacy against severe COVID-19

Updated efficacy analyses of secondary efficacy endpoints supported benefit of the COVID-19 mRNA Vaccine in preventing severe COVID-19.

As of 13 March 2021, vaccine efficacy against severe COVID-19 is presented only for participants with or without prior SARS-CoV-2 infection (**Table 6**) as the COVID-19 case counts in participants without prior SARS-CoV-2 infection were the same as those in participants with or without prior SARS-CoV-2 infection in both the COVID-19 mRNA Vaccine and placebo groups.

Table 6: Vaccine efficacy – First severe COVID-19 occurrence in participants with or without prior SARS-CoV-2 infection based on the Food and Drug Administration (FDA)* after Dose 1 or from 7 days after Dose 2 in the placebo-controlled follow-up

	COVID-19 mRNA Vaccine Cases n1^a Surveillance time (n2^b)	Placebo Cases n1^a Surveillance time (n2^b)	Vaccine efficacy % (95% CI^c)
After Dose 1 ^d	1 8.439 ^e (22505)	30 8.288 ^e (22435)	96.7 (80.3, 99.9)
7 days after Dose 2 ^f	1 6.522 ^g (21649)	21 6.404 ^g (21730)	95.3 (70.9, 99.9)

Note: Confirmed cases were determined by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and at least 1 symptom consistent with COVID-19 (symptoms included: fever; new or increased cough; new or increased shortness of breath; chills; new or increased muscle pain; new loss of taste or smell; sore throat; diarrhoea; vomiting).

* Severe illness from COVID-19 as defined by FDA is confirmed COVID-19 and presence of at least 1 of the following:

- Clinical signs at rest indicative of severe systemic illness (respiratory rate \geq 30 breaths per minute, heart rate \geq 125 beats per minute, saturation of oxygen \leq 93% on room air at sea level, or ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen $<$ 300 mm Hg);

	COVID-19 mRNA Vaccine Cases n1^a Surveillance time (n2^b)	Placebo Cases n1^a Surveillance time (n2^b)	Vaccine efficacy % (95% CI^c)
--	--	--	--

- Respiratory failure [defined as needing high-flow oxygen, noninvasive ventilation, mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)];
- Evidence of shock (systolic blood pressure < 90 mm Hg, diastolic blood pressure < 60 mm Hg, or requiring vasopressors);
- Significant acute renal, hepatic, or neurologic dysfunction;
- Admission to an Intensive Care Unit;
- Death.

- a. n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- b. n2 = Number of participants at risk for the endpoint.
- c. Two-side confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted to the surveillance time.
- d. Efficacy assessed based on the Dose 1 all available efficacy (modified intention-to-treat) population that included all randomised participants who received at least 1 dose of study intervention.
- e. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from Dose 1 to the end of the surveillance period.
- f. Efficacy assessed based on the evaluable efficacy (7 Days) population that included all eligible randomised participants who receive all dose(s) of study intervention as randomised within the predefined window, have no other important protocol deviations as determined by the clinician.
- g. Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after Dose 2 to the end of the surveillance period.

Efficacy and immunogenicity in adolescents 12 to 15 years of age – after 2 doses

In an initial analysis of Study 2 in adolescents 12 to 15 years of age (representing a median follow-up duration of > 2 months after Dose 2) without evidence of prior infection, there were no cases in 1005 participants who received the vaccine and 16 cases out of 978 who received placebo. The point estimate for efficacy is 100% (95% confidence interval 75.3, 100.0). In participants with or without evidence of prior infection there were 0 cases in the 1119 who received vaccine and 18 cases in 1110 participants who received placebo. This also indicates the point estimate for efficacy is 100% (95% confidence interval 78.1, 100.0).

Updated efficacy analyses were performed with additional confirmed COVID-19 cases accrued during blinded placebo-controlled follow-up, representing up to 6 months after Dose 2 in the efficacy population.

In the updated efficacy analysis of Study 2 in adolescents 12 to 15 years of age without evidence of prior infection, there were no cases in 1057 participants who received the vaccine and 28 cases out of 1030 who received placebo. The point estimate for efficacy is 100% (95% confidence interval 86.8, 100.0) during the period when Alpha variant was the predominant circulating strain. In participants with or without evidence of prior infection there were 0 cases in the 1119 who received vaccine and 30 cases in 1109 participants who received placebo. This also indicates the point estimate for efficacy is 100% (95% confidence interval 87.5, 100.0).

In Study 2, an analysis of SARS-CoV-2 neutralising titres 1 month after Dose 2 was conducted in a randomly selected subset of participants who had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1 month after Dose 2, comparing the response in adolescents 12 to 15 years of age (n = 190) to participants 16 to 25 years of age (n = 170).

The ratio of the geometric mean titres (GMT) in the 12 to 15 years of age group to the 16 to 25 years of age group was 1.76, with a 2-sided 95% CI of 1.47 to 2.10. Therefore, the 1.5-fold noninferiority criterion was met as the lower bound of the 2-sided 95% CI for the geometric mean ratio [GMR] was > 0.67.

Immunogenicity in participants 18 years of age and older – after booster dose

Effectiveness of a booster dose of Comirnaty was based on an assessment of 50% neutralising antibody titres (NT50) against SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020) in Study 2. In this study, the booster dose was administered 5 to 8 months (median 7 months) after the second dose. In Study 2, analyses of NT50 1 month after the booster dose compared to 1 month after the primary series in individuals 18 through 55 years of age who had no serological or virological evidence of past SARS-CoV-2 infection up to 1 month after the booster vaccination demonstrated noninferiority for both geometric mean ratio (GMR) and difference in seroresponse rates. Seroresponse for a participant was defined as achieving a ≥ 4 -fold rise in NT50 from baseline (before primary series). These analyses are summarized in **Table 7**.

Table 7: SARS-CoV-2 neutralisation assay - NT50 (titre)[†] (SARS-CoV-2 USA_WA1/2020) – GMT and seroresponse rate comparison of 1 month after booster dose to 1 month after primary series – participants 18 through 55 years of age without evidence of infection up to 1 month after booster dose* – booster dose evaluable immunogenicity population[±]

	n	1 month after booster dose (95% CI)	1 month after primary series (95% CI)	1 month after booster dose - 1 month after primary series (97.5% CI)	Met noninferiority objective (Y/N)
Geometric mean 50% neutralising titre (GMT)^b	212 ^a	2466.0 ^b (2202.6, 2760.8)	755.7 ^b (663.1, 861.2)	3.26 ^c (2.76, 3.86)	Y ^d
Seroresponse rate (%) for 50% neutralising titre[†]	200 ^e	199 ^f 99.5% (97.2%, 100.0%)	190 ^f 95.0% (91.0%, 97.6%)	4.5% ^g (1.0%, 7.9% ^h)	Y ⁱ

Abbreviations: CI = confidence interval; GMR = geometric mean ratio; GMT = geometric mean titre; LLOQ = lower limit of quantitation; N-binding = SARS-CoV-2 nucleoprotein-binding; NAAT = nucleic acid amplification test; NT50 = 50% neutralising titre; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Y/N = yes/no.

[†] SARS-CoV-2 NT50 were determined using the SARS-CoV-2 mNeonGreen Virus Microneutralisation Assay. The assay uses a fluorescent reporter virus derived from the USA_WA1/2020 strain and virus neutralisation is read on Vero cell monolayers. The sample NT50 is defined as the reciprocal serum dilution at which 50% of the virus is neutralised.

* Participants who had no serological or virological evidence (up to 1 month after receipt of a booster dose of Comirnaty) of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab]) and had a negative NAAT (nasal swab) at any unscheduled visit up to 1 month after the booster dose were included in the analysis.

[±] All eligible participants who had received 2 doses of Comirnaty as initially randomised, with Dose 2 received within the predefined window (within 19 to 42 days after Dose 1), received a booster dose of Comirnaty, had at least 1 valid and determinate immunogenicity result after booster dose from a blood collection within an appropriate window (within 28 to 42 days after the booster dose), and had no other important protocol deviations as determined by the clinician.

- n = Number of participants with valid and determinate assay results at both sampling time points within specified window.
- GMTs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titres and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). Assay results below the LLOQ were set to $0.5 \times \text{LLOQ}$.
- GMRs and 2-sided 97.5% CIs were calculated by exponentiating the mean differences in the logarithms of the assay and the corresponding CIs (based on the Student t distribution).
- Noninferiority is declared if the lower bound of the 2-sided 97.5% CI for the GMR is > 0.67 and the point estimate of the GMR is ≥ 0.80 .
- n = Number of participants with valid and determinate assay results for the specified assay at baseline, 1 month after Dose 2 and 1 month after the booster dose within specified window. These values are the denominators for the percentage calculations.
- Number of participants with seroresponse for the given assay at the given dose/sampling time point. Exact 2-sided CI based on the Clopper and Pearson method.
- Difference in proportions, expressed as a percentage (1 month after booster dose – 1 month after Dose 2).

	n	1 month after booster dose (95% CI)	1 month after primary series (95% CI)	1 month after booster dose - 1 month after primary series (97.5% CI)	Met noninferiority objective (Y/N)
--	---	-------------------------------------	---------------------------------------	--	------------------------------------

h. Adjusted Wald 2-sided CI for the difference in proportions, expressed as a percentage.

i. Noninferiority is declared if the lower bound of the 2-sided 97.5% CI for the percentage difference is > -10%.

Relative vaccine efficacy in participants 16 years of age and older – after booster dose

An interim efficacy analysis of Study 4, a placebo-controlled booster study performed in approximately 10000 participants 16 years of age and older who were recruited from Study 2, evaluated confirmed COVID-19 cases accrued from at least 7 days after booster vaccination up to a data cut-off date of 5 October 2021, which represents a median of 2.5 months post-booster follow-up. The booster dose was administered 5 to 13 months (median 11 months) after the second dose. Vaccine efficacy of the Comirnaty booster dose after the primary series relative to the placebo booster group who only received the primary series dose was assessed.

The relative vaccine efficacy information for participants 16 years of age and older without prior evidence of SARS-CoV-2 infection is presented in **Table 8**. Relative vaccine efficacy in participants with or without evidence of prior SARS-CoV-2 infection was 94.6% (95% confidence interval of 88.5% to 97.9%), similar to that seen in those participants without evidence of prior infection. Primary COVID-19 cases observed from 7 days after booster vaccination were 7 primary cases in the Comirnaty group, and 124 primary cases in the placebo group.

Table 8: Vaccine efficacy – First COVID-19 occurrence from 7 days after booster vaccination – participants 16 years of age and older without evidence of infection – evaluable efficacy population

First COVID-19 occurrence from 7 days after booster dose in participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection*			
	Comirnaty N ^a =4695 Cases n1 ^b Surveillance Time ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a =4 671 Cases n1 ^b Surveillance Time ^c (n2 ^d)	Relative Vaccine Efficacy ^e % (95% CI ^f)
First COVID-19 occurrence from 7 days after booster vaccination	6 0.823 (4659)	123 0.792 (4614)	95.3 (89.5, 98.3)

Note: Confirmed cases were determined by Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) and at least 1 symptom consistent with COVID-19 (symptoms included: fever; new or increased cough; new or increased shortness of breath; chills; new or increased muscle pain; new loss of taste or smell; sore throat; diarrhoea; vomiting).

* Participants who had no serological or virological evidence (prior to 7 days after receipt of the booster vaccination) of past SARS-CoV-2 infection (i.e., N-binding antibody [serum] negative at Visit 1 and SARS-CoV-2 not detected by NAAT [nasal swab] at Visit 1, and had a negative NAAT [nasal swab] at any unscheduled visit prior to 7 days after booster vaccination) were included in the analysis.

- N = Number of participants in the specified group.
- n1 = Number of participants meeting the endpoint definition.
- Total surveillance time in 1000 person-years for the given endpoint across all participants within each group at risk for the endpoint. Time period for COVID-19 case accrual is from 7 days after the booster vaccination to the end of the surveillance period.
- n2 = Number of participants at risk for the endpoint.
- Relative vaccine efficacy of the Comirnaty booster group relative to the placebo group (non-booster).
- Two-sided confidence interval (CI) for relative vaccine efficacy is derived based on the Clopper and Pearson method adjusted for surveillance time.

Immunogenicity of a booster dose following primary vaccination with another authorised COVID-19 vaccine

Effectiveness of a Comirnaty booster dose (30 mcg) in individuals who completed primary vaccination with another authorised COVID-19 vaccine (heterologous booster dose) is inferred from immunogenicity data from an independent National Institutes of Health (NIH) study phase 1/2 open-label clinical trial (NCT04889209) conducted in the United States. In this study, adults (range 19 to 80 years of age) who had completed primary vaccination with Moderna 100 mcg 2-dose series (N = 51, mean age 54±17), Janssen single dose (N = 53, mean age 48±14), or Comirnaty 30 mcg 2-dose series (N = 50, mean age 50±18) at least 12 weeks prior to enrolment and who reported no history of SARS-CoV-2 infection received a booster dose of Comirnaty (30 mcg). The boost with Comirnaty induced a 36, 12, and 20 GMR-fold rise in neutralising titres following the Janssen, Moderna, and Comirnaty primary doses, respectively.

Heterologous boosting with Comirnaty was also evaluated in the CoV-BOOST study (EudraCT 2021-002175-19), a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial of third dose booster vaccination against COVID-19, in which 107 adult participants (median age 71 years of age, interquartile range 54 to 77 years of age) were randomised at least 70 days post 2 doses of AstraZeneca COVID-19 Vaccine. After the AstraZeneca COVID-19 Vaccine primary series, pseudovirus (wild-type), neutralising antibody NT50 GMR-fold change increased 21.6-fold with heterologous Comirnaty booster (n = 95).

5.2. Pharmacokinetic Properties

Not applicable.

5.3. Preclinical Safety Data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeat dose toxicity and reproductive and developmental toxicity.

General toxicity

Rats intramuscularly administered Comirnaty (receiving 3 full human doses once weekly, generating relatively higher levels in rats due to body weight differences) demonstrated some injection site oedema and erythema and increases in white blood cells (including basophils and eosinophils) consistent with an inflammatory response as well as vacuolation of portal hepatocytes without evidence of liver injury. All effects were reversible.

Genotoxicity/Carcinogenicity

Neither genotoxicity nor carcinogenicity studies were performed. The components of the vaccine (lipids and mRNA) are not expected to have genotoxic potential.

Reproductive toxicity

Reproductive and developmental toxicity were investigated in rats in a combined fertility and developmental toxicity study where female rats were intramuscularly administered Comirnaty prior to mating and during gestation (receiving 4 full human doses that generate relatively higher levels in rat due to body weight differences, spanning between pre-mating day 21 and gestational day 20). SARS-CoV-2 neutralising antibody responses were present in maternal animals from prior to mating to the end of the study on postnatal day 21 as well as in foetuses and offspring. There were no vaccine-related effects on female fertility, pregnancy, or embryo-foetal or offspring development. No Comirnaty data are available on vaccine placental transfer or excretion in milk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of Excipients

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate) (ALC-0315)

2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide (ALC-0159)

1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)

Cholesterol

Trometamol

Trometamol hydrochloride

Sucrose

Water for injections

6.2. Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3. Shelf Life

Unopened vial

Frozen vial

18 months when stored at -90 °C to -60 °C.

The vaccine will be received frozen at -90 °C to -60 °C. Frozen vaccine can be stored either at -90 °C to -60 °C or 2 °C to 8 °C upon receipt.

Single dose vials

When stored frozen at -90 °C to -60 °C, 10-vial packs of single dose vials of the vaccine can be thawed at 2 °C to 8 °C for 2 hours or individual vials can be thawed at room temperature (up to 30 °C) for 30 minutes.

Multidose vials

When stored frozen at -90 °C to -60 °C, 10-vial packs of multidose vials of the vaccine can be thawed at 2 °C to 8 °C for 6 hours or individual vials can be thawed at room temperature (up to 30 °C) for 30 minutes.

Thawed vial

10 weeks storage and transportation at 2 °C to 8 °C within the 18-month shelf life.

- Upon moving the vaccine to 2 °C to 8 °C storage, the updated expiry date must be written on the outer carton and the vaccine should be used or discarded by the updated expiry date. The original expiry date should be crossed out.
- If the vaccine is received at 2 °C to 8 °C it should be stored at 2 °C to 8 °C. The expiry date on the outer carton should have been updated to reflect the refrigerated expiry date and the original expiry date should have been crossed out.

Prior to use, the unopened vials can be stored for up to 12 hours at temperatures between 8 °C and 30 °C.

Thawed vials can be handled in room light conditions.

Once thawed, the vaccine should not be re-frozen.

Handling of temperature excursions during refrigerated storage

- Stability data indicate that the unopened vial is stable for up to 10 weeks when stored at temperatures from -2 °C to 2 °C, within the 10-week storage period between 2 °C and 8 °C.
- Stability data indicate the vial can be stored for up to 24 hours at temperatures of 8 °C to 30 °C, including up to 12 hours following first puncture.

This information is intended to guide healthcare professionals only in case of temporary temperature excursion.

Opened vial

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 12 hours at 2 °C to 30 °C, which includes up to 6 hours transportation time. From a microbiological point of view, unless the method of opening precludes the risks of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

6.4. Special Precautions for Storage

Store in a freezer at -90 °C to -60 °C.

Store in the original package in order to protect from light.

During storage, minimise exposure to room light, and avoid exposure to direct sunlight and ultraviolet light.

For storage conditions after thawing and first opening, see section **6.3. Shelf Life**.

6.5. Nature and Contents of Container

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 dispersion is supplied in a 2 mL clear vial (type I glass) with a stopper (synthetic bromobutyl rubber) and a grey flip-off plastic cap with aluminium seal.

One single dose vial contains 1 dose of 0.3 mL, see sections **4.2. Posology and Method of Administration** and **6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling**.

One multidose vial (2.25 mL) contains 6 doses of 0.3 mL, see sections **4.2. Posology and Method of Administration** and **6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling**.

Single dose vial pack size: 10 vials.

Multidose vial pack sizes: 10 vials or 195 vials

Not all pack sizes may be marketed.

6.6. Special Precautions for Disposal and Other Handling

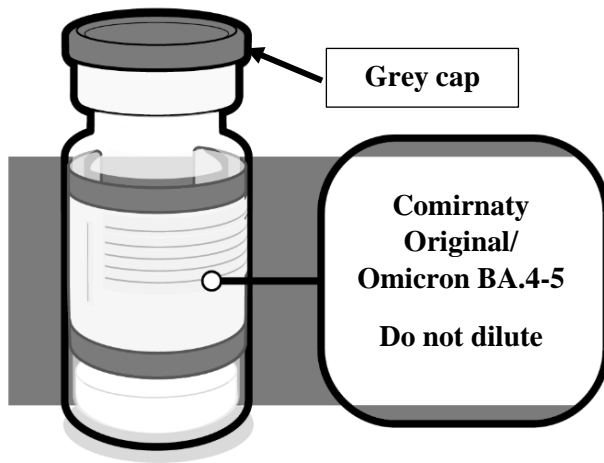
Handling instructions

Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 should be prepared by a healthcare professional using aseptic technique to ensure the sterility of the prepared dispersion.

Age Range	Dilution Information	Doses Per Vial	Dose Volume
12 years and older	Do not dilute prior to use	1 or 6	0.3 mL

INSTRUCTIONS APPLICABLE TO BOTH SINGLE DOSE AND MULTIDOSE VIALS

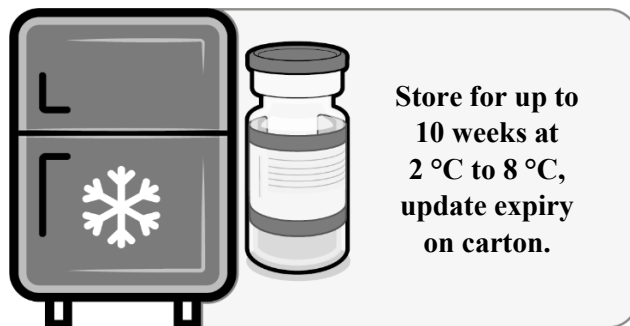
VIAL VERIFICATION OF COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MICROGRAMS)/DOSE DISPERSION FOR INJECTION (12 YEARS AND OLDER)



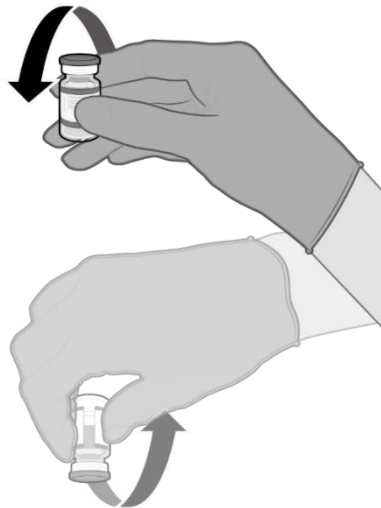
15/15 mcg

- Verify that the vial has a grey plastic cap and the product name is **Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 micrograms)/dose dispersion for injection**.
- Check whether the vial is a single dose vial or a multidose vial and follow the applicable handling instructions below.
- If the vial has another product name on the label, please make reference to the product leaflet for that formulation.

HANDLING PRIOR TO USE OF COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MICROGRAMS)/DOSE DISPERSION FOR INJECTION (12 YEARS AND OLDER)



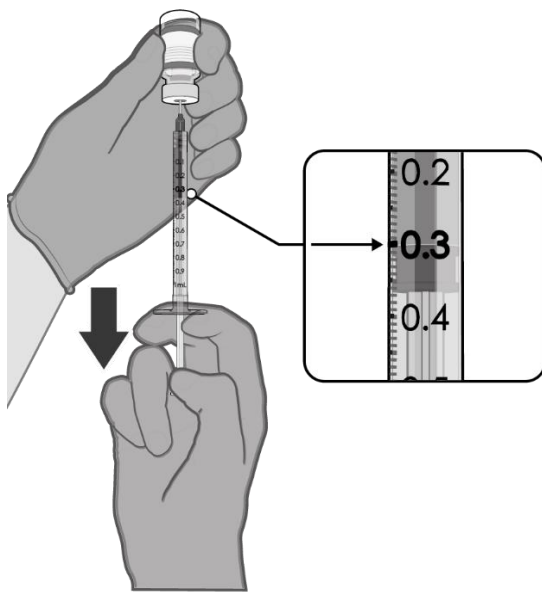
- If the single or multidose vial is stored frozen it must be thawed prior to use. Frozen vials should be transferred to an environment of 2 °C to 8 °C to thaw. Ensure vials are completely thawed prior to use.
 - Single dose vials: A 10-vial pack of single dose vials may take 2 hours to thaw.
 - Multidose vials: A 10-vial pack of multidose vials may take 6 hours to thaw.
- Upon moving vials to 2 °C to 8 °C storage, update the expiry date on the carton.
- Unopened vials can be stored for up to 10 weeks at 2 °C to 8 °C; not exceeding the printed expiry date (EXP).
- Alternatively, individual frozen vials may be thawed for 30 minutes at temperatures up to 30 °C.
- Prior to use, the unopened vial can be stored for up to 12 hours at temperatures up to 30 °C. Thawed vials can be handled in room light conditions.



Gently × 10

- Gently mix by inverting vials 10 times prior to use. Do not shake.
- Prior to mixing, the thawed dispersion may contain white to off-white opaque amorphous particles.
- After mixing, the vaccine should present as a white to off-white dispersion with no particulates visible. Do not use the vaccine if particulates or discoloration are present.

PREPARATION OF INDIVIDUAL 0.3 mL DOSES OF COMIRNATY ORIGINAL/OMICRON BA.4-5 (15/15 MICROGRAMS)/DOSE DISPERSION FOR INJECTION (12 YEARS AND OLDER)



0.3 mL vaccine

Single dose vials

- Withdraw a single 0.3 mL dose of vaccine.
- Discard vial and any excess volume.

Multidose vials

- Multidose vials contain 6 doses of 0.3 mL each.
- Using aseptic technique, cleanse the vial stopper with a single-use antiseptic swab.
- Withdraw 0.3 mL of Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

Low dead-volume syringes and/or needles should be used in order to extract 6 doses from a single vial. The low dead-volume syringe and needle combination should have a dead volume of no more than 35 microlitres.

If standard syringes and needles are used, there may not be sufficient volume to extract a sixth dose from a single vial.

- Each dose must contain 0.3 mL of vaccine.
- If the amount of vaccine remaining in the vial cannot provide a full dose of 0.3 mL, discard the vial and any excess volume.
- Record the appropriate date/time on the vial. Discard any unused vaccine 12 hours after first puncture.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer (Thailand) Limited

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

2C 8/66 (NBC)

9. DATE OF AUTHORIZATION

01 May 2023

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

24 November 2023

LPD Revision No.: 5.0

LPD Date: November 24, 2023

Country: Thailand

LABELING INFORMATION

COMIRNATY™ Original/Omicron BA.4-5 (15/15 micrograms)/dose

Dispersion for injection

Adults and adolescents from 12 years

COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified)

Tozinameran/Famtozinameran

10 Single Dose Vials

195 Multidose Vials

10 Multidose Vials

Statement of active substance(s)

One dose (0.3 mL) contains 15 micrograms of tozinameran and 15 micrograms of famtozinameran.

Single dose vials: Each vial contains 1 dose of 0.3 mL.

Multidose vials: Each vial contains 6 doses of 0.3 mL.

List of Excipients

ALC-0315, ALC-0159, DSPC, Cholesterol, Trometamol, Trometamol hydrochloride, Sucrose, Water for injections.

Method and route(s) of administration

Intramuscular Use.

Do not dilute prior to use.

Read the package leaflet before use and for additional storage information.

Keep out of the sight and reach of children.

Scan QR code for more information.



Scan QR code for more information

Storage condition

Store at 2 °C to 8 °C after receipt. Do not refreeze once thawed.

Store in the original package in order to protect from light.

Multidose vials: After first puncture, store at 2 °C to 30 °C and use within 12 hours.

ยาควบคุมพิเศษ

Reg. No. 2C 8/66 (NBC)

PC:

Lot/EXP (at -90 °C to -60 °C)/SN

(ยาล้างอายุ)

Expiry date at 2°C to 8°C (Maximum 10 weeks; Cross out the former expiry date.)



ใช้เฉพาะสถานพยาบาล

Manufactured by:

- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs-Sint-Amands, Belgium
- BioNTech Manufacturing GmbH, Marburg, Germany
- Allergopharma GmbH & Co. KG, Reinbek, Germany

Released by:

- Pfizer Manufacturing Belgium NV, Puurs-Sint-Amands, Belgium
- BioNTech Manufacturing GmbH, Mainz, Germany

Imported by:

Pfizer (Thailand) Limited
Bangkok, Thailand